

50376
1994
305
N° d'ordre : 1436

50376 8102 552
1994
305

THESE

présentée à



L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Frédéric HAPIOT

**SYNTHESE, CARACTERISATION ET APPLICATIONS EN
HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETOESTERS
PROCHIRAUX DE COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES DU
RUTHENIUM COORDINES PAR DES LIGANDS
AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES (AMPP) ET DERIVES.**

Soutenue le 19 Décembre 1994 devant la commission d'examen :

MM. A. MORTREUX	Président
B. CHAUDRET	Rapporteur
D. SINOU	Rapporteur
R. SCHMID	Examineur
J. BROCARD	Examineur
Mme F. AGBOSSOU	Examineur

A mes parents

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, URA CNRS 402, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, sous la direction de Monsieur A. Mortreux, Professeur à l'Université de Lille I.

Je ne saurais oublier la mémoire de Monsieur le Professeur F. Petit qui m'a accueilli dans son laboratoire et je tiens à témoigner ici du souvenir reconnaissant que je conserve.

Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à Monsieur A. Mortreux, Professeur à l'Université de Lille I, pour avoir inspiré ce travail ainsi que pour l'aide efficace qu'il m'a toujours apportée. Il me fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie très vivement Messieurs B. Chaudret, Directeur de Recherche au Laboratoire de Chimie de Coordination de Toulouse et D. Sinou, Professeur à l'Université de Lyon I, d'avoir apporté leur caution scientifique en acceptant de juger ce travail.

Je suis très honoré de la présence de Monsieur R. Schmid, Directeur du département R&D de la Catalyse chez Hoffmann-La Roche &Co, et lui suis très reconnaissant d'avoir bien voulu siéger à ce jury.

Mes remerciements vont également à Monsieur J. Brocard, Professeur à l'Université de Lille I, pour m'avoir initié à la chimie organométallique et pour les excellentes relations que nous avons toujours entretenues. Je le remercie d'avoir bien voulu juger ce travail.

Ma gratitude est acquise à Madame F. Agbossou, Chargé de recherche au CNRS, qui a dirigé ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde affection pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses compétences et les précieux conseils qu'elle m'a toujours prodigués. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

Je suis aussi très reconnaissant à Madame C. Méliet et Monsieur J.-F. Carpentier pour m'avoir fait profiter de leurs compétences et pour leur sympathie. Je remercie également Messieurs P. Watkin, B. Mouchel, G. Ricart et J.-P. Wignacourt pour l'aide technique qu'ils m'ont apportée, ainsi que le personnel technique de l'ENSCL pour son dévouement et sa gentillesse.

Je ne saurais terminer sans adresser le témoignage de mon amitié à mes camarades de laboratoire. Ma pensée va tout particulièrement à M. Devocelle et J.-F. Pelletier qui, j'en suis convaincu, garderont comme moi un excellent souvenir de ces années passées ensemble.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	10
CHAPITRE I : HYDROGENATION ASYMETRIQUE : GENERALITES ET HISTORIQUE.....	13
I- GENERALITES.....	14
1.1- Importance des composés optiquement actifs.....	14
1.2- Méthodes d'obtention de molécules chirales.....	17
1.2.1- La résolution d'un mélange racémique.....	17
1.2.1.1- Méthodes physiques.....	17
1.2.1.2- Dédoublément via des diastéréoisomères.....	18
1.2.1.3- Dédoublément cinétique.....	18
1.2.2- Synthèses à partir de chirois.....	18
1.2.3- Méthodes enzymatiques.....	19
1.2.4- La synthèse asymétrique.....	19
1.2.4.1- Synthèse asymétrique utilisant des auxiliaires chiraux.....	19
1.2.4.2- Synthèse asymétrique utilisant des réactifs chiraux.....	19
1.2.4.3- Synthèse asymétrique utilisant des catalyseurs chiraux.....	20
1.3- Induction asymétrique et théorie de l'état de transition.....	20
1.4- Généralités sur les catalyseurs organométalliques.....	23
1.4.1- Caractéristiques fondamentales.....	23
1.4.2- Catalyseurs organométalliques et asymétrie.....	23
II- L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE EN PHASE HOMOGENE.....	25
2.1- Hydrogénation asymétrique d'oléfines par des complexes du rhodium.....	25
2.1.1- Les premiers catalyseurs du rhodium et ligands chiraux.....	25
2.1.2- Mécanisme.....	28
2.2- Hydrogénation asymétrique de cétones par des complexes du rhodium.....	30
2.3- Hydrogénation asymétrique d'imines par des complexes du rhodium.....	32
2.4- Hydrogénation asymétrique par des complexes du ruthénium.....	33
2.4.1- Les catalyseurs chiraux du ruthénium(II) : synthèses et structures.....	33
2.4.2- Hydrogénation asymétrique d'oléfines.....	35
2.4.2.1- Enamides.....	35
2.4.2.2- Acides carboxyliques insaturés.....	35
2.4.2.3- Alcools allyliques et homoallyliques.....	37
2.4.3- Hydrogénation asymétrique de cétones.....	38
2.4.3.1- Cétones fonctionnalisées.....	38

2.4.3.2- β -cétocesters α -insaturés : résolution cinétique dynamique.....	40
2.4.4- Conclusion.....	42
CHAPITRE II : LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITE « AMPP »...	43
I- INTRODUCTION.....	44
II- SYNTHESSES DES AMPP.....	45
2.1- Généralités.....	45
2.2- La diversité des coordinats AMPP.....	46
2.2.1- La structure des AMPP.....	46
2.2.1.1- Les AMPP linéaires.....	46
2.2.1.2- Les AMPP cycliques.....	47
2.2.1.3- Les tridentates.....	47
2.2.2- Les substituants des atomes de phosphore.....	47
2.2.2.1- Les coordinats aryl-AMPP.....	48
2.2.2.2- Les coordinats alkyl-AMPP.....	48
2.2.2.3- Les coordinats alkyl,aryl-AMPP.....	49
III- APPLICATIONS EN CATALYSE.....	51
3.1- Hydroformylation du styrène.....	51
3.2- Hydrovinylation et cyclodimérisation de diènes conjugués.....	51
3.3- Hydrogénation d'oléfines.....	52
3.4- Hydrogénation de cétones.....	53
CHAPITRE III : LES AMPP APPLIQUES AUX RUTHENIUM.....	57
I- INTRODUCTION.....	58
II- (S)-Cy,Cy-ProNOP.....	58
III- (S)-Ph,Ph-ProNOP.....	59
IV- (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP.....	59
V- (S)-OEt,OEt-ProNOP.....	60
VI- CONCLUSION.....	60

CHAPITRE IV : HYDROGENATION D'α-CETOESTERS PROCHIRAUX PAR DES COMPLEXES Ru(II)-AMPP	62
I- GENERALITES	63
1.1- Le couple Ru(II)-AMPP.....	63
1.2- Les substrats.....	63
1.3- Les catalyseurs.....	64
II- LES COMPLEXES CATIONIQUES [RuX(arène)(AMPP)]X	65
2.1 Introduction.....	65
2.2- Synthèse des complexes.....	65
2.2.1- Synthèse du complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl$	65
2.2.2- Synthèse du complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]Cl$	69
2.2.3- Synthèse du complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)]Cl$	74
2.2.4- Synthèse du complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-OEt,OEt-ProNOP)]Cl$	74
2.2.5- Synthèse du complexe $[RuI(p-cymène)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]I$	76
2.2.6- Conclusions.....	77
2.3- Catalyse.....	78
2.3.1- Le complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl$	78
2.3.2- Le complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]Cl$	79
2.3.3- Le complexe $[RuI(C_6H_6)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]I$	81
2.3.7- Conclusions.....	82
III- LES COMPLEXES Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂	84
3.1- Introduction.....	84
3.2- Synthèse des complexes Ru(AMPP)(2-méthylallyl) ₂	84
3.2.1- Le complexe $Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(2-méthylallyl)_2$	84
3.2.2- Le complexe $Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)_2$	85
3.2.3- Le complexe $Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)_2$	87
3.2.4- Le complexe $Ru((S)-OEt,OEt-ProNOP)(2-méthylallyl)_2$	87
3.2.5- Conclusion.....	88
3.3- Catalyse.....	88
3.3.1- Le complexe $Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)_2$	88
3.3.2- Le complexe $Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)_2$	89
3.3.3- Le complexe $Ru((S)-OEt,OEt-ProNOP)(2-méthylallyl)_2$	91
3.3.4- Conclusions.....	92
IV- LES COMPLEXES Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂	94

4.1- Introduction.....	94
4.2- Synthèse des complexes $Ru(AMPP)(OCOCH_3)_2$	94
4.2.1- Synthèse du complexe $Ru((S)-Cy, Cy-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	94
4.2.2- Synthèse du complexe $Ru((S)-Ph, Ph-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	95
4.2.3- Synthèse du complexe $Ru((S)-Ph, Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH_3)_2$	97
4.2.4- Synthèse du complexe $Ru((S)-OEt, OEt-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	98
4.2.5- Conclusions.....	99
4.3- Catalyse.....	99
4.3.1- Le complexe $Ru((S)-Cy, Cy-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	99
4.3.2- Le complexe $Ru((S)-Ph, Ph-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	100
4.3.3- Le complexe $Ru((S)-Ph, Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH_3)_2$	100
4.3.4- Conclusions.....	101

V- LES COMPLEXES $Ru(AMPP)(OCOCH_3)_2$ 103

5.1- Introduction.....	103
5.2- Synthèse des complexes $Ru(AMPP)(OCOCH_3)_2$	103
5.2.1- Synthèse du complexe $Ru((S)-Cy, Cy-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	103
5.2.2- Synthèse du complexe $Ru((S)-Ph, Ph-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	104
5.2.3- Synthèse du complexe $Ru((S)-Ph, Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH_3)_2$	107
5.2.4- Synthèse du complexe $Ru((S)-OEt, OEt-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	108
5.2.5- Conclusions.....	108
5.3- Catalyse.....	108
5.3.1- Le complexe $Ru((S)-Cy, Cy-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	108
5.3.2- Le complexe $Ru((S)-Ph, Ph-ProNOP)(OCOCH_3)_2$	109
5.3.3- Le complexe $Ru((S)-Ph, Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH_3)_2$	110
5.3.4- Conclusions.....	111

CHAPITRE V : COMPARAISON DES PROPRIETES SYNTHETIQUES ET CATALYTIQUES DES COMPLEXES $Ru(II)$ -AMPP..... 112

I- ASPECTS SYNTHETIQUES..... 113

II- PROPRIETES CATALYTIQUES..... 114

CHAPITRE VI : ETUDE MECANISTIQUE..... 116

I- INTRODUCTION.....	117
II- LA CETOPANTOYLLACTONE.....	117
2.1- Evolution de l'énantiosélectivité en fonction de la conversion.....	117
2.2- Formation d'un hydrure de ruthénium.....	120
III- LE PYRUVATE D'ETHYLE.....	123
IV- ISOMERIE CIS-TRANS.....	127
V- CONCLUSIONS.....	127
CONCLUSION GENERALE.....	128
PARTIE EXPERIMENTALE.....	131
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	147

ABBREVIATIONS ET SYMBOLES.

*	Indique la chiralité
AMPP	Aminophosphinephosphinite
COD	1,5-Cyclooctadiène
Cy	Cyclohexyle
Cp	Cyclopentyle
d	doublet
dd	doublet dédoublé
ee	Excès énantiomérique
FAB	Fast Atom Bombardement
P	Monophosphine
P ₂	Diphosphine chélatante
Ph	Phényle
R	Groupement alkyle ou aryle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
Ru	Complexe de ruthénium
RX	Rayons X
s	singulet
S	Molécule de solvant
t	triplet
THF	Tétrahydrofurane

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, des méthodes rivalisant d'originalité ont été mises au point par les chimistes afin de donner accès à des molécules énantiomériquement enrichies.

Pour ce faire, parallèlement à la catalyse hétérogène et enzymatique pour lesquelles les conditions d'utilisation (asepsie, pH, température) limitent le champ d'application, l'utilisation de complexes métalliques chiraux en phase homogène est devenue une des stratégies les plus puissantes pour générer une multiplication chirale.

En particulier, les récents développements en hydrogénation asymétrique en phase homogène par des catalyseurs à base de métaux de transition sont remarquables. Leur portée dépasse largement le cadre de l'étude théorique et de nombreuses applications industrielles sont nées des diverses recherches menées dans ce domaine.

Après les très bons résultats enregistrés en hydrogénation asymétrique d'oléfines et de cétones activées prochirales par des complexes chiraux du rhodium, les chercheurs se sont tournés vers d'autres métaux du Groupe VIII.

C'est ainsi que des complexes du ruthénium, associés à des diphosphines chirales, ont prouvé d'étonnantes capacités d'induction asymétrique sur une grande variété de substrats prochiraux. De nombreux exemples sont présentés dans la première partie de ce manuscrit et celui des complexes Ru(II)-BINAP est particulièrement significatif à cet égard, des énantiosélectivités proches de 100% étant très souvent observées.

Une seconde partie sera plus particulièrement consacrée aux ligands aminophosphinephosphinites dont nous rappellerons les principes synthétiques et les multiples applications catalytiques.

Après avoir situé l'hydrogénation asymétrique avec ses caractéristiques et ses contraintes, nous aborderons alors l'examen de ce qui a constitué notre travail durant ces deux années de recherches.

L'étude qui a été menée apporte un éclairage particulier sur les complexes du ruthénium coordonnés par des ligands aminophosphinephosphinites en consacrant un long chapitre à leurs synthèses et aux perspectives qu'elles ouvrent en hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters prochiraux.

Enfin, nous développerons les premiers résultats issus de l'étude mécanistique qui est en cours, afin d'étayer nos hypothèses sur la compréhension du transfert de l'information chirale.

CHAPITRE I

HYDROGENATION ASYMETRIQUE : GENERALITES ET HISTORIQUE

I- GENERALITES

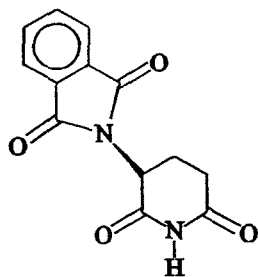
1.1- IMPORTANCE DES COMPOSES OPTIQUEMENT ACTIFS.

La chiralité moléculaire (du grec *kheir*, main) constitue un des concepts essentiels de la biologie et de la biochimie. La vie elle-même en dépend puisque les systèmes vivants, composés d' α -aminoacides L dans leurs protéines et de sucres D dans leur ADN, interagissent de façon décisive avec des énantiomères. En effet, la plupart des fonctions responsables du métabolisme et de nombreuses réponses biologiques sont le résultat d'une reconnaissance chirale spécifique de substrats par des enzymes, des récepteurs ou d'autres sites naturels, constitués de macromolécules repliées autour d'un centre actif, formant une poche chirale où se trouve le site actif sur lequel a lieu la transformation chimique.

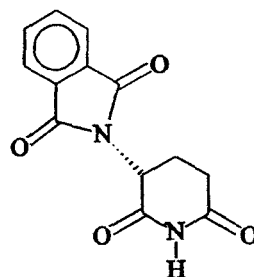
La chiralité est omniprésente en chimie organique. Initialement consacrée à l'isolement et à l'identification des composés naturels, la chimie organique touche maintenant tous les secteurs (matériaux, agriculture, santé, parfumerie, colorants,...). La découverte de méthodes efficaces de préparation de substances chirales est donc devenue un défi pour les chimistes de synthèse.

En industrie pharmaceutique, selon une publication récente ¹, plus de 50% des médicaments commercialisés à travers le monde possèdent un centre stéréogénique, même s'ils ne sont disponibles, pour bon nombre d'entre eux, que sous forme racémique. Parmi les principes actifs pharmaceutiques issus de molécules de synthèse, environ 35% sont optiquement actifs et moins de 6% sont commercialisés optiquement purs ².

Comme les deux énantiomères d'une molécule chirale peuvent parfois agir différemment, une attention particulière est accordée à l'obtention des énantiomères purs. En usage pharmaceutique, l'énantiomère non biologiquement actif est considéré de plus en plus comme une impureté. Ainsi, la thalidomide sous forme racémique, vendue comme tranquillisant puissant et administré aux femmes enceintes dans les années 1960, fut la cause de nombreuses morts foetales et malformations congénitales. En effet, si l'isomère (R) est un tranquillisant, l'isomère (S) est lui tératogène ³ (Schéma 1).



(S)-Thalidomide (tératogène)

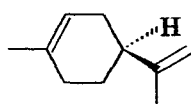


(R)-Thalidomide (analgésique)

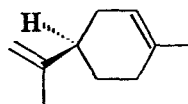
Schéma 1

Tous les couples d'énantiomères ne présentent heureusement pas des propriétés nocives pour l'homme. Le schéma 2 regroupe quelques substances dont l'activité chez l'homme dépend de leur chiralité :

LIMONENE

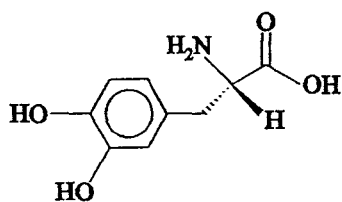


(R)-Parfum de citron

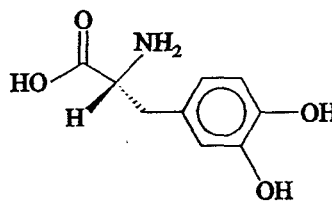


(S)-Parfum d'orange

DOPA

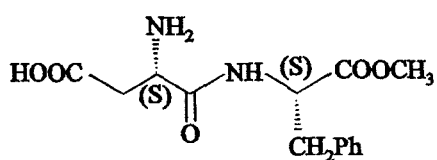


(S)-Antiparkinsonien



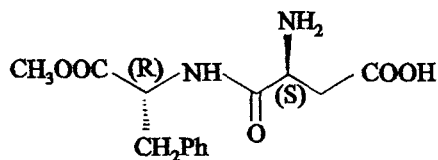
(R)-Inactif

ASPARTAME



(S,S)-Saveur sucrée (Aspartame)

190 fois plus sucrant que le saccharose

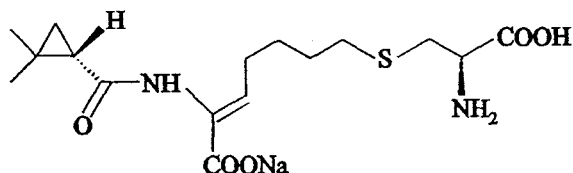


(S,R)-Amer

Schéma 2

Pendant longtemps, les composés optiquement purs ne pouvaient être obtenus que par des méthodes biologiques, enzymatiques ⁴ ou de dédoublement. Récemment, l'apparition de nouvelles méthodes ⁵ de synthèse associées à des techniques analytiques sophistiquées ⁶ a permis d'obtenir en laboratoire des quantités importantes de molécules énantiomériquement pures. En fait, quelques unes de ces méthodes telles que l'époxydation asymétrique de Sharpless ⁷, l'isomérisation asymétrique ⁸, l'hydrogénation asymétrique ⁹ et la cyclopropanation asymétrique ¹⁰ ont atteint un tel niveau de viabilité que leur application industrielle est désormais réalité ¹¹ (Schéma 3).

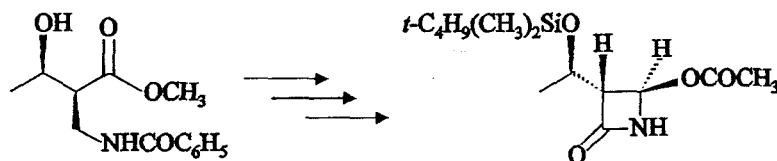
CYCLOPROPANATION D'OLEFINES (Catalyse au cuivre)



Cilastatine (stabilisateur, *in vivo*, de l'antibiotique imipénème)

Sumitomo Chemical, Merck Sharp & Dohme

HYDROGENATION DE CETONES (Catalyse au ruthénium)

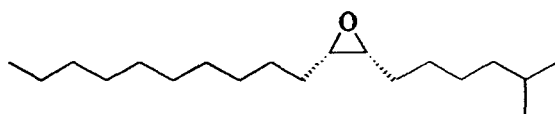


Produit d'hydrogénation asymétrique

intermédiaire commun de synthèse des antibiotiques de la famille des carbapénèmes

Takasago International Corporation

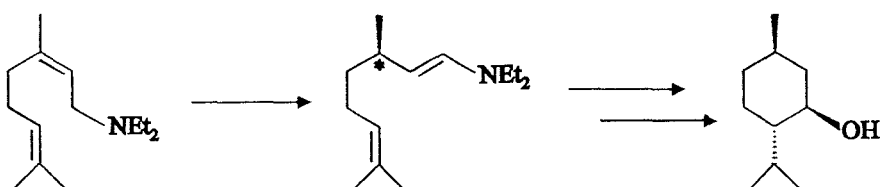
EPOXYDATION D'ALCOOLS ALLYLIQUES (Catalyse au titane)



disparlure (phéromone d'insecte)

J. T. Baker, Shanghai Inst. for Org. Chem.

SYNTHÈSE DU (-)-MENTHOL (Catalyse au rhodium)



Takasago International Corporation

Schéma 3

A partir de ces quelques exemples, il est aisé de comprendre l'engouement extraordinaire porté ces dernières années à la synthèse de molécules énantiomériquement pures.

1.2- METHODES D'OBTENTION DE MOLECULES CHIRALES.¹²

Il existe essentiellement quatre méthodes pour obtenir des composés organiques optiquement purs:

- _ dédoublement d'un mélange racémique
- _ utilisation d'un synthon chiral (chiron)
- _ méthodes enzymatiques
- _ synthèse asymétrique.

1.2.1- La résolution d'un mélange racémique.¹³

En fonction de la nature du substrat, on distingue trois méthodes de dédoublement d'un mélange racémique:

1.2.1.1- Méthodes physiques :

Deux approches sont possibles :

- _ cristallisation directe^{14, 15} (tartrate, Pasteur, 1848)
- _ cristallisation préférentielle (ensemencement,...)¹⁶.

1.2.1.2- Dédoublément via des diastéréoisomères :

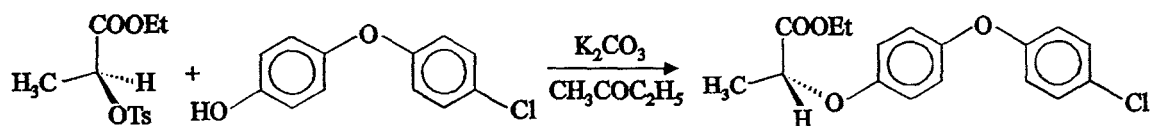
Par réaction d'un mélange d'énantiomères avec un composé optiquement actif, on obtient des diastéréoisomères possédant des propriétés physiques différentes. La séparation des diastéréoisomères peut alors être réalisée par cristallisation, distillation ou par des méthodes chromatographiques ¹⁷.

1.2.1.3- Dédoublément cinétique ¹⁸ :

Il est basé sur le principe selon lequel un des deux énantiomères subit une réaction sélective en présence d'un réactif optiquement actif. L'autre énantiomère reste inchangé, se détruit ou se racémise. Dans le cas idéal, un énantiomère est converti en produit alors que l'autre s'épimérise. De fait, les deux énantiomères de départ sont transformés quantitativement en produit attendu.

1.2.2- Synthèses à partir de chirois ¹⁹.

Pour les synthèses réalisées à partir de chirois, qui sont le plus souvent des molécules d'origine naturelle faciles d'accès et peu onéreuses, toutes les transformations doivent présenter un caractère hautement stéréosélectif pour conduire à l'énantiomère désiré. Comme la stéréochimie du composé de départ détermine celle du produit, la disponibilité de l'isomère désiré comme réactif peut être un facteur limitatif dans cette approche. L'équation 1 illustre le procédé Hoechst pour la production d'acide α -phénoxypropionique optiquement actif par cette méthode à partir d'un dérivé de l'acide lactique ¹⁹.



Equation 1

1.2.3- Méthodes enzymatiques ²⁰.

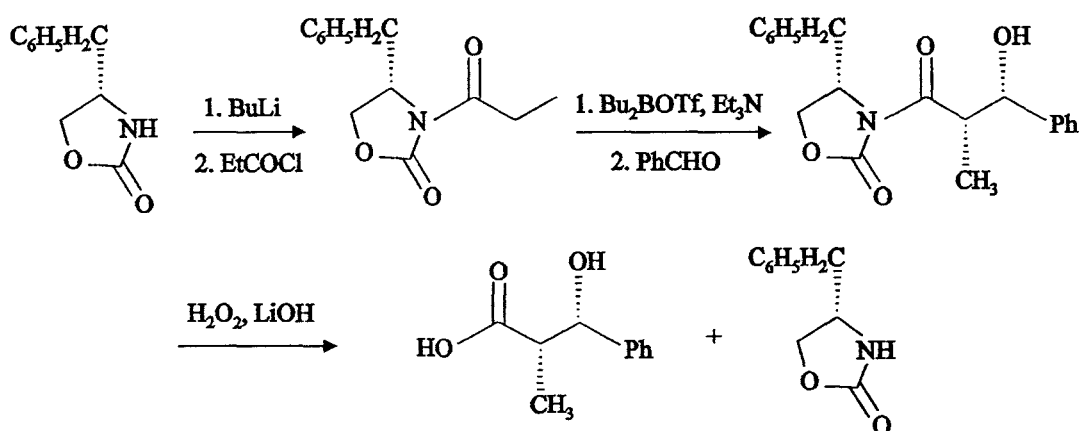
L'utilisation des microorganismes ou d'enzymes isolés constitue encore à l'heure actuelle une méthode très étudiée pour, soit créer un centre chiral, soit effectuer une transformation sur l'un des énantiomères d'un mélange racémique. Un exemple représentatif de ces méthodes est la réduction réalisée en présence de levures de boulanger.

1.2.4- La synthèse asymétrique ⁵.

La synthèse asymétrique implique la création d'un ou plusieurs centres chiraux à partir d'un composé prochiral en présence d'un agent optiquement actif en quantité stoechiométrique ou catalytique. Trois principales approches sont décrites :

1.2.4.1- Synthèse asymétrique utilisant des auxiliaires chiraux.

L'auxiliaire chiral labile est fixé sur le substrat à transformer jusqu'à l'étape ultime de clivage, puis est régénéré en fin de réaction (Equation 2 : Auxiliaire oxazolidinone chiral d'Evans). ²¹

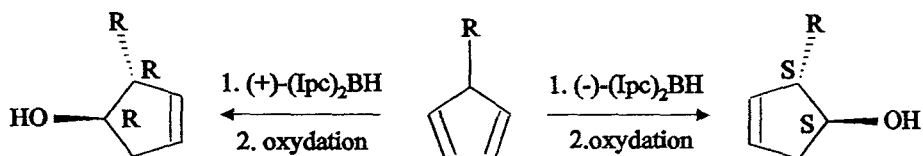


Equation 2

1.2.4.2- Synthèse asymétrique utilisant des réactifs chiraux.

Un réactif portant un substituant ou un ligand chiral réagit avec le substrat prochiral dans une transformation sélective sans transférer le groupe ou le ligand sur le substrat pour former

le produit optiquement enrichi. Un exemple utilisant les boranes en tant que catalyseurs chiraux est décrit par l'équation 3 ((Ipc)₂BH = diisopinocamphéylborane)²².



Equation 3

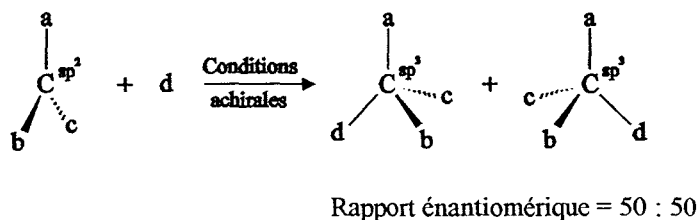
1.2.4.3- Synthèse asymétrique utilisant des catalyseurs chiraux.

La synthèse de composés optiquement actifs à l'aide des catalyseurs est particulièrement intéressante dans la mesure où de grandes quantités de produits chiraux sont formées grâce à de très faibles quantités d'une source chirale.

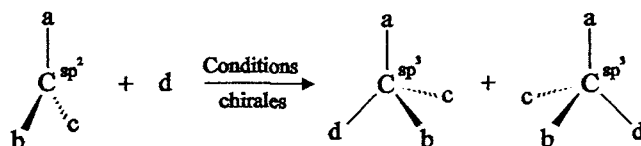
Des trois méthodes décrites sur la synthèse asymétrique, c'est l'approche que nous nous proposons de développer dans le cadre de l'hydrogénation asymétrique après avoir présenté quelques rappels sur l'origine de l'induction asymétrique et les caractéristiques fondamentales des catalyseurs organométalliques.

1.3- INDUCTION ASYMETRIQUE ET THEORIE DE L'ETAT DE TRANSITION²³.

La synthèse organique classique ne permet pas d'obtenir sélectivement une molécule R ou S. Par exemple, sans participation d'un centre chiral, par réaction d'un nucléophile sur un composé prochiral, les deux énantiomères du produit de la réaction sont obtenus dans des proportions identiques.



Il est donc nécessaire de travailler dans des conditions chirales pour que le rapport des deux énantiomères soit différent de 50 : 50.



Rapport énantiomérique \neq 50 : 50

L'interprétation de l'induction asymétrique repose sur la théorie de l'état de transition. Considérons une réaction d'un substrat prochiral Σ et un réactif \subseteq qui conduit, selon une même loi de vitesse, à deux intermédiaires des produits primaires de la réaction en quantités égales $\Sigma-\supseteq$ et $\Sigma-\subseteq$. Si le substrat Σ est porteur d'un groupe chiral $*$, il se formera deux diastéréoisomères $\Sigma^*-\supseteq$ et $\Sigma^*-\subseteq$ qui peuvent être en proportions inégales. La figure 1 illustre le diagramme énergétique lié à la formation des deux diastéréoisomères. Dans le premier exemple, le produit $\Sigma^*-\supseteq$ est plus stable que $\Sigma^*-\subseteq$ (Figure 1a) alors que c'est l'inverse dans le second (Figure 1b). Cependant dans les deux cas, le niveau énergétique de l'état de transition $[\Sigma^*-\supseteq]^\ddagger$ est plus bas que celui de $[\Sigma^*-\subseteq]^\ddagger$. En d'autres termes, si la réaction est sous contrôle cinétique, le passage par l'intermédiaire $\Sigma^*-\supseteq$ sera toujours prépondérant alors que sous contrôle thermodynamique, $\Sigma^*-\supseteq$ sera prépondérant dans le premier cas et $\Sigma^*-\subseteq$ dans le second : dans le cas idéal, on peut alors obtenir au choix l'un ou l'autre isomère, en appliquant des conditions expérimentales qui imposent un contrôle cinétique ou thermodynamique.

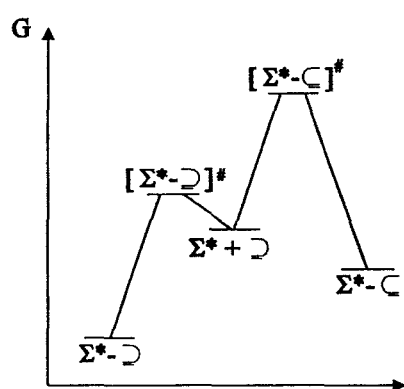


Figure 1a

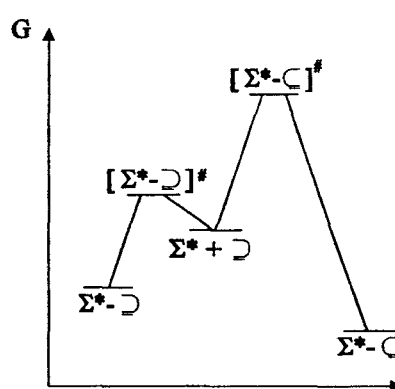


Figure 1b

Figure 1

Sur la base du principe de Curtin-Hammet ²⁴, le rapport des produits formés est donné par la relation :

$$[\Sigma^*-\supset] / [\Sigma^*-\sqsubseteq] = \exp (-\Delta\Delta G^\ddagger / RT)$$

Ce rapport dépend par conséquent de la température : le plus souvent, à un abaissement de la température correspond une augmentation de la sélectivité. Il faut souligner que les différences d'enthalpie libre ($\Delta\Delta G^\ddagger$) mises en jeu sont faibles vis-à-vis de la plupart des enthalpies d'activation (ΔG^\ddagger). Le tableau 1 donne les valeurs calculées à +25°C pour des équilibres comparables ²⁵.

Tableau 1 : Energies et excès énantiomériques

Rapport	excès diastéréoisomérique	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal / mole)
1	0	0,00
3	50	0,65
9	80	1,30
19	90	1,74
99	98	2,72
99,9	99,8	4,09

Notons que pour un excès diastéréoisomérique de 98%, la différence entre les énergies d'activation n'est que de 2,72 kcal/mol, soit du même ordre de grandeur que la barrière de rotation de l'éthane (2,88 kcal/mol). Cette constatation montre la subtilité des interactions mises en jeu dans l'état de transition durant lequel l'information chirale est transmise.

Cette analyse se complique dans le cas de réactions multiétapes. Généralement en catalyse énantiosélective, en présence de composés organométalliques, nous avons affaire à des réactions multiétapes, la stéréosélection pouvant s'effectuer ou non lors de l'étape cinétiquement déterminante, d'où la nécessité d'une analyse du mécanisme réactionnel. Une telle méthode a permis de décrire les étapes élémentaires de l'hydrogénation asymétrique en présence de catalyseur au rhodium et d'accéder au cycle catalytique correspondant.

Avant de consacrer un chapitre à l'hydrogénation asymétrique, nous proposons de donner quelques propriétés fondamentales des catalyseurs organométalliques.

1.4- GENERALITES SUR LES CATALYSEURS ORGANOMETALLIQUES.

1.4.1- Caractéristiques fondamentales.

Tous les composés du type $[ML_nX_xZ_z]_p^q$, selon la nomenclature de M.L.H. Green, ne sont pas actifs en catalyse. Par exemple, la réduction par l'hydrogène de Fe^{3+} ou de composés organiques ne peut pas être catalysée par le complexe stable à coordination saturée $Rh(NH_3)_6Cl_3$.²⁶

L'existence d'une réactivité intrinsèque est incidemment liée aux propriétés fondamentales suivantes²⁷ :

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

Le nombre important de facteurs influant sur la catalyse donne d'infinies possibilités aux chercheurs pour la conception de nouveaux catalyseurs. On peut ainsi adapter exactement une structure organométallique à une réaction particulière, afin d'obtenir une sélectivité maximale. C'est la notion de « catalyst tailoring » introduite dès 1969,²⁸ et qui est fondamentale dans le cas des réactions asymétriques.

1.4.2- Catalyseurs organométalliques et asymétrie.

La catalyse asymétrique est une chimie à quatre dimensions. En effet, le simple examen des propriétés stéréochimiques du substrat ou du réactif ne suffit pas à cerner les performances d'un catalyseur. L'efficacité d'un système catalytique provient de la combinaison d'une structure chimique tridimensionnelle (x, y, z) idéale et d'une cinétique appropriée (t). Pour obtenir une multiplication chirale maximale, les chimistes doivent créer des catalyseurs chiraux qui permettent une discrimination précise d'atomes, de groupes ou de faces énantiotopiques de molécules prochirales. Bien qu'il y ait de nombreuses possibilités pour synthétiser de tels

systèmes, l'utilisation de complexes organométalliques chiraux constitue l'une des plus puissantes et élégantes stratégies.

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

En associant un ligand chiral à un complexe organométallique, on obtient un catalyseur optiquement actif qui provoque le dédoublement du cycle catalytique initial en deux cycles diastéréoisomériques à partir de la première étape irréversible, souvent celle durant laquelle l'information chirale est transmise.

Les métaux les plus couramment utilisés en catalyse asymétrique sont ceux du groupe VIII²⁹. Parmi ces métaux, le rhodium et le ruthénium occupent une place prépondérante dans la mesure où ils permettent d'atteindre de très hautes énantiosélectivités pour de nombreuses réactions. En particulier, l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de rhodium et de ruthénium a été la source d'une quantité considérable de travaux dont l'historique qui suit constitue un résumé.

II- L'HYDROGENATION ASYMETRIQUE EN PHASE HOMOGENE

La première hydrogénation énantiosélective de composés insaturés date de la fin des années 1930 et faisait intervenir des catalyseurs métalliques déposés sur des supports chiraux³⁰. Vers le milieu des années 1950, des excès énantiomériques supérieurs à 60% sont atteints et cette méthode devient alors très intéressante d'un point de vue synthétique³¹. Ce n'est que bien plus tard, en 1968, que Knowles³² et Horner³³ développent indépendamment l'hydrogénation asymétrique en phase homogène par des catalyseurs du rhodium portant des phosphines tertiaires chirales. Depuis, des résultats remarquables ont été obtenus avec des catalyseurs de métaux de transition tels que le rhodium, le ruthénium, l'iridium ou le zirconium, dont les performances (cinétique, chimiosélectivité et stéréosélectivité) sont souvent comparables à celles des biocatalyseurs. L'hydrogénation asymétrique fait partie de l'une des méthodologies les plus prometteuses et attractives pour synthétiser des composés organiques optiquement actifs. De nombreux travaux ont été publiés dans ce domaine. Pour notre part, dans ce chapitre, nous ne présenterons que ceux relatifs au rhodium et au ruthénium.

2.1- HYDROGENATION ASYMETRIQUE D'OLEFINES AU RHODIUM.

2.1.1- Les premiers catalyseurs au rhodium et ligands chiraux.

En 1966, Wilkinson et Osborn mettent au point la synthèse du complexe $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ qui s'avère être un remarquable catalyseur d'hydrogénation d'oléfines simples non encombrées en solvants organiques dans des conditions douces de température et de pression³⁴.

Les premières hydrogénations asymétriques rapportées par Knowles³² d'un côté et Horner³³ de l'autre étaient catalysées par des complexes de Wilkinson modifiés, dans lesquels les PPh_3 étaient remplacés par des phosphines telle que $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{n-C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_3)$ où l'atome de phosphore est chiral. Des excès énantiomériques très modestes de 3 à 15% furent ainsi obtenus en hydrogénation d'oléfines simples telles que les styrènes substitués.

Une percée significative dans ce domaine a été réalisée par Kagan et Dang en 1971. En effet, ils ont démontré que la chiralité ne devait pas nécessairement être portée par l'atome de phosphore si un ligand chiral bidentate était utilisé. Ils ont ainsi réalisé la synthèse de la DIOP, une diphosphine chirale de symétrie C(2) obtenue à partir de l'acide tartrique³⁵. Le complexe Rh(I)-DIOP catalyse l'hydrogénation énantiosélective d'acides et d'esters α -(acylamino)acryliques pour fournir les dérivés d'acides aminés correspondants avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 80%³⁶.

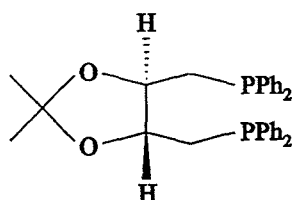
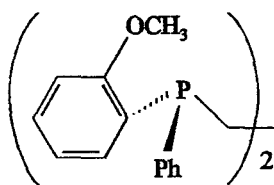
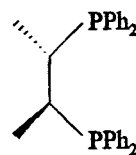
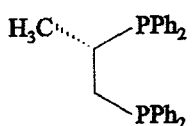
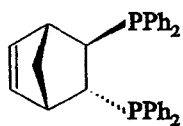
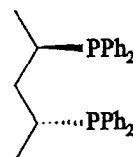
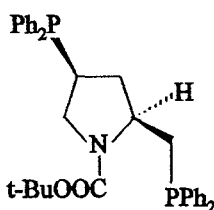
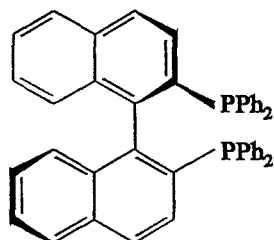
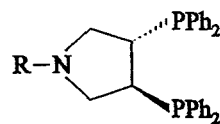
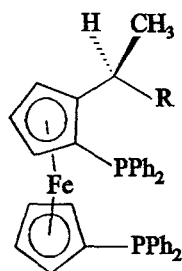
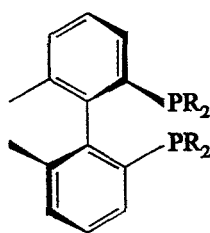
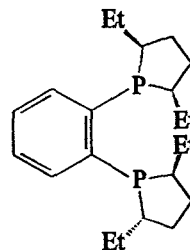
(R, R) - DIOP³⁸(R, R) - DIPAMP³⁷(S, S) - CHIRAPHOS³⁹(S)-PROPHOS⁴⁰(R, R)-NORPHOS⁴¹(R, R)-BDPP⁴²(S, S)-BPPM⁴³(R) - BINAP⁴⁴(S, S)-PYRPHOS⁴⁵R=NH₂ : (R,S)-BPPFA⁴⁶
R=OH : (R,S)-BPPFOHR=Ph : (R)-BIPHEMP⁴⁷
R=Cy : (R)-BICHEP(S, S)-Et-DuPHOS⁴⁸

Schéma 4

Lorsqu'en 1977, Knowles et coll. présentent la synthèse de la DIPAMP ³⁷, l'hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés est réalisée avec 95% d'excès énantiomérique. Cette technique est alors appliquée industriellement à la synthèse de la L-DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine), médicament traitant la maladie de Parkinson.

Ces divers résultats stimulèrent les recherches dont l'essor fut considérable dans les années 1980 et de très nombreux ligands bidentates diphosphyliés ont depuis été synthétisés et appliqués en hydrogénation asymétrique, les principaux apparaissant sur le Schéma 4.

Les catalyseurs Rh(I)-diphosphine synthétisés à partir de ces ligands conduisent à des excès énantiomériques supérieurs à 90% en hydrogénation asymétrique de nombreux précurseurs d'acides α -aminés (Equation 4) (Tableau 2), qui présentent la particularité d'avoir un groupe polaire à proximité du centre à hydrogéner. L'énantiosélectivité est moins élevée dans le cas où la liaison C=C prochirale est isolée dans le substrat.



Equation 4

Tableau 2 : Hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés.

Diphosphine	ee (%) du produit		Référence
	R = C ₆ H ₅	R = H	
(R, R)-DIPAMP	96 (S)	94 (S)	37
(S, S)- CHIRAPHOS	99 (R)	91 (R)	39
(S, S)- NORPHOS	95 (R)	90 (R)	41
(R, R)- DIOP	85 (R)	73 (R)	38
(S, S)- BPPM	91 (R)	98,5 (R)	43
(S)- BINAP	100 (R)	98 (R) ^a	44
(S)- BPPFA	93 (S)	-	46
(S, S)-BDPP	92 (R)	98 (R)	42
(S, S)-Et-DuPHOS	99 (S)	99,4 (S)	48

a) Hydrogénation du dérivé N-benzoylé

2.1.2- Mécanisme.

Le mécanisme de réaction des complexes Rh-diphosphine en hydrogénation des (Z)- α -(acétamido)cinnamates fut élucidé par Halpern^{49, 50} et Brown⁵¹ sur la base d'études RMN et cristallographiques des intermédiaires de réaction ainsi que d'analyses cinétiques détaillées. Le mécanisme couramment accepté est décrit sur le schéma 5.

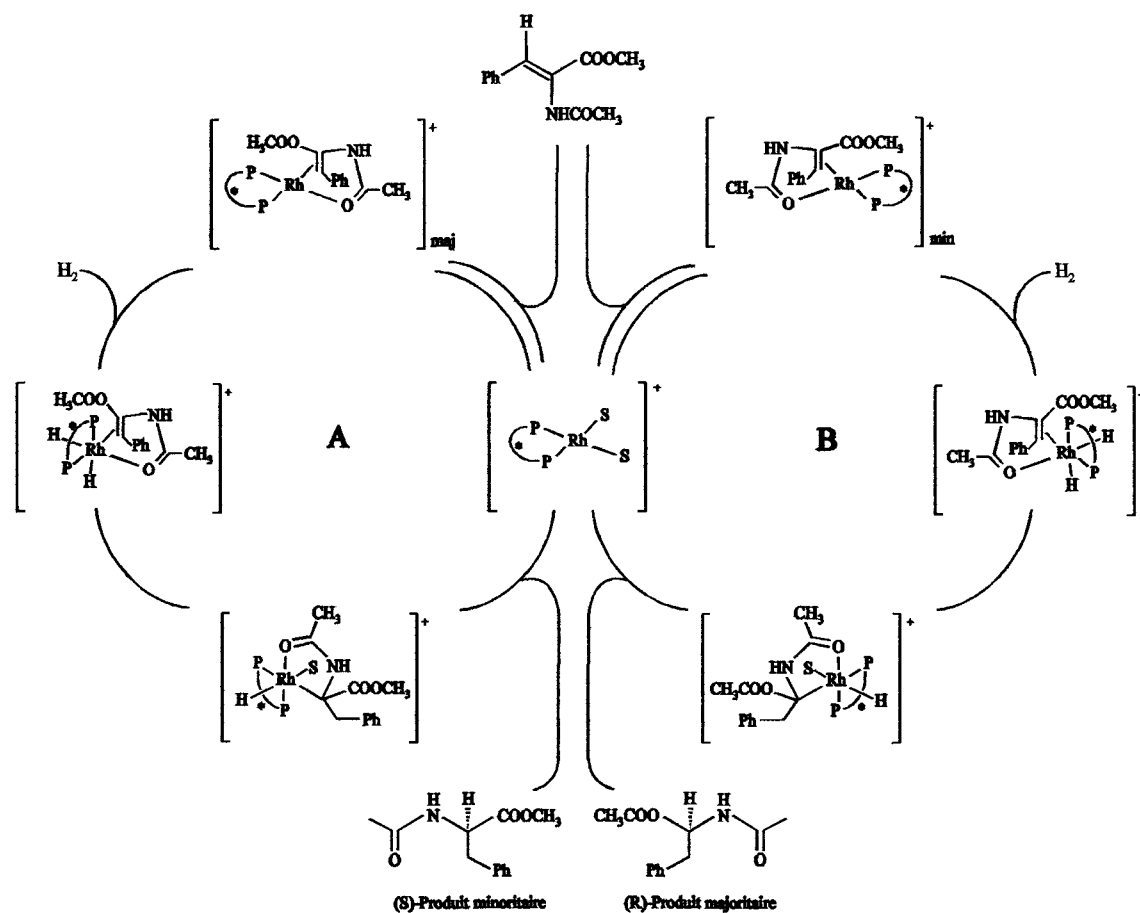


Schéma 5

Une conclusion remarquable a été tirée de ces études (RMN³¹P en particulier) sur l'interaction entre les catalyseurs Rh-(S,S)-CHIRAPHOS et Rh-(R,R)-DIPAMP et des (Z)- α -(acétamido)cinnamates de méthyle et d'éthyle.

Le complexe diastéréoisomérique majoritaire substrat-Rh, thermodynamiquement le plus stable en solution, possède une chiralité qui ne correspond pas à celle du produit majoritaire de la réaction. En effet, l'énantiomère prédominant (R)-phénylalanine est produit à partir du complexe minoritaire le moins stable [Rh-(CHIRAPHOS)(substrat)]⁺ plutôt qu'à partir du

diastéréoisomère majoritaire, présent en large excès. Le diagramme énergétique correspondant à l'étape irréversible d'addition d'hydrogène est donné sur le Figure 2. Lors de la coordination du substrat, deux diastéréoisomères en équilibre rapide par rapport à la vitesse d'addition de l'hydrogène se forment. Le complexe le moins stable est le plus réactif vis à vis de l'addition d'hydrogène et de fait provoque une vitesse de rotation du cycle B plus grande conduisant ainsi au produit majoritaire d'hydrogénation observé.

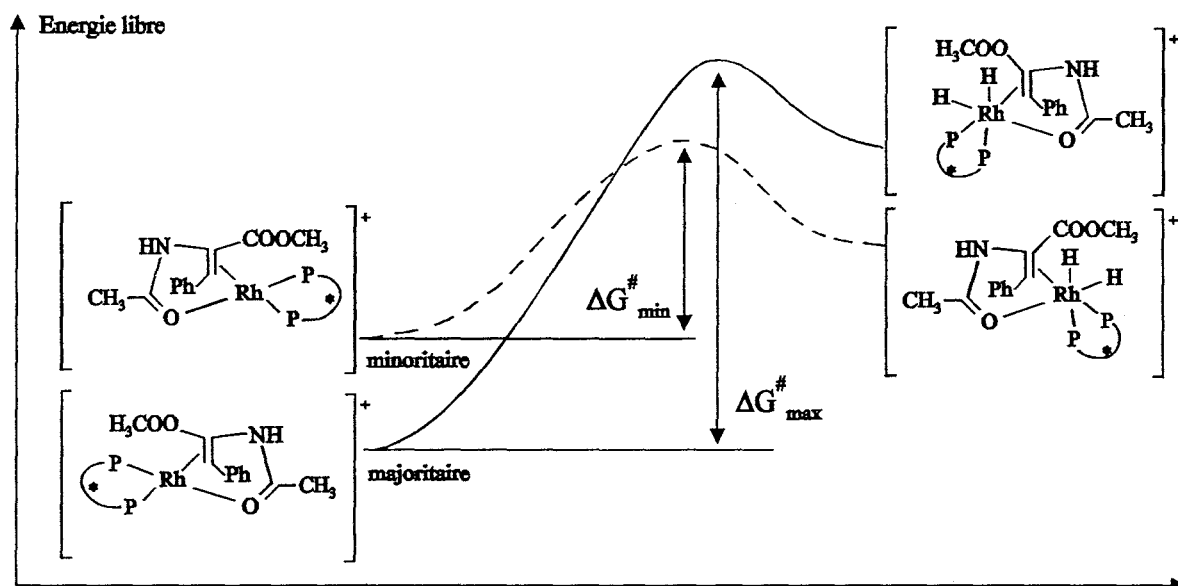


Figure 2

Le diastéréoisomère minoritaire est le plus réactif, et selon le principe de Curtin-Hammet, conduit au dihydure Rh(III) relativement le plus stable, puis aboutit finalement à la formation de l'énantiomère (R)-phénylalanine prédominant. Le complexe substrat-Rh le plus stable mais le moins réactif doit s'isomériser pour former le complexe le moins stable avant d'être hydrogéné. Bien que le rapport diastéréoisomérique observé en solution soit de 10:1, l'isomère minoritaire est 600 fois plus réactif dans le cas du complexe (R, R)-DIPAMP-Rh-substrat.

L'énantiosélectivité est déterminée au cours de la première étape irréversible impliquant les deux états de transition diastéréoisomériques, qui est aussi l'étape limitante du cycle catalytique correspondant à l'addition oxydante de H_2 sur le complexe Rh(I)-substrat. Il est à noter que c'est la disposition spatiale des noyaux aromatiques portés par les atomes de phosphore du ligand chiral qui détermine la structure des intermédiaires diastéréoisomériques et les états de transition.

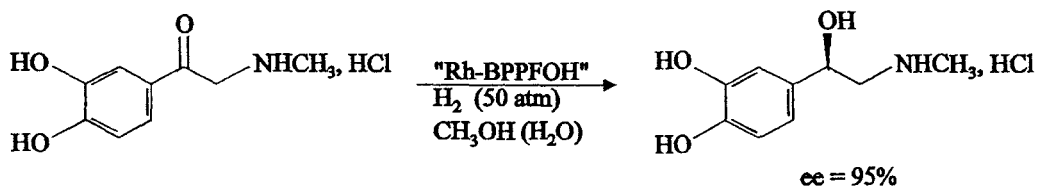
L'hydrogénation énantiosélective d'oléfines prochirales catalysée par des complexes du rhodium constitue une chimie de grand intérêt dans la mesure où elle a débouché sur de nombreuses applications dans les deux dernières décennies. Pourtant, il s'est avéré, au fil des nombreuses études entreprises dans ce domaine, que la géométrie (Z) de la double liaison C=C et la présence d'une fonction α -amido étaient essentielles à une bonne sélectivité énantiofaciale. Bien que des stéréosélectivités très élevées aient été atteintes dans le cas de l'hydrogénation asymétrique de précurseurs d'acides aminés, l'applicabilité de cette réaction aux oléfines est donc limitée et l'accès à des excès énantiomériques élevés avec des catalyseurs du rhodium est très souvent lié à la présence d'une fonction amide sur le substrat ⁵². De fait, les substrats les plus prometteurs sont les oléfines peu fonctionnalisées telles que les énammides, les dérivés énoliques, les alcools allyliques et homoallyliques, les imines et les dérivés carbonylés dont les cétones, les esters et les acides α,β -insaturés. A l'heure actuelle, les oléfines simples n'ont pas été hydrogénées en présence de rhodium ou de ruthénium avec de très grandes énantiosélectivités. Dans notre contexte, nous ne présentons que les derniers développements en hydrogénation asymétrique de cétones et d'imines en présence de catalyseurs au rhodium. Les résultats obtenus avec les ligands AMPP préparés au laboratoire ne seront pas développés dans la partie qui suit mais apparaîtront dans le chapitre relatif aux AMPP.

2.2- HYDROGENATION ASYMETRIQUE DE CETONES AU RHODIUM.

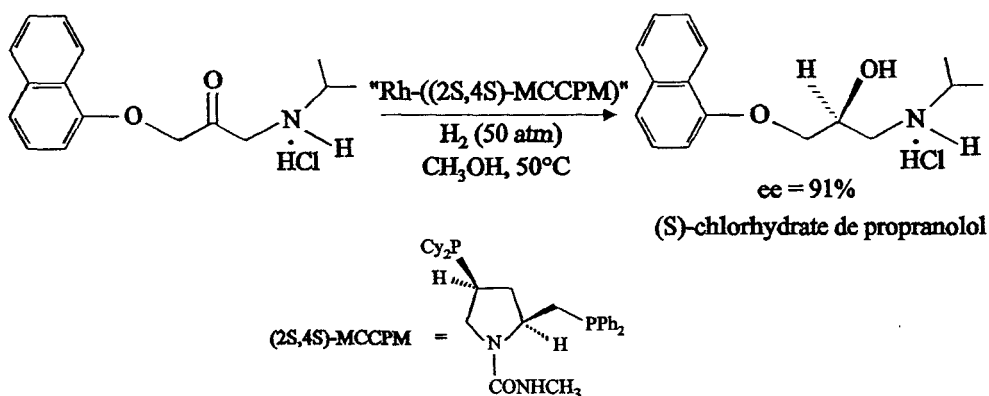
Les alcools secondaires optiquement actifs comportant un groupement fonctionnel à proximité sont des produits de départ importants pour la synthèse de composés biologiques. Par conséquent, l'hydrogénation asymétrique de cétones en présence de rhodium et de ruthénium a été très étudiée avec des diphosphines chirales comme ligands inducteurs d'asymétrie.

Les substrats les plus étudiés sont les cétones fonctionnalisées telles que les β -aminocétones, les α -cétoesters et les β -cétoesters.

Ainsi, une aminocétone sous forme de chlorhydrate a été hydrogénée en présence du ligand BPPFOH (Schéma 4, p 26) pour conduire au chlorhydrate de l'épinéphrine avec 95% d'excès énantiomérique (Equation 5) ⁵³.

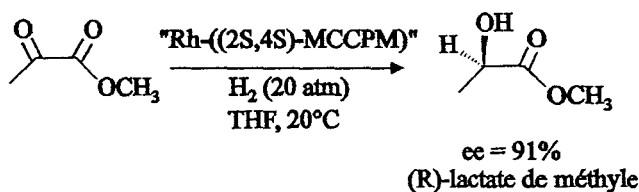


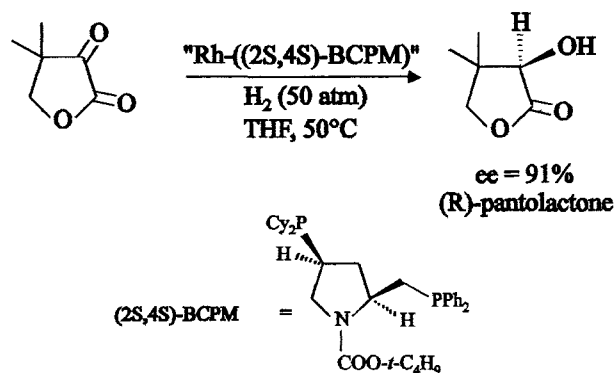
Achiwa et coll. ont publié de nombreux travaux relatifs à l'hydrogénation de substrats cétoniques ^{54, 55, 56, 57, 58}. La synthèse du propranolol ⁵⁴ (Equation 6) et d'autres principes actifs a été réalisée énantiosélectivement ⁵⁶.



Il a été montré que l'utilisation de phosphines alkylées plutôt que phénylées activaient la réaction d'hydrogénation de ces substrats ^{52, 53, 54, 55, 56, 57, 58} ainsi que celle d' α -cétoesters ^{52, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65}.

Les α -cétoesters sont également réduits par des complexes du rhodium chélatés par des diphosphines (Equation 7) ⁶³, (Equation 8) ^{61, 62}.

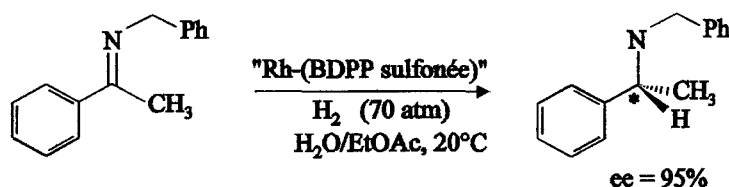




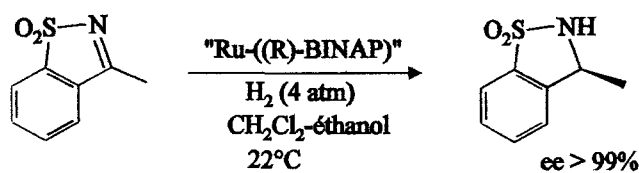
2.3- HYDROGENATION ASYMETRIQUE D'IMINES AU RHODIUM.

Comparé à la somme de recherches sur les oléfines ou les cétones, peu de travaux ont été réalisés en hydrogénation asymétrique d'imines prochirales ^{66, 67, 68, 69}.

On notera toutefois les résultats obtenus en hydrogénation asymétrique de l'acétophénonebenzylimine où les excès énantiomériques obtenus sont supérieurs à 90% ⁶⁹ (Equation 9).



De très bonnes performances ont également été enregistrées en hydrogénation asymétrique de sulfonimide cyclique par des complexes Ru(II)-BINAP ⁷⁰ (Equation 10). Des excès énantiomériques supérieurs à 80% ont également été obtenus avec des complexes de l'iridium ^{71, 72}.



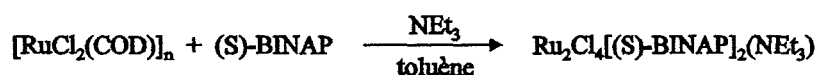
2.4- HYDROGENATION ASYMETRIQUE AU RUTHENIUM.

2.4.1- Les catalyseurs chiraux du ruthénium(II) : synthèses et structures.

Face aux limitations de la catalyse au rhodium et au prix élevé de ce métal, on a très vite cherché à remplacer le rhodium par un métal présentant *a priori* des propriétés comparables et un coût beaucoup plus faible. L'idée de départ fut la suivante : les complexes ou les sels de ruthénium sont d'excellents catalyseurs d'hydrogénation de certaines oléfines⁷³. L'addition de ligands chiraux à ces complexes ou à ces sels de ruthénium devrait donc engendrer une discrimination énantiofaciale sur des substrats prochiraux.

C'est ainsi que James et coll., en 1975, synthétisent les premiers catalyseurs chiraux au ruthénium, $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{DIOP})_3$, $\text{RuHCl}(\text{DIOP})_2$ et $\text{RuCl}_2(\text{DIOP})_2$, par réaction de substitution de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ avec un excès de DIOP⁷⁴. Ces complexes, testés en hydrogénation asymétrique de l'acide (2-acétamido)acrylique, atteignent des énantiosélectivités de l'ordre de 60%^{75, 76}.

La synthèse de la BINAP, qui présente une chiralité atropique, réalisée par Noyori, Takaya et coll. en 1980 révolutionne la catalyse énantiosélective et plus particulièrement l'hydrogénation asymétrique au ruthénium⁴⁴. Le premier complexe Ru(II)-BINAP publié fut synthétisé par Saburi et coll. en 1985, selon l'équation suivante⁷⁷:



Noyori, Takaya et coll. donnent alors au couple Ru-BINAP toute sa valeur lorsqu'ils synthétisent des complexes très actifs en hydrogénation asymétrique d'une grande variété de substrats. Les complexes mononucléaires dicarboxylates $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOR})_2$ ($\text{R} = \text{CH}_3$ ou CF_3)(Schéma 6) sont obtenus par réaction du complexe de Saburi décrit ci-dessus sur un carboxylate de sodium dans le *t*-butanol à 80°C^{78, 79}.

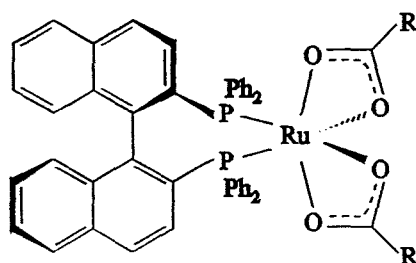


Schéma 6

Lorsque 2 équivalents de HX (HCl, HBr) ou Me_3SiI sont mis en présence de ce complexe, on obtient des espèces halogénées définies sous la formule empirique « $\text{RuX}_2(\text{BINAP})$ », qui sont d'excellents catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées ⁸⁰.

D'autres complexes halogénés sont eux, obtenus par réaction de la BINAP avec des précurseurs $[\text{RuX}_2(\text{arène})]_x$ ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; arène = C_6H_6 , *p*-cymène) ⁸¹. Des complexes cationiques sont alors obtenus. Ils présentent des structures cristallographiques du type «tabouret de piano» (Schéma 7).

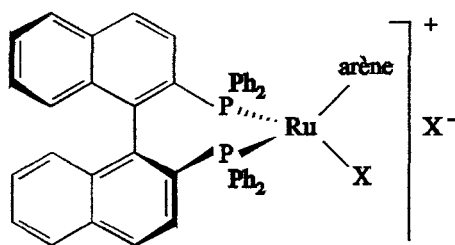


Schéma 7

Depuis, en raison parfois de l'inaccessibilité aux complexes précédents avec d'autres diphosphines chirales que la BINAP, des complexes mononucléaires ont été préparés à partir de divers précurseurs tels que $\text{Ru}(\text{COD})(2\text{-méthylallyl})_2$ ⁸², $\text{Ru}(\text{COD})(\text{OCOCF}_3)_2$ ⁸³, $\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-méthylallyl})(\text{F}_6\text{-acac})$ ($\text{F}_6\text{-acac}$ = hexafluoropentanedionate) ⁸⁴ ou encore $\text{Ru}(\text{acac})_3$ ⁸⁵ par substitution du COD (Schéma 8).

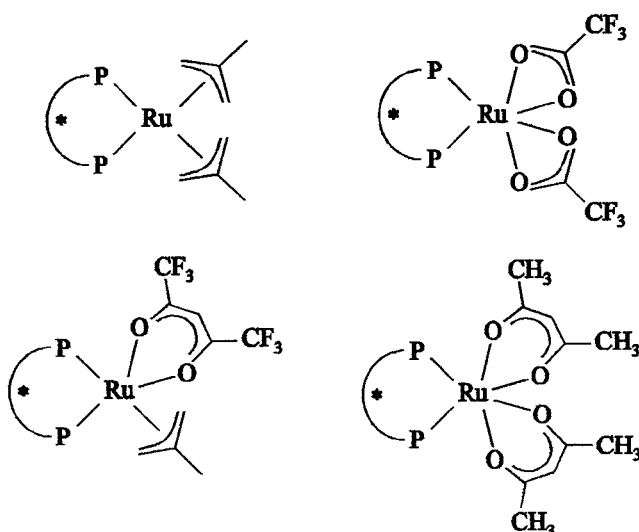


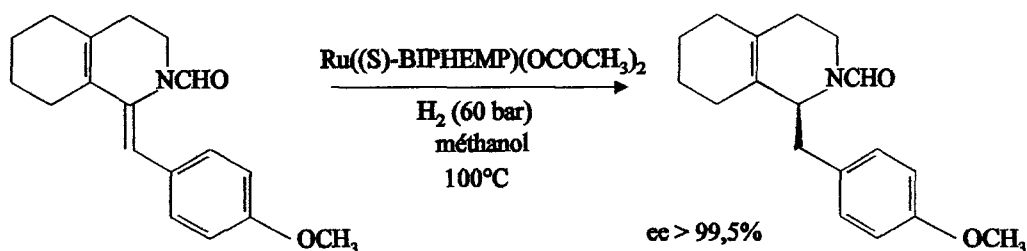
Schéma 8

Tous ces complexes ont été utilisés comme catalyseurs associés à la BINAP et à d'autres diphosphines chirales en hydrogénation asymétrique d'oléfines et de cétones prochirales. Les résultats les plus significatifs sont présentés ci-dessous.

2.4.2- Hydrogénation asymétrique d'oléfines.

2.4.2.1- Enamides.

L'hydrogénation de (Z)-énamides en présence du catalyseur Ru((S)-BIPHEMP)(OCOCH₃)₂ conduit aux produits saturés correspondants avec des excès énantiomériques de l'ordre de 96-100%⁸³ (Equation 11).



Equation 11

D'autres composés du même type ont pu être hydrogénés par le complexe équivalent de la (S)-BINAP avec des excès énantiomériques comparables à ceux obtenus avec la (S)-BIPHEMP⁷⁸. Les isomères (E) ne réagissent pas dans les mêmes conditions. Cette méthode a également été appliquée à la synthèse de benzomorphanes et de morphinanes⁸⁶. Des énamidoesters ont été hydrogénés sélectivement par le couple Ru(II)-BINAP, mais avec des énantiosélectivités plus faibles⁸⁷.

2.4.2.2- Acides carboxyliques insaturés.

Les complexes Ru-BINAP sont capables d'hydrogéner sélectivement des acides acryliques n'ayant pas de groupes acylamino. Ainsi, ils constituent d'excellents catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de monoacides^{81, 82, 85, 88, 89, 90, 91, 92, 93} (Schéma 9) et de diacides^{92, 93, 94} (Equation 12) insaturés ou de leurs esters.

Les complexes précurseurs utilisés sont $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{NEt}_3)$ ^{94, 95}, $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$ ^{89, 90}, $\text{Ru}(\text{BINAP})(2\text{-méthylallyle})_2$ ⁸², $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{acac})_2$ ⁸⁵ et $[\text{RuX}(\text{arène})(\text{BINAP})]\text{X}$ ⁸¹.

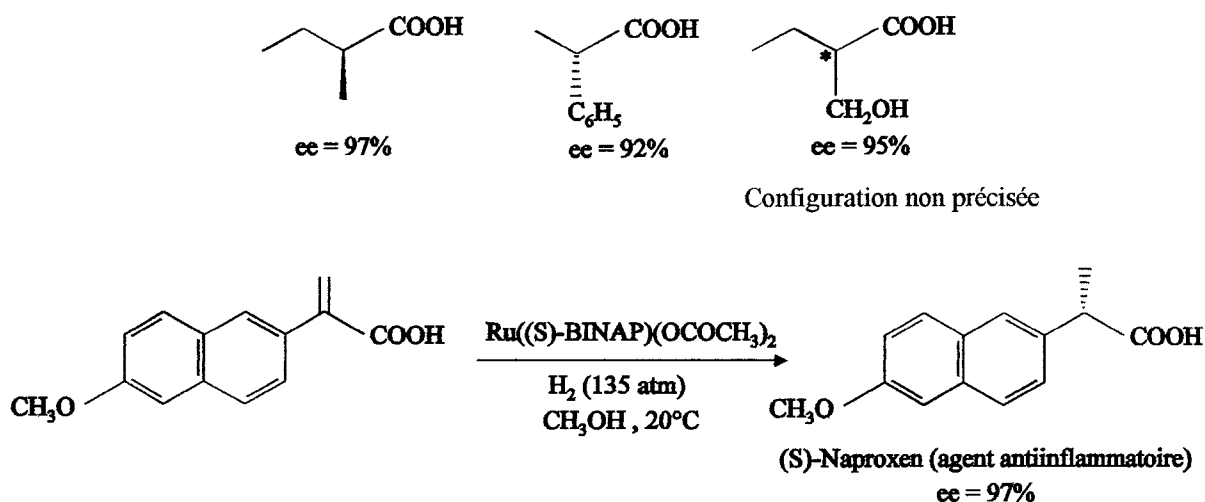
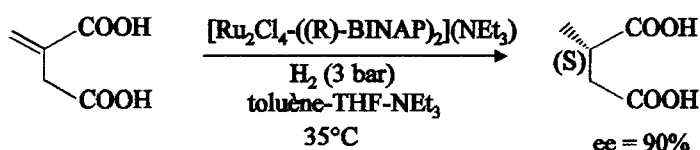


Schéma 9



Equation 12

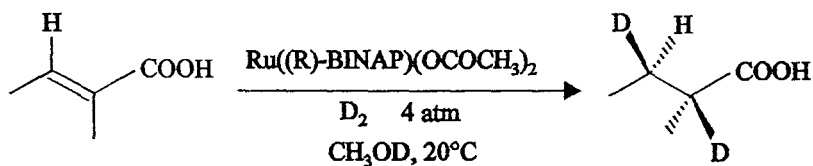
Pour ce type de composés, l'énantiosélectivité est fortement dépendante de la structure du substrat et des conditions de réaction, en particulier de la pression en hydrogène.

D'autres ligands tels que la DIOP^{82, 85} ou la DIPAMP⁹⁵ associés au ruthénium ont également été appliqués à l'hydrogénation asymétrique d'acides insaturés mais avec des sélectivités moins élevées que dans le cas de la BINAP.

Pour l'hydrogénation asymétrique des monoacides insaturés, des données sur le mécanisme ont pu être obtenues par l'étude du catalyseur $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$ ^{96, 97}. Pour élucider l'origine des hydrogènes incorporés dans les produits de la réaction, des tests catalytiques ont été réalisés sous atmosphère d'hydrogène H_2 ou de deutérium D_2 dans CH_3OH ou CH_3OD . L'incorporation de deutérium en hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides acryliques a montré que les hydrogènes en α de la fonction acide provenaient de l'hydrogène moléculaire gazeux et que les hydrogènes en β étaient issus en grande partie des solvants protiques.

Le mécanisme est donc tout à fait différent de celui de la catalyse au Rh où l'on observe, dans la majorité des cas (sauf en milieu biphasique ⁹⁸), l'incorporation successive dans le substrat de deux atomes d'hydrogène provenant de la même molécule d'hydrogène.

La stéréochimie de l'hydrogénation est *cis* pour la deutériation de l'acide tiglique et de l'acide cinnamique (Equation 13) ⁹⁷.



Equation 13

Ces constatations ont suggéré que la réaction d'hydrogénation des acides acryliques nécessitait l'intervention d'un complexe monohydrure. Ashby et Halpern ont clarifié les aspects cinétiques de la réaction et ont montré que l'espèce monohydrure était probablement anionique ^{96,97}.

2.4.2.3- Alcools allyliques et homoallyliques.

Contrairement au rhodium et à l'iridium dont les complexes engendrent des excès énantiomériques moyens ⁹⁹, le ruthénium a montré des capacités catalytiques surprenantes avec des énantiosélectivités proches des 100% pour de nombreux alcools allyliques et homoallyliques ¹⁰⁰. Ainsi le géraniol et le nérol sont hydrogénés énantiosélectivement par le catalyseur Ru(BINAP)(OCOR)₂ à température ambiante sous 90-100 atm d'hydrogène (Schéma 10).

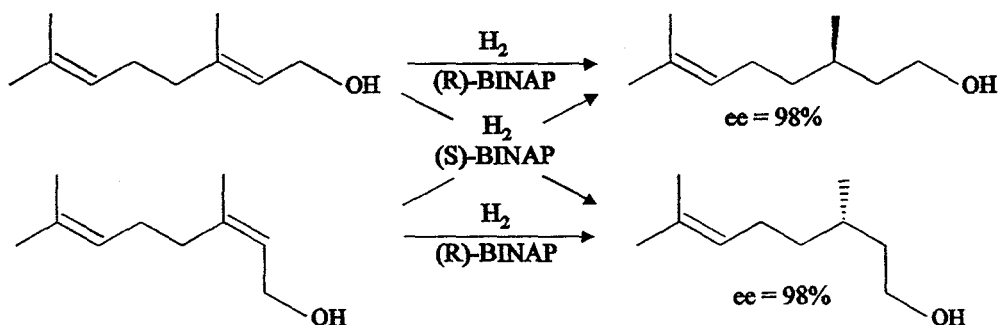


Schéma 10

Les complexes de la BIPHEMP et de ses dérivés sont également utilisés pour ce type de réaction ⁸³. Avec le complexe $\text{Ru}(\text{BIPHEMP})(\text{OCOCF}_3)_2$, le géraniol et le tétrahydrofarnesol sont hydrogénés respectivement avec 98,2 et 98,7% d'excès énantiomériques.

L'hydrogénation d'alcools allyliques permet d'atteindre également des composés tels que la vitamine E ¹⁰⁰, des dolichols ¹⁰¹ ainsi que des carbapénèmes ¹⁰² qui sont tous des produits d'intérêt biologique.

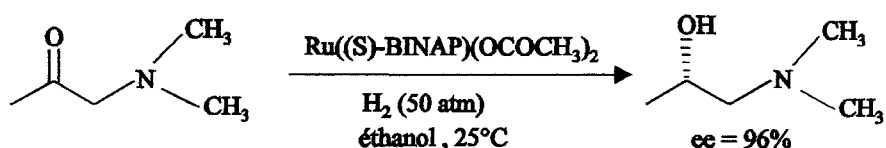
On peut remarquer que le ruthénium, contrairement au rhodium, est capable d'hydrogéner sélectivement des oléfines moins substituées avec des excès énantiomériques particulièrement élevés dès lors que l'on utilise la BINAP.

2.4.3- Hydrogénation asymétrique de cétones.

Les alcools secondaires optiquement actifs possédant un groupe fonctionnel sont des précurseurs essentiels de la synthèse de divers composés biologiques. Par conséquent, l'hydrogénation asymétrique des cétones par des complexes chiraux de métaux de transition revêt une importance croissante.

2.4.3.1- Cétones fonctionnalisées.

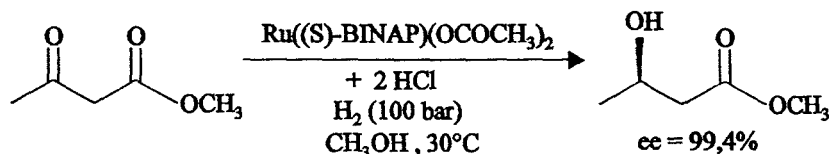
Nous avons vu précédemment les très bonnes performances du catalyseur $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOR})_2$ en hydrogénation asymétrique d'oléfin. Appliqué à certaines cétones fonctionnalisées, il se montre encore très performant (Equation 14) ^{80, 103}, mais le degré d'énantiosélectivité atteint sur d'autres types de cétones demeure parfois modeste.



Equation 14

Par contre, les catalyseurs « $[\text{RuX}_2(\text{BINAP})]$ » ^{58, 76, 93, 104-108} (préparé par réaction de $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOR})_2$ avec deux équivalents de HX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) ou Me_3SiI) (Equation 15), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2(\text{NEt}_3)$ ^{105, 110, 111, 112}, $[\text{RuX}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{BINAP})]\text{X}$ ¹¹³ et $[\text{RuX}(p-$

cymène)(BINAP)]X⁸¹, s'avèrent très efficaces en hydrogénation asymétrique de cétones activées par des groupements dialkylamino, hydroxyle, alcoxyle, siloxyle, alcoxycarbonyle, alkylthiocarbonyle, dialkylaminocarbonyle et carbonyle. Les excès énantiomériques sont dans tous les cas voisins de 100%. La stéréochimie de la réaction suggère que les intermédiaires clés de la réaction sont des métallacycles de 5 ou 7 chaînons et que l'étape de différenciation énantiofaciale est guidée par une chélation simultanée de l'oxygène du carbonyle et de l'hétéroatome sur le ruthénium.

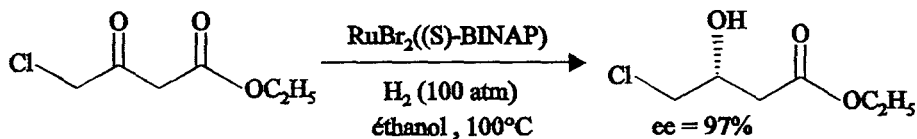


Equation 15

Le comportement chimique et catalytique des complexes [RuX(C₆H₆)(BINAP)]X et [RuX(*p*-cymène)(BINAP)]X a été longuement étudié^{113, 114}. Dans les conditions catalytiques, l'arène est facilement libéré pour donner une espèce catalytique insaturée dont l'activité et l'énantiosélectivité sont remarquables pour bon nombre de substrats⁸¹.

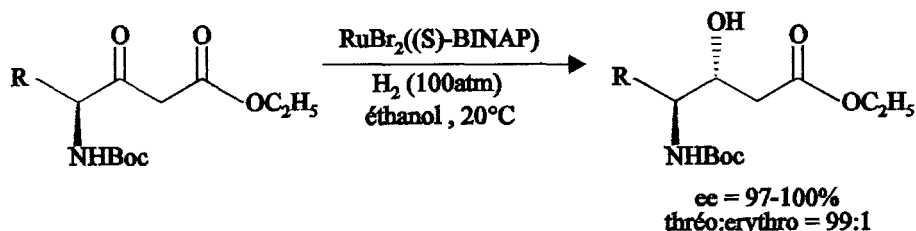
Les complexes Ru-BIPHEMP sont également de très bons catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de β-cétoesters^{83, 115}.

Dans certains cas, l'hydrogénation à haute température permet de réduire le temps de réaction sans affecter l'énantiosélectivité¹⁰³. Il est même parfois possible d'augmenter l'excès énantiomérique en augmentant la température. C'est le cas des cétones fonctionnalisées à la fois par un ester et par un halogène, comme le précurseur de la carnitine, responsable du transport des acides lourds à longues chaînes à travers les membranes (Equation 16)¹¹⁶.



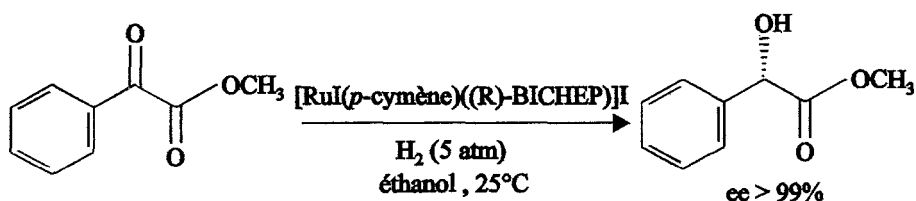
Equation 16

Le précurseur de la statine, un γ -amino- β -cétoester, est également synthétisé par hydrogénation asymétrique catalysée par $\text{RuBr}_2((R)\text{-BINAP})$ (Equation 17)¹¹⁷. Le centre stéréogénique en γ affecte fortement le degré de diastéréosélectivité. Dans ce cas, l'efficacité de transfert de chiralité catalyseur-substrat (contrôle catalytique) et l'induction asymétrique 1, 2 intramoléculaire sont toutes deux essentielles.



Equation 17

En ce qui concerne les α -cétoesters, peu de recherches ont été entreprises avec la BINAP. Par contre, les complexes Ru(II)-BICHEP sont d'excellents catalyseurs d'hydrogénation asymétrique des dérivés de l'acide phénylglyoxylique (Equation 18)¹¹⁸.



Equation 18

2.4.3.2- β -cétoesters α -substitués : Résolution cinétique dynamique.

Dans des procédés classiques de résolution cinétique, le rendement maximum en un énantiomère est de 50%, et la valeur du ee est affectée par la conversion. Par contre, les composés racémiques possédant un centre stéréogénique labile peuvent, sous certaines conditions, être convertis en un stéréoisomère majoritaire pour lequel le rendement chimique est de 100% et le ee indépendant de la conversion.

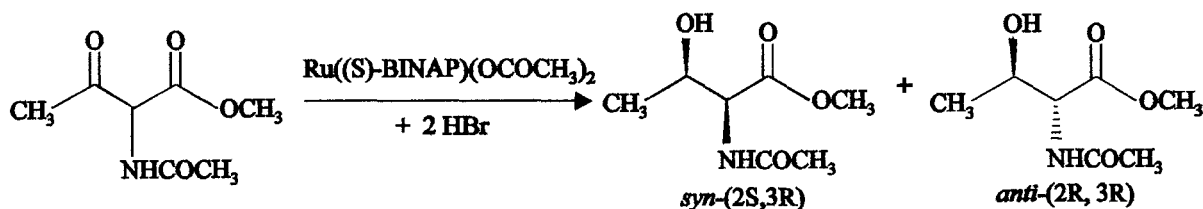
Pour cela, trois conditions doivent être remplies :

1) la racémisation du substrat cétonique doit être suffisamment rapide par rapport à l'hydrogénation,

2) le contrôle stéréochimique par le catalyseur chiral métallique doit être efficace,

3) le centre stéréogénique C(2) doit différencier clairement les états de transition *syn* et *anti*.

Les β -cétocesters possédant un substituant en α sont des composés chiraux mais leur racémisation est rapide. Par résolution cinétique dynamique, on forme un seul des diastéréoisomères possibles avec de hautes énantiosélectivités (Equation 19). Ce type de réaction est réalisée avec des catalyseurs Ru(II)-BINAP, les sélectivités observées sont alors toutes *syn*¹¹⁹.

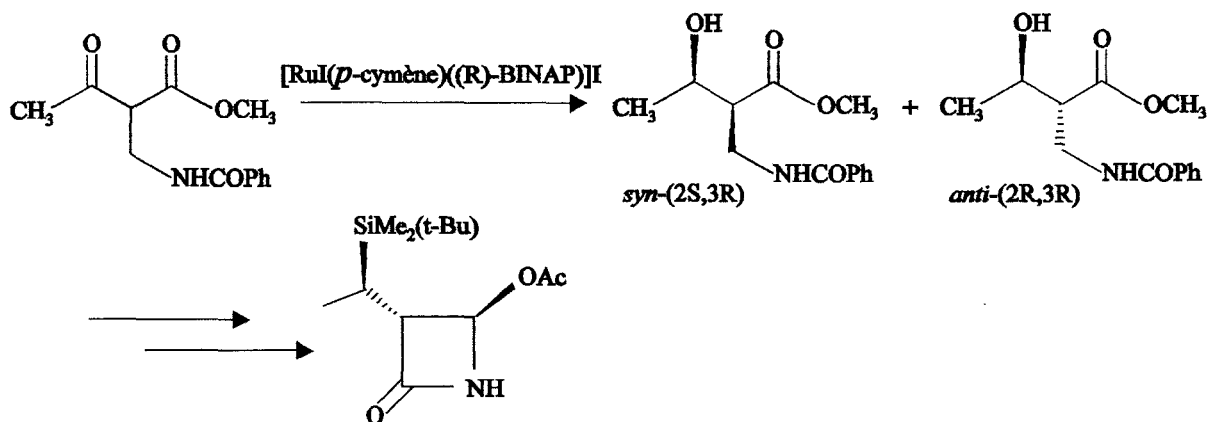


Equation 19

Dans ce cas, le rapport *syn:anti* est de 99:1 et l'isomère *syn* présente un excès énantiomérique de 98%.

La résolution cinétique dynamique est également utilisée pour hydrogéner sélectivement des 3-oxobutyrate⁸² et des piperiténones¹²⁰.

Les précurseurs des antibiotiques carbapénèmes sont hydrogénés de la même façon avec de très bonnes énantiosélectivités (Equation 20)¹²¹. Les diastéréosélectivités observées sont fortement dépendantes de la nature du solvant, du catalyseur et des substituants sur les 4 groupes phényles de la BINAP. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les catalyseurs iodés. La formation d'un β -lactame suivie par une acétoxylation oxydante catalysée par Ru(III) conduit aux 2-acétoxyazétidinones synthétisés industriellement (120 tonnes/an) par Takasago International Corporation.



Equation 20

Le rapport diastéréoisomérique est de 84% et l'excès énantiomérique de l'isomère *syn* (majoritaire) est de 99%.

2.4.4- Conclusion.

En résumé, le couple Ru(II)-BINAP s'est révélé être d'une très grande efficacité en hydrogénation asymétrique de nombreuses oléfines et cétones prochirales. D'autres ligands présentant une chiralité atropique, tels que la BIPHEMP ou la BICHEP, ont montré des hautes capacités d'induction chirale sur d'autres substrats, élargissant ainsi le groupe de composés optiquement actifs accessibles par voie catalytique.

Actuellement, les complexes chiraux du ruthénium ne permettent pas l'hydrogénation asymétrique très sélective des cétones simples, ce qui constitue un des seuls désavantages de ces catalyseurs.

Parmi les ligands chiraux susceptibles de remplacer la BINAP, certains présentent l'avantage d'être facile d'accès. C'est le cas des ligands AMPP et de leurs dérivés issus de notre laboratoire. Le chapitre qui suit leur est consacré.

CHAPITRE II

LES LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES «AMPP»

I- INTRODUCTION

Les ligands aminophosphinephosphinites sont nés d'une collaboration entre le laboratoire du Professeur G. Peiffer à Marseille et notre laboratoire. En 1978, une discussion entre le Professeur F. Petit et le Professeur G. Peiffer fut à l'origine des recherches entreprises dans ce domaine par les deux laboratoires.

La question était alors de savoir s'il était possible de synthétiser facilement des ligands chiraux qui puissent concurrencer en catalyse des ligands tels que la DIOP^{35, 38} ou la DIPAMP³⁷, dont les synthèses comportent respectivement 6 et 8 étapes.

L'idée fut la suivante : sachant que les aminoalcools et les aminoacides forment le réservoir chiral le plus important de la chimie organique et que de plus, ils sont disponibles en grande quantité à des prix modérés, la phosphinylation des fonctions alcools, amines et acides de ces précurseurs doit autoriser l'accès à une large variété de ligands monodentates aminophosphines (AMP) et bidentates aminophosphinephosphinites (AMPP) chiraux.

De nombreux AMPP ont, depuis, été synthétisés et appliqués avec plus ou moins de succès en catalyse. Ce chapitre décrit la synthèse des AMPP ainsi que leurs applications catalytiques. Enfin, nous terminerons par la présentation des AMPP qui ont été plus particulièrement utilisés dans ce travail.

II- SYNTHÈSES DES AMPP

2.1- GENERALITES.

Les AMPP sont caractérisés par une bifonctionnalité correspondant à un groupement aminophosphine (P-N) et un groupement phosphinite (P-O). Les substituants des atomes de phosphore sont de nature variée (phényle, cyclopentyle, cyclohexyle,...), ce qui permet de modifier à souhait la structure du ligand en jouant sur la nature de l' aminoalcool initial et des substituants liés aux phosphines (Schéma 1).

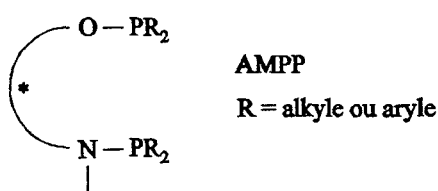


Schéma 1

La présence de groupements phosphine en α des hétéroatomes constitue une des caractéristiques essentielles de ce type de ligands. De plus, contrairement aux ligands diphosphinylés classiques présentant un axe de symétrie $C(2)$, les AMPP sont dissymétriques et constituent donc des instruments de choix pour faire varier les effets électroniques et stériques au niveau du métal sur lequel ils sont coordonnés.

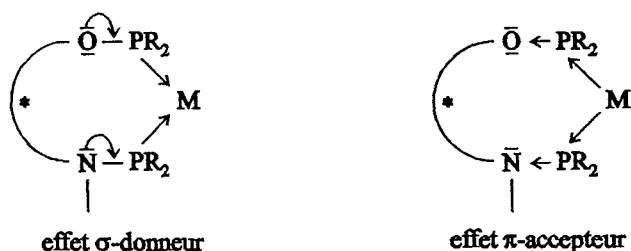


Schéma 2

Il en résulte que la coordination d'un ligand AMPP sur un métal met en jeu une combinaison subtile d'effets électroniques σ -donneur et π -accepteur par rapport aux liaisons N-P et O-P. Ces effets électroniques peuvent être modifiés par l'adjonction d'éléments électroattracteurs ou donneurs sur la chaîne carbonée du ligand et par la nature des substituants R (Schéma 2)^{122, 123}.

2.2- LA DIVERSITE DES COORDINATS AMPP.

Les AMPP peuvent être classés de deux manières différentes, en fonction :

- _ de la structure de l'ainoalcool de départ,
- _ des substituants portés par les atomes de phosphore.

Ces deux classements sont explicités ci-dessous.

2.2.1- La structure des AMPP.

On distingue trois catégories d'AMPP selon le précurseur aminoalcool utilisé¹²⁴. Il s'agit des ligands linéaires, cycliques et tridentates.

2.2.1.1- Les AMPP linéaires.

Ils peuvent être obtenus à partir d'ainoalcools ou d'ainoacides. On citera tout particulièrement les dérivés des éphédrines qui donnent lieu à la formation des Ephos, ainsi que les AMPP correspondant à l'alanine et la valine (Schéma 3).

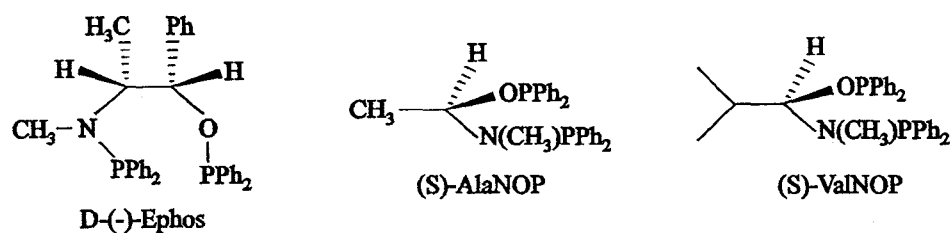


Schéma 3

2.2.1.2- Les AMPP cycliques.

Les deux principaux AMPP bidentates cycliques sont issus du prolinol (synthétisé par réduction de la proline par LiAlH_4) et de l'oxo-5-prolinol. Il s'agit de la (S)-Ph,Ph-ProNOP et de la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP (Schéma 4).

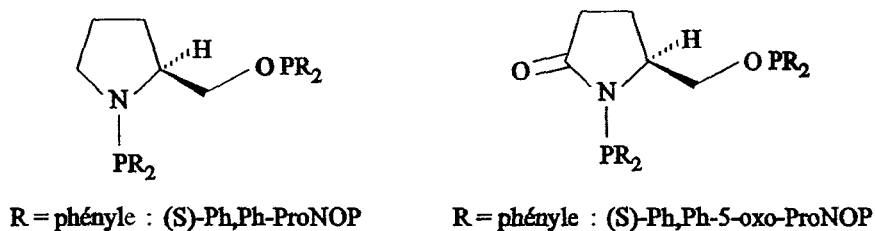


Schéma 4

2.2.1.3- Les Tridentates.

Plusieurs précurseurs sont à l'origine de la synthèse de bisaminophosphinephosphinites et d'aminophosphinebisphosphinites potentiellement tricoordinants. Le Schéma 5 illustre deux exemples, la ThréoNOOP et l'AspNOOP.

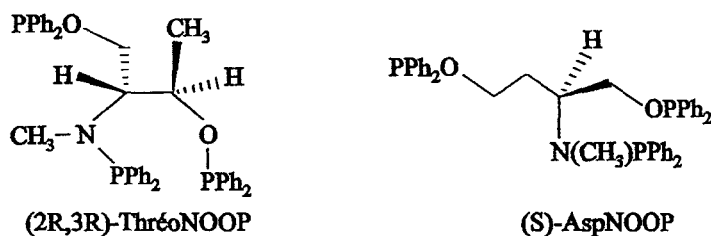


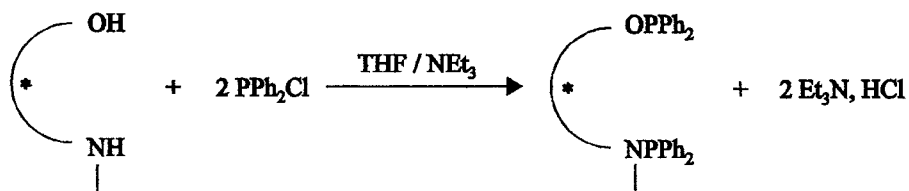
Schéma 5

2.2.2- Les substituants des atomes de phosphore.

Dans ce classement, on distingue trois familles de ligands AMPP, chacune étant caractérisée par les substituants portés par les atomes de phosphore. Ainsi, on distingue les « aryl-AMPP », les « alkyl-AMPP » et les ligands mixtes « alkyl, aryl-AMPP ».

2.2.2.1- Les coordinats aryl-AMPP.

Ces ligands sont préparés par action d'un aminoalcool sur la chlorodiphénylphosphine, en présence de triéthylamine qui permet de neutraliser l'acide, formé dans des solvants de nature diverse tels que le benzène, le toluène, l'éther ou le THF (Equation 1).

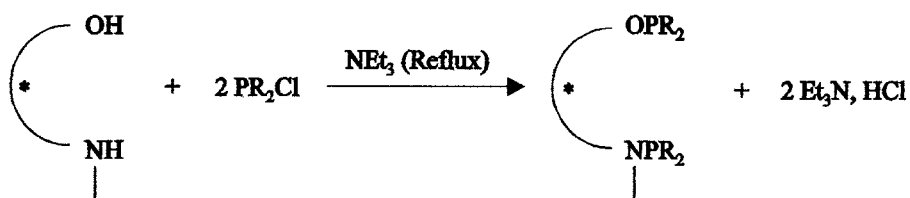


Equation 1

Les ligands sont obtenus quantitativement sous forme relativement pure. Une filtration sur alumine superactivée permet d'éliminer les oxydes de phosphines et le chlorhydrate d'ammonium formés.

2.2.2.2- Les coordinats alkyl-AMPP.

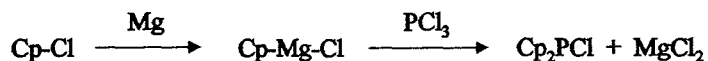
Contrairement aux aryl-AMPP, la synthèse des alkyl-AMPP nécessite parfois une activation thermique du fait de l'encombrement stérique des groupements alkyles secondaires et de la basicité accrue des précurseurs phosphorés. Les ligands sont donc obtenus, dans certains cas, dans la triéthylamine à reflux, par réaction d'un aminoalcool et d'une chlorodialkylphosphine PR_2Cl (R = cyclohexyle (Cy), cyclopentyle (Cp), *i*-propyle, éthyle, méthyle) (Equation 2). Ceci ne constitue pas une règle générale et de nombreux alkyl-AMPP peuvent être obtenus sur le même principe synthétique que les aryl-AMPP.



Equation 2

Remarque :

Il est à noter que la chlorodicyclopentylphosphine est synthétisée au laboratoire par action d'un magnésien sur PCl_3 suivant l'équation suivante (Cp = cyclopentyle) :

2.2.2.3- Les coordinats alkyl, aryl-AMPP.

Ces coordinats sont appelés ligands mixtes car ils se singularisent par des groupements différents sur chaque atome de phosphore (Schéma 6).

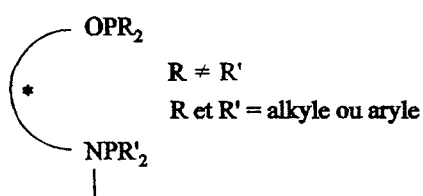
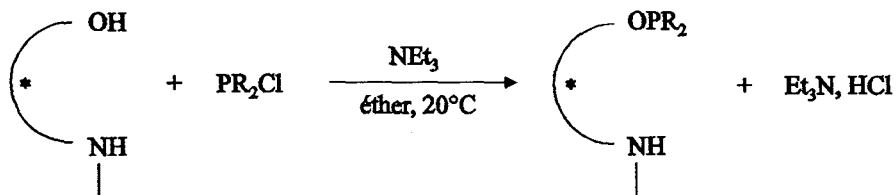


Schéma 6

Ils sont synthétisés en deux étapes à partir d'un aminoalcool optiquement actif :

1^{ère} étape : fonctionnalisation de la fonction alcool.

L'aminophosphinite NH-O-PR_2 est obtenu par action d'un seul équivalent de chlorodiphénylphosphine ou chlorodialkylphosphine PR_2Cl sur un aminoalcool optiquement actif, en présence de triéthylamine (Equation 3).



Equation 3

Lors de cette réaction, l'amine se phosphinyle, formant ainsi une espèce cinétique qui évolue vers l'espèce thermodynamique correspondant au groupement phosphinite, par échanges intra ou intermoléculaires.

_ 2ème étape : fonctionnalisation de la fonction amine.

Il s'agit d'une simple condensation entre l'aminophosphine obtenue précédemment et un deuxième agent phosphoré PR'_2Cl (Schéma 7).

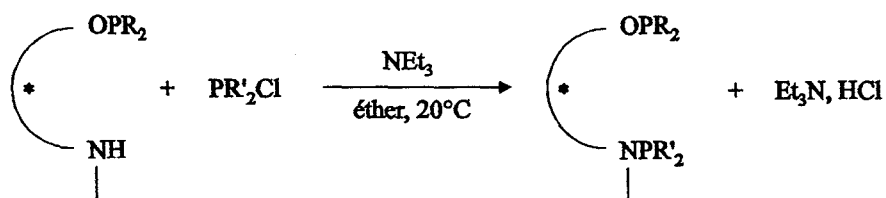


Schéma 7

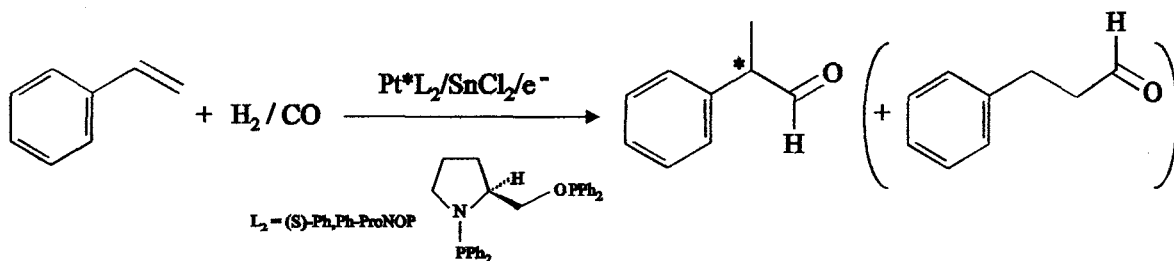
Les multiples combinaisons possibles des groupements phosphorés offrent une gamme de ligands bidentates dont les effets stériques et électroniques sont modulables.

III- APPLICATIONS EN CATALYSE

Les différentes familles d'AMPP dont nous venons de décrire la synthèse ont été appliquées en catalyse homogène asymétrique de diverses réactions telles que l'hydroformylation d'oléfines, l'hydrosilylation de l'acétophénone et d'imines, l'hydrogénation d'oléfines et de cétones activées ainsi que le couplage carbone-carbone sur des complexes du rhodium, du platine ou du nickel. Il apparaît qu'il existe toujours au moins un AMPP capable de générer une induction élevée pour chaque type de réaction énantiosélective, les résultats obtenus étant souvent comparables et parfois supérieurs à ceux décrits dans la bibliographie. Les meilleurs résultats obtenus jusqu'alors avec les AMPP sont illustrés ci-dessous.

3.1- HYDROFORMYLATION DU STYRENE.

L'hydroformylation asymétrique du styrène catalysée par des complexes du platine et de l'étain ^{124, 125} ou du rhodium ¹²⁶ conduit, en présence d'AMPP, à l'aldéhyde chiral correspondant. En particulier, un excès énantiomérique de 62% est obtenu avec un complexe platine-étain (électrogénéré) associé à la (S)-Ph,Ph-ProNOP (Equation 4).

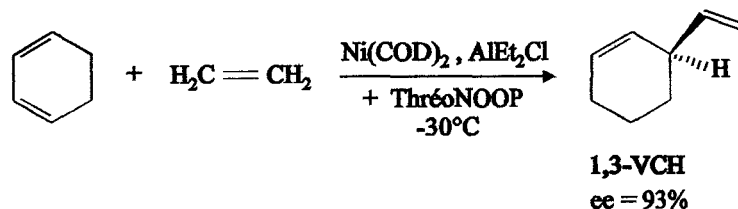


Equation 4

3.2- HYDROVINYLLATION ET CYCLODIMERISATION DE DIENES CONJUGUES.

L'hydrovinyllation et la cyclodimérisation de diènes conjugués constitue l'un des pôles de recherches du laboratoire ¹²⁷⁻¹³³.

A l'aide d'un complexe du nickel, associé à un chlorure d'aluminium et à un AMPP de type ThréoNOOP, on réalise la codimérisation de l'éthylène et du cyclohexa-1,3-diène. Le 1,3-VCH est obtenu avec un excès énantiomérique de 93% et présente une configuration S (Equation 5) ¹²⁴.

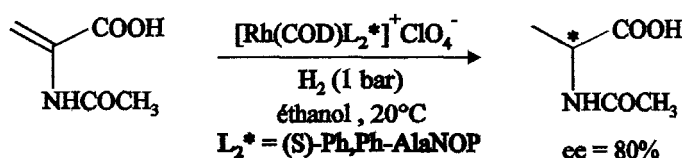


Equation 5

Des énantiosélectivités de l'ordre de 90% ont également été obtenues en dimérisation linéaire de pipérylène par des complexes Ni(0)-AMPP ¹³².

3.3- HYDROGENATION D'OLEFINES. ^{134, 135}

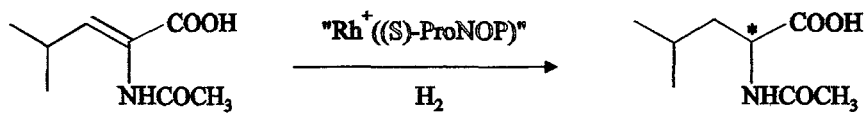
L'hydrogénation asymétrique de l'acide α -acétamidoacrylique, par catalyse au rhodium associé à la (S)-AlaNOP, conduit à un excès énantiomérique de 80%, le produit d'hydrogénation présentant une configuration R (Equation 6). Cette réaction a aussi fait l'objet d'études par d'autres groupes ayant synthétisé des ligands AMPP, les excès énantiomériques obtenus étant du même ordre de grandeur ¹³⁵.



Equation 6

Grâce à des catalyseurs Rh-((S)-Ph,Ph-ProNOP), c'est la configuration S qui est obtenue avec un excès énantiomérique de 86%.

Ce même ligand permet d'obtenir la (S)-N-acétylleucine avec un excès énantiomérique de 96% (Equation 7).



Equation 7

3.4- HYDROGENATION DE CETONES.

Les résultats les plus spectaculaires relatifs aux AMPP ont été obtenus en hydrogénation de cétones activées en α par une fonction ester ou une fonction amide.

De nombreux travaux ont été entrepris sur ce sujet et des excès énantiomériques supérieurs à 98% ont été atteints. Les principaux AMPP utilisés à cet effet, auxquels sont adjoints deux autres ligands à fonctions aminophosphine sont repris dans le schéma 8^{136, 137, 138,}

139

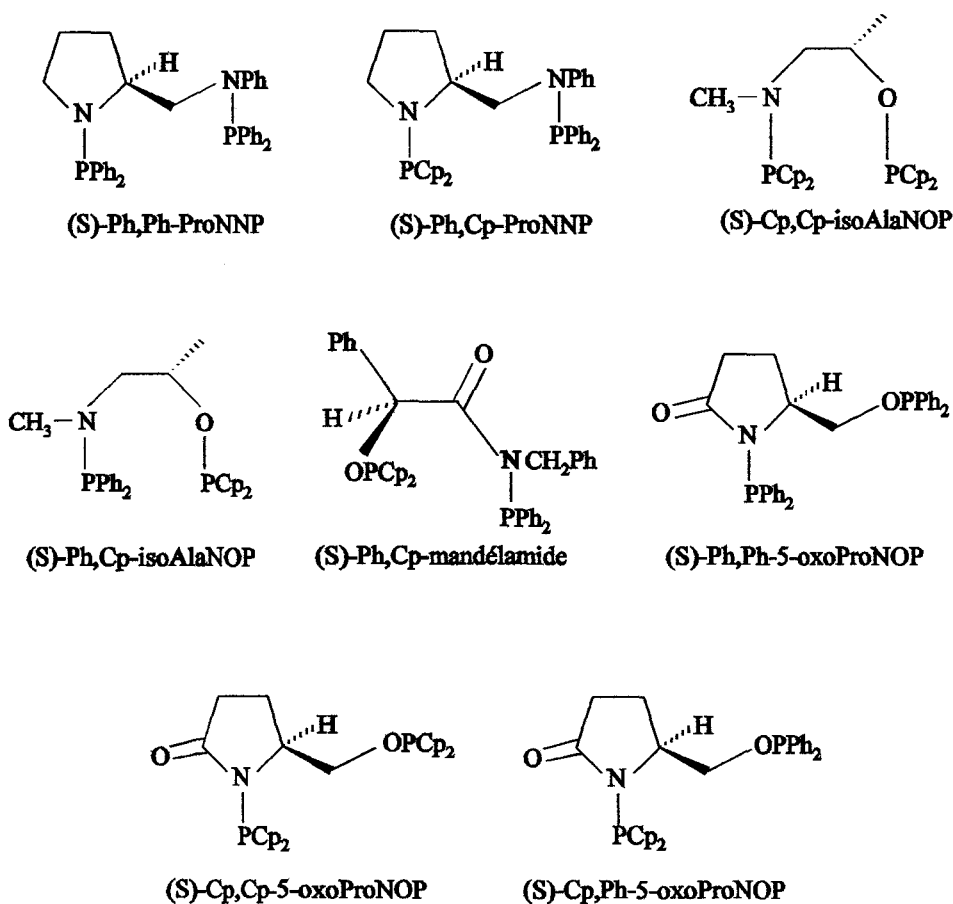


Schéma 8

Associés au rhodium, ces ligands engendrent des catalyseurs dont l'activité et l'énantiosélectivité ont été évaluées en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone et du N-benzylbenzoylformamide. Les résultats sont consignés dans le schéma 9 et le tableau 1.

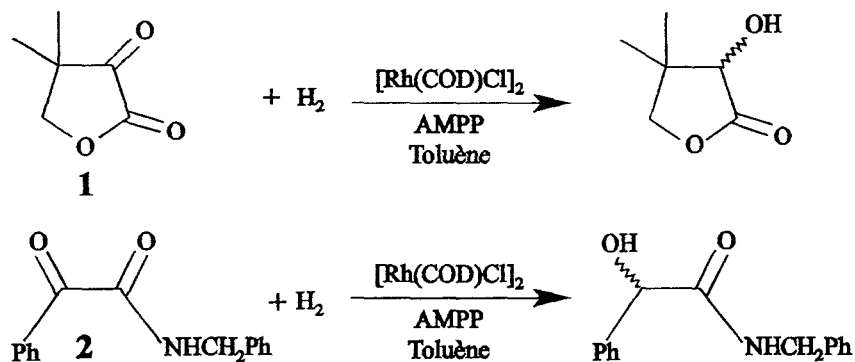


Schéma 9

Tableau 1 : Hydrogénation de 1 et 2 (toluène, [Rh(COD)Cl₂]_n + Ligand, substrat/Rh = 200, substrat 6.10⁻³ M) :

Substrats	Ligands	P _{H₂} (bar)	T (°C)	t _{1/2} (mn)	temps (hrs)	ee (%, conf)
1	(S)-Ph, Ph-ProNNP	50	50	-	18	33,2 (R)
	(S)-Ph, Cp-ProNNP	1	20	90	7	80,1 (S)
	(S)-Cp, Cp-isoAlaNOP	1	20	7,5	1,2	89,0 (S)
	(S)-Ph, Cp-isoAlaNOP	1	20	-	18	81,0 (R)
	(S)-Ph, Cp-mandélamide	50	50	-	20	90,4 (S)
	(S)-Ph, Ph-5-OxoProNOP	50	50	-	48	51,8 (S)
	(S)-Cp, Ph-5-OxoProNOP	1	20	-	26	90,7 (R)
	(S)-Cp, Cp-5-OxoProNOP	1	20	17	1,2	96,0 (R)
	" Substrat/Rh : 10000	50	70	-	18	95,0 (R)
2	(S)-Ph, Ph-ProNNP	50	50	-	18	17,3 (S)
	(S)-Ph, Cp-ProNNP	1	50	77	6,5	74,7 (R)
	(S)-Cp, Cp-isoAlaNOP	1	20	4	0,5	70,5 (R)
	(S)-Ph, Cp-isoAlaNOP	1	20	-	18	87,5 (S)
	(S)-Ph, Cp-mandélamide	50	50	-	17	53,3 (S)
	(S)-Ph, Ph-5-OxoProNOP	50	50	-	19	47,4 (S)
	(S)-Cp, Ph-5-OxoProNOP	60	20	-	18	61,0 (S)
	(S)-Cp, Cp-5-OxoProNOP	1	20	30	2,3	79,6 (S)

En tenant compte de la dissymétrie des ligands AMPP et des résultats de catalyse, les hypothèses suivantes ont été avancées pour le cycle catalytique (Schéma 10):

_ la cétone se coordine sur le site le plus acide, c'est-à-dire en *trans* de la fonction phosphinite (P-O).

_ lors de l'addition oxydante d'hydrogène, un hydrure se place en *trans* de la fonction aminophosphine (P-N) sur le site le moins acide.

_ l'insertion du premier hydrure est favorisée par un groupe phosphoré placé en *trans* qui est riche en électrons.

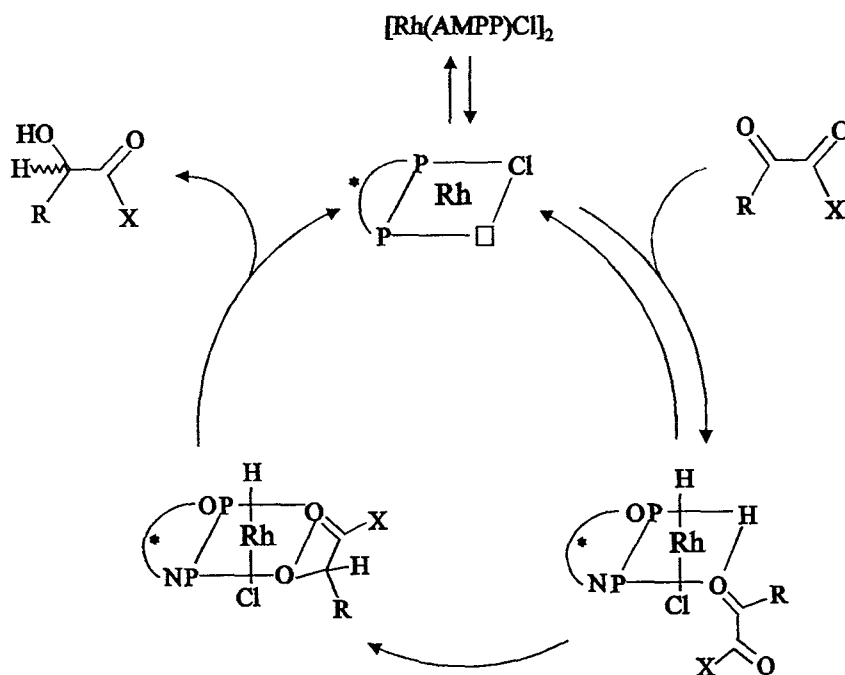


Schéma 10

Dernièrement, de très bons résultats ont été observés avec des catalyseurs Rh-AMPP- (halogénure) et Rh-AMPP-(OCOR) (R = CH₃, CF₃, C₃F₇). Le schéma 11 et le tableau 2 résument les récents travaux entrepris au laboratoire dans ce domaine.

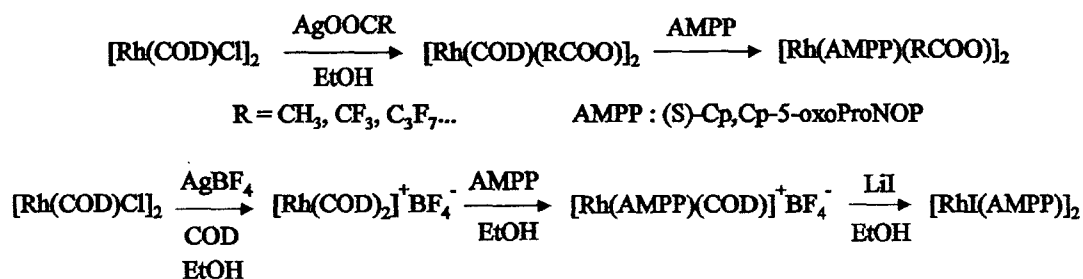


Schéma 11

Tableau 2 : Hydrogénation de **1** (1 bar, temp. amb., toluène, substrat/Rh = 200, substrat 10^{-3} M) :

Précurseurs	$t_{1/2}$ / mn	temps / hrs	ee /% (conf.)
$[\text{RhCl}((\text{S})\text{-Cp}, \text{Cp-5-OxoProNOP})]_2$	17	1,2	96,0 (R)
$[\text{RhI}((\text{S})\text{-Cp}, \text{Cp-5-OxoProNOP})]_2$	45	18	98,0 (R)
$[\text{Rh}(\text{CH}_3\text{COO})((\text{S})\text{-Cp}, \text{Cp-5-OxoProNOP})]_2$	28	1,5	97,7 (R)
$[\text{Rh}(\text{CF}_3\text{COO})((\text{S})\text{-Cp}, \text{Cp-5-OxoProNOP})]_2$	1,8	6 mn	98,7 (R)

Des excès énantiomériques supérieurs à 98% et d'excellentes activités ont ainsi été obtenues dans le cas de la cétopantoyllactone, ce qui place les complexes Rh-AMPP parmi les tous premiers systèmes catalytiques d'hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters. Une application industrielle est d'ailleurs à l'étude ¹⁴⁰.

Des complexes rhodiés associés aux AMPP permettent également de réduire l'acétophénone par hydrosilylation dans des conditions douces ¹⁴¹. Une pureté optique de 43% est obtenue avec l'E-ProNOP et l' α -naphtylphénylsilane ¹⁴².

En conclusion, les diphosphines chirales que sont les AMPP constituent de remarquables inducteurs d'asymétrie pour de nombreuses réactions catalytiques. Leur efficacité et leur sélectivité ont été les plus importantes en hydrogénation asymétrique de cétones prochirales avec des aptitudes tout à fait exceptionnelles pour la cétopantoyllactone.

Afin d'élargir le champ d'application des AMPP, nous avons envisagé la synthèse de catalyseurs du ruthénium qui, d'après ce qui a été développé précédemment, sont capables d'hydrogéner sélectivement un plus grand nombre de substrats que le rhodium.

Les résultats qui suivent constituent la somme de tous les travaux engagés dans ce sens depuis 1992. Après avoir décrits la synthèse des AMPP que nous avons employés pour cette étude, nous dégagerons et analyserons nos recherches entreprises en hydrogénation asymétrique de cétones prochirales.

CHAPITRE III

LES AMPP APPLIQUES AU RUTHENIUM

I- INTRODUCTION

Tous les AMPP ne présentent pas des caractéristiques intéressantes en hydrogénation asymétrique. Fort des connaissances acquises sur le rhodium, nous avons limité notre étude aux AMPP bidentates cycliques issus du prolinol et de l'oxo-5-prolinol. Quatre d'entre eux nous ont semblé posséder les propriétés requises pour la synthèse des catalyseurs énantiosélectifs à base de ruthénium. Les trois premiers ((S)-Cy,Cy-ProNOP, (S)-Ph,Ph-ProNOP et (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP) sont déjà connus puisque leur synthèse a été développée au laboratoire avant que ces recherches ne débutent. Par contre, le quatrième présente un caractère novateur dans la mesure où il s'agit de la première synthèse d'un ligand aminobisphosphinite du prolinol ((S)-OEt,OEt-ProNOP).

II- (S)-Cy,Cy-ProNOP

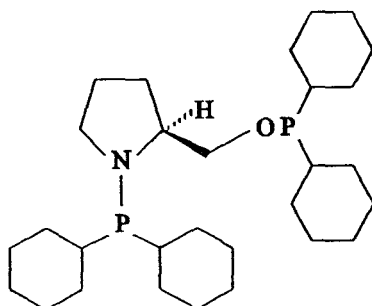


Schéma 1

La (S)-Cy,Cy-ProNOP est obtenue par modification des méthodes décrites^{137, 143, 144, 145} par réaction du prolinol avec la chlorodicyclohexylphosphine dans l'éther et la triéthylamine à 25°C pendant 3 jours. Une filtration sur alumine basique superactivée (Grade I) permet d'éliminer les oxydes de phosphines et l'excès de chlorodicyclohexylphosphine. L'évaporation du solvant conduit à un solide blanc (Rendement > 85%) (RMN³¹P{¹H}(CDCl₃, ppm) : 146,8 ppm (s, P-O), 54,5 (s, P-N)). La (S)-Cy,Cy-ProNOP possède des phosphores à forte densité électronique du fait de la présence des groupements cyclohexyle donneurs.

Les propriétés électroniques de ce ligand sont décrites dans le chapitre concernant les AMPP (Chapitre II).

III- (S)-Ph,Ph-ProNOP

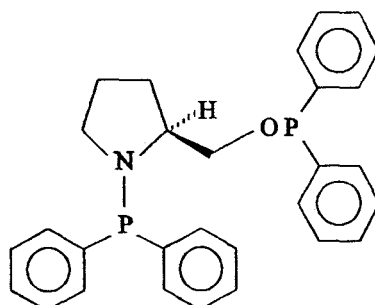


Schéma 2

La (S)-Ph,Ph-ProNOP est synthétisée selon le même mode opératoire que celui décrit précédemment pour la (S)-Cy,Cy-ProNOP^{130, 143, 144}. Sa structure est comparable à celle de la (S)-Cy,Cy-ProNOP dans la mesure où le cycle pyrrolidinique constitue le squelette de base du ligand (RMN³¹P{¹H}(CDCl₃, ppm) : 115,0 ppm (s, P-O), 47,4 (s, P-N)). Par contre, sur le même principe synthétique que précédemment, la phosphinylation fait intervenir la chlorodiphénylphosphine dont les noyaux aromatiques donnent au ligand un caractère moins « basique » que la (S)-Cy,Cy-ProNOP.

IV- (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP

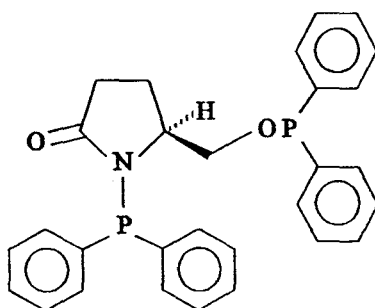


Schéma 3

L' aminoalcool cyclique (S)-2-(hydroxyméthyl)-5-pyrrolidinone, encore appelé oxo-5-prolinol, constitue le squelette initial de la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP^{138, 139}.

La synthèse de ce ligand est inspirée de la méthode déjà utilisée dans la littérature. L' aminoalcool est mis en présence de la chlorodiphénylphosphine dans un mélange THF-NEt₃ à température ambiante pendant 24 heures.

Une filtration sur alumine basique superactivée (Grade I) permet d'éliminer les oxydes. Cette synthèse reste relativement délicate dans la mesure où la qualité de l'alumine utilisée pour la filtration détermine le degré de pureté du ligand. En effet, si l'alumine n'est pas préalablement séchée pendant au moins 24 heures à l'étuve (110°C), de nombreux oxydes apparaissent lorsque la solution de réaction est filtrée sur l'alumine.

La synthèse idéale consiste à utiliser 2,05 équivalents de chlorodiphénylphosphine (et non pas un fort excès), ce qui permet d'éviter le traitement sur alumine (RMN³¹P{¹H}(CDCl₃, ppm) : 117,0 ppm (s, P-O), 36,2 (s, P-N)).

Les caractéristiques électroniques et stériques sont différentes de celles décrites pour les deux ligands précédents. En effet, les tensions apportées par le carbonyle en α de l'azote engendrent une rigidité du cycle de chélation des complexes dans lequel il intervient.

De plus, le carbonyle contribue à diminuer le pouvoir σ -donneur du ligand AMPP mais augmente l'effet π -accepteur car la densité électronique au niveau de l'azote de l'amide est inférieure à celle d'une amine (Schéma 4).

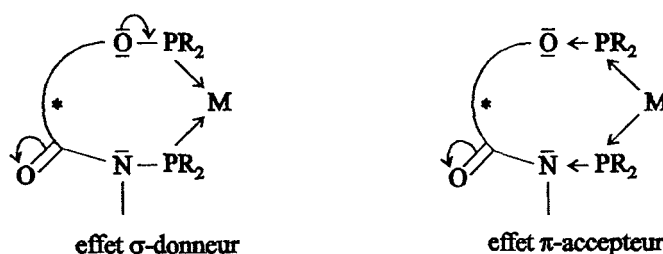


Schéma 4

Les effets électroniques ainsi modifiés renforcent la nature dissymétrique du ligand.

V- (S)-OEt,OEt-ProNOP

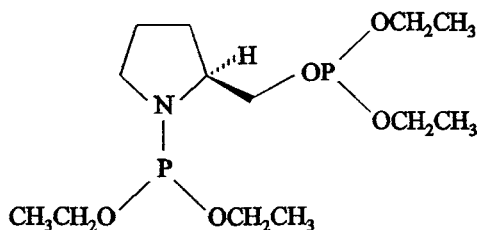


Schéma 5

La (S)-OEt,OEt-ProNOP est synthétisée par action du prolinol sur 2,2 équivalents de chlorodiéthoxyphosphine dans un mélange THF-NEt₃ à température ambiante pendant 40 heures. Une filtration sur alumine basique Grade I permet d'éliminer l'excès de diéthoxychlorophosphine ainsi que d'éventuels oxydes. Le ligand est obtenu avec un rendement de 90% sous forme d'un solide pâteux translucide. Les déplacements chimiques correspondant aux deux phosphores sont très proches (RMN³¹P{¹H}(CDCl₃, ppm) : 143,5 (P-O), 137,9 (P-N)), car l'influence de l'atome d'azote reste faible par rapport aux deux groupes phosphinite sur chaque atome de phosphore. Electroniquement, au niveau des phosphores, c'est le moins riche des quatre AMPP retenus pour cette étude. En effet, les groupements éthoxy électroattracteurs diminuent la densité électronique au niveau des atomes de phosphore.

VI- CONCLUSION

A travers l'utilisation de ces quatre ligands dont les propriétés électroniques et stériques sont distinctes, nous nous proposons de définir les conditions de synthèse de catalyseurs Ru(II)-AMPP ainsi que les paramètres essentiels de la réaction d'hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters catalysée par ces complexes.

CHAPITRE IV

**HYDROGENATION ASYMETRIQUE
D' α -CETOESTERS PAR DES
CATALYSEURS Ru(II)-AMPP**

I- GENERALITES

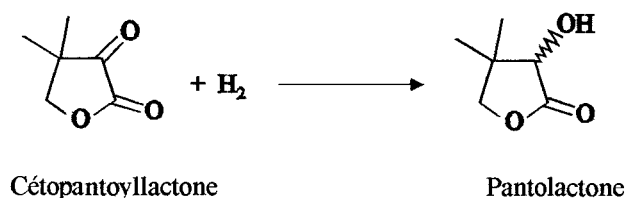
1.1- LE COUPLE Ru(II)-AMPP.

Nous avons vu précédemment à la fois les performances du ruthénium (II) et celles des AMPP. Fort des connaissances que nous avons sur l'hydrogénation asymétrique de cétones prochirales catalysée par des complexes du rhodium, l'idée est tout naturellement venue de remplacer le rhodium (I) par du ruthénium (II) dans l'optique de synthétiser des catalyseurs alliant à la fois les propriétés du ruthénium et celles des ligands AMPP.

1.2- LES SUBSTRATS.

Le choix des substrats a été guidé par plusieurs paramètres. Tout d'abord, la majeure partie des travaux réalisés au laboratoire sur l'hydrogénation asymétrique faisait référence à des α -cétoesters. Il nous a donc semblé judicieux de choisir au moins un substrat parmi ceux qui avaient déjà été testés afin de pouvoir comparer les potentialités énantiosélectives offertes par les catalyseurs au rhodium (I) et celles des catalyseurs au ruthénium (II).

De plus, les α -cétoesters présentent des produits de réduction possédant des caractéristiques biologiques intéressantes. En effet, la cétopantoyllactone (dihydro-4,4-diméthyl-2,3-furanedione) conduit, après réduction, à la pantolactone (Equation 1). En particulier, l'isomère (D)-(-) est un intermédiaire chiral essentiel intervenant dans la biosynthèse du Coenzyme A à partir de la valine.



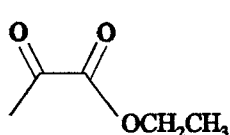
Equation 1

L'intérêt pour ce substrat se justifie par le fait qu'il existe peu de réactions de réduction chimique pour obtenir énantiosélectivement chacun des isomères de la pantolactone.

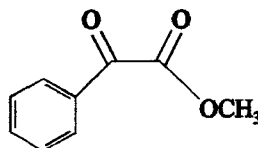
Avant les années 1980, la synthèse de la (D)-(-)-pantolactone était le résultat d'une réduction enzymatique^{145, 146}. Mais les récents développements de la catalyse au rhodium¹⁴⁷ ont permis d'envisager la réduction de la cétopantoyllactone par hydrogénation asymétrique en utilisant des complexes organométalliques du rhodium. Des tests catalytiques ont été réalisés chez HOFFMANN-LA ROCHE & CO avec des rapports substrat / catalyseur de 70000 et des énantiosélectivités de 96% (catalyseur = "Rh((S)-Cp,Cp-5-oxoProNOP)(OCOCF₃)")¹⁴⁸.

Il apparaît donc intéressant de connaître le comportement des complexes Ru(II)-AMPP face à ce type de substrats, l'intérêt économique étant évident lorsque l'on compare les prix du rhodium et du ruthénium.

Afin de mieux comprendre l'influence de la structure du substrat sur l'énantiosélectivité de la réaction, d'autres α -cétoesters ont fait l'objet d'études catalytiques. Il s'agit du pyruvate d'éthyle et du phénylglyoxylate de méthyle (Schéma 1) qui présentent tous deux des structures flexibles, par opposition à la cétopantoyllactone, qui possède un squelette relativement rigide.



Pyruvate d'éthyle



Phénylglyoxylate de méthyle

Schéma 1

1.3- LES CATALYSEURS.

Les précurseurs organométalliques à base de ruthénium qui ont été jugés capables de conduire à des catalyseurs du type Ru(II)-AMPP sont issus de la littérature. Bien que plusieurs d'entre eux soient disponibles dans le commerce, de nombreuses synthèses ont été réalisées au laboratoire. Les complexes qui ont été retenus sont les suivants : [RuCl₂(C₆H₆)]_x^{149, 150}, [RuI₂(*p*-cymène)]₂¹⁵¹, [RuCl₂(COD)]_x¹⁵², Ru(COD)(2-méthylallyl)₂^{153, 154}, Ru(COD)(OCOCH₃)₂⁸³, Ru₂(COD)₂(OCOCF₃)₄⁸³.

Dans ce chapitre, nous abordons l'étude de la synthèse et des applications catalytiques des complexes issus de l'association de ces précurseurs du ruthénium avec les AMPP. Chaque complexe Ru(II)-AMPP a fait l'objet d'une étude approfondie. Nous exposons dans un premier temps les résultats relatifs aux complexes [RuX(arène)(AMPP)]X (X = Cl, I ; arène = C₆H₆, *p*-cymène) qui constituent la partie la plus importante de notre travail.

II- LES COMPLEXES CATIONIQUES

[RuX(arène)(AMPP)]X ¹⁵⁵

2.1- INTRODUCTION.

Les catalyseurs cationiques [RuX(arène)(AMPP)]X (X = Cl, I ; arène = C₆H₆, *p*-cymène) furent les premiers complexes Ru(II)-AMPP synthétisés au laboratoire, à l'initiative de Francine Agbossou qui établit en 1991 les premiers modes opératoires relatifs à la (S)-Cy,Cy-ProNOP et la (S)-Ph,Ph-ProNOP.

Aujourd'hui encore, les divers travaux publiés sur les synthèses de complexes cationiques de ce type se limitent à des ligands de symétrie C(2) présentant une chiralité atropique tels que la BINAP ou la BICHEP ^{81, 119}. Malheureusement, les modes opératoires décrits sur ces ligands n'ont pu être appliqués avec succès aux AMPP. Il nous a donc fallu développer de nouvelles voies de synthèses dont nous exposons ci-dessous les particularités pour chaque ligand AMPP et pour différents précurseurs du ruthénium.

Les nombreux complexes synthétisés ont été appliqués à l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone. En fonction des conditions opératoires et du catalyseur utilisé, des variations importantes des excès énantiomériques ont été relevées. A travers l'étude des caractéristiques de ces complexes cationiques, nous essaierons de définir le rôle des divers ligands autour du ruthénium, ainsi que les conditions optimales d'utilisation de ces complexes en catalyse.

2.2-SYNTHESES DES COMPLEXES.

2.2.1- Synthèse du complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl.

La synthèse du complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl fut, dans un premier temps, élaborée d'après le schéma réactionnel décrit par Noyori et coll. ⁸¹, selon lequel le précurseur [RuCl₂(C₆H₆)]_x réagit sur la BINAP dans un mélange éthanol-benzène (8-1) à 50-

55°C pendant 40 minutes, pour aboutir directement au complexe cationique bidentate $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{BINAP})]\text{Cl}$.

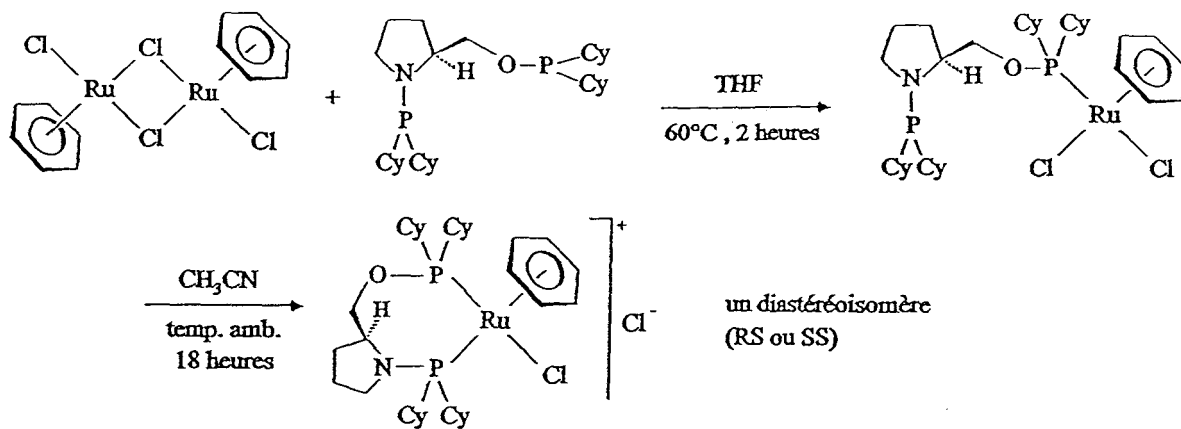
Lorsque l'on place le précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_x$ dans les mêmes conditions expérimentales et que l'on ajoute de la (S)-Cy,Cy-ProNOP, le complexe se dissout peu à peu et colore la solution en jaune puis en orange foncé. Une analyse RMN³¹P{¹H} du brut de réaction révèle la présence du complexe bidentate $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})]\text{Cl}$ (qui présente un doublet pour chaque phosphore) et de sous-produits comportant des atomes de phosphores oxydés. Néanmoins, une purification ne permet pas d'isoler sélectivement le complexe bidentate.

Afin de rendre la synthèse plus sélective, d'autres solvants ont été utilisés tels que le mélange isopropanol-benzène (8-1) qui conduit à des mélanges de complexes dont les spectres RMN³¹P{¹H} sont inextricables. Il en est de même lorsque l'on utilise le dichlorométhane comme solvant avec le tétrafluoroborate d'argent, AgBF₄, dans l'optique de déplacer l'anion chlorure coordonnant.

Lors de cette étude de solvants, une synthèse a été réalisée à partir du complexe $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_x$ et de (S)-Cy,Cy-ProNOP (1,1 équivalents par atome de ruthénium) dans un mélange THF-benzène (20-1) chauffé à 60°C pendant 2 heures. Le précurseur $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_x$, insoluble dans le THF, se dissout peu à peu pour conduire à la formation d'un composé qui donne à la solution une couleur rouge foncé. Après traitement du milieu réactionnel, une poudre rouge foncé est isolée avec un rendement supérieur à 90%.

Ce composé a été identifié en RMN³¹P{¹H} comme étant un complexe monohapto (du fait de la chélation d'un seul atome de phosphore sur l'atome de ruthénium) (Equation 2).

Le spectre fait apparaître deux singulets (pureté spectroscopique supérieure à 95%), l'un correspondant au groupement phosphinite chélaté sur le ruthénium ($\delta = 145,9$ ppm) et l'autre à l'aminophosphine libre ($\delta = 55,4$ ppm) (Figure 1, p 67). Ces signaux ont été attribués par comparaison avec les valeurs de déplacements chimiques correspondant au ligand libre. Alors que l'écart $\Delta\delta$ entre le groupement P-N du ligand libre et celui du complexe monohapto n'est que de 0,4 ppm, le $\Delta\delta$ correspondant aux groupements phosphinites est lui de 2,7 ppm.



Equation 2

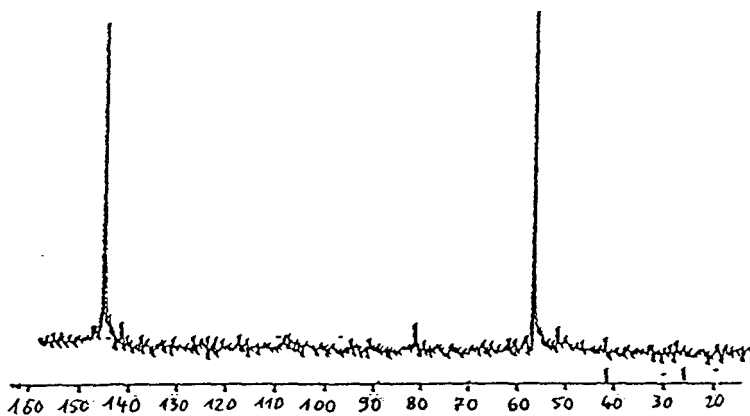


Figure 1 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe RuCl₂(C₆H₆)((S)-Cy,Cy-PropNOP (THF)

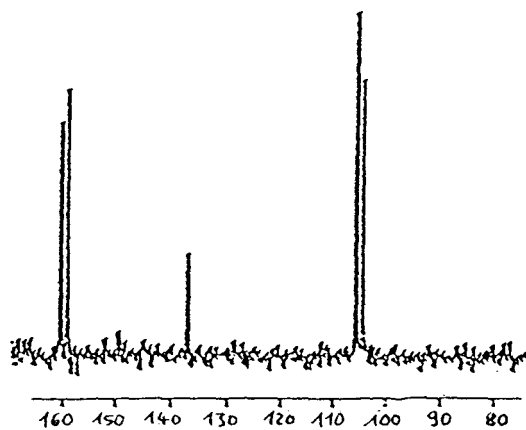


Figure 2 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Cy,Cy-PropNOP)]Cl (CH₃CN)

Il apparaît donc que le déblindage plus important des valeurs relatives à la fonction phosphinite de la (S)-Cy,Cy-ProNOP correspond à une chélation du résidu P-O sur le ruthénium. On constate ainsi que le site le plus acide du ligand (P-O) réagit sélectivement pour rompre les ponts chloro du précurseur. Ceci est vraisemblablement à mettre en relation avec les propriétés électroniques du précurseur (plutôt riche en électrons). On notera également que l'écart de déplacement chimique entre une fonction phosphinite coordonnée sur un atome de ruthénium et une fonction phosphinite libre reste faible avec ce ligand AMPP.

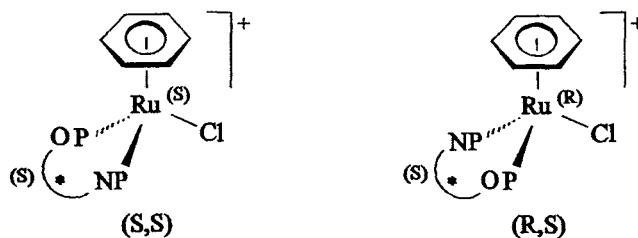
Ce type de complexes neutres $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{PR}_3)$ avait déjà été observé par Zelonka et Baird sur des phosphines et des phosphinites simples¹⁵². En 1992, Roundhill et coll. ont également isolé un complexe monodentate équivalent avec la DPPM¹⁵⁶.

Le complexe neutre $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})$ correspond à la forme ouverte du complexe bidentate attendu. L'objectif a donc consisté à trouver le solvant de chélation approprié à la formation du métallacycle avec départ d'un des deux chlorures. La chélation dans l'isopropanol n'est pas sélective et conduit à la formation du complexe cationique $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})]\text{Cl}$ et de sous-produits non identifiés.

Par contre, quand la réaction est menée dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 18 heures, le complexe bidentate est obtenu sélectivement sous forme d'un seul diastéréoisomère (Equation 2, p 67). Le spectre $\text{RMN}^{31\text{P}}\{\text{H}\}$ fait apparaître deux doublets à 160,2 ppm et 107,0 ppm attribués respectivement aux groupements P-O et P-N (${}^2J_{\text{P-P}} = 34 \text{ Hz}$) (Figure 2).

En effet, deux diastéréoisomères peuvent exister du fait de la chiralité qui est apparue sur l'atome de ruthénium. Habituellement, lorsqu'elle est connue, la configuration absolue du ruthénium est précisée la première et est assignée en accord avec une modification de la règle de Cahn-Ingold-Prelog¹⁵⁷. Ainsi, le ligand C_6H_6 est considéré comme un pseudo atome de numéro atomique $6 \times 6 = 36$ (Schéma 2).

Nous n'avons pas cherché à déterminer la configuration absolue du ruthénium de l'isomère formé.



Ordre de priorité : C_6H_6 (36) > Cl (17) > PO (15(+8)) > P-N (15(+7)).

Schéma 2

Il semble donc que l'utilisation de solvants polaires soit essentielle à la chélation du ligand sur le ruthénium¹⁵⁸. Cette synthèse constitue le premier exemple de chélation d'un ligand sur un complexe du ruthénium en deux étapes.

Une synthèse directe dans l'acétonitrile à partir du précurseur $[RuCl_2(C_6H_6)]_x$ et de la (S)-Cy,Cy-ProNOP est moins sélective et des sous-produits accompagnent souvent le complexe bidentate attendu.

2.2.2- Synthèse du complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)\text{-Ph,Ph-ProNOP})]Cl$.

Le complexe $[RuCl(C_6H_6)((S)\text{-Ph,Ph-ProNOP})]Cl$ a certainement été le composé le plus étudié durant cette thèse. En effet, en plus des particularités synthétiques qui le caractérisent, il constitue le premier complexe Ru(II)-AMPP dont l'énantiosélectivité en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone ait engendré des excès énantiomériques supérieurs à 40%.

Les premiers essais de synthèse ont été effectués dans un mélange de solvants isopropanol-benzène (8-1) à 40°C et ont conduit au complexe bidentate cationique $[RuCl(C_6H_6)((S)\text{-Ph,Ph-ProNOP})]Cl$ sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 95/5 (RMN³¹P{¹H} (CDCl₃, ppm) : 133,6 (d, P-O) / 75,6 (d, P-N) (²J_{P-P} = 75,5 Hz, complexe bidentate majoritaire), 155,5 (d, P-O) / 84,5 (d, P-N) (²J_{P-P} = 74,7 Hz, complexe bidentate minoritaire)). Néanmoins, la présence de triplets en RMN³¹P{¹H} caractéristique de composés comportant trois phosphores (dont deux sont équivalents) sur le ruthénium nous indique qu'une molécule de benzène est probablement éliminée au cours de la synthèse. L'utilisation d'isopropanol permet de former le complexe attendu mais ne résout pas le problème de pureté du produit de synthèse. Dans l'acétonitrile, aucune cyclisation n'est observée.

Afin de réaliser sélectivement la chélation du ligand sur le métal, la même stratégie que celle utilisée pour la (S)-Cy,Cy-ProNOP a été développée. Une première réaction dans le THF a conduit au complexe monohapto P-O coordiné (Schéma 3) (Figure 3).

En plus des signaux correspondant à ce complexe, des signaux supplémentaires apparaissent en RMN³¹P{¹H} à 115,5 ppm et 67,5 ppm. Nous les avons attribué à un composé monohapto P-N coordiné (Schéma 3) (Figure 3).

Enfin, on notera qu'un chauffage prolongé (30 heures) d'une solution contenant 1,3 équivalent de ligand par rapport au précurseur dans le mélange THF-benzène (8-1) conduit à un complexe bidentate dimérique bisponté $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]_2\text{Cl}_2$ dont une mesure de conductimétrie devrait confirmer la nature dicationique. Ce complexe apparaît sous la forme de deux diastéréoisomères en proportions 65-35 (RMN³¹P{¹H} (THF, ppm) : 145,7 (d, P-O), 97,7 (d, P-N) (²J_{P-P} = 53,7 Hz, diastéréoisomère majoritaire); 145,9 (d, P-O), 97,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 50,5 Hz, diastéréoisomère minoritaire)) (Schéma 3) (Figure 5).

La constante de couplage de ce composé indique que les diphosphines ne sont pas chélatées sur le même centre métallique, de par la valeur plus faible de ce couplage par rapport à celui du complexe bidentate (74,7 Hz)¹⁵⁹.

Le complexe monohapto (P-O coordiné) $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})$ obtenu avec une pureté spectroscopique supérieure à 90% réagit dans l'isopropanol pour aboutir à la formation de deux diastéréoisomères (Schéma 3) en proportion 95-5 dont les caractéristiques RMN ont déjà été décrites ci-dessus (Figure 4). La pureté spectroscopique de ce produit est supérieure à 90%.

Ici encore, la présence d'un solvant polaire constitue manifestement la clef de la formation du métallacycle et de celle du complexe cationique. De surcroît, nous avons vu que la réaction n'avait pas lieu dans l'acétonitrile, ce qui nous amène à penser que le solvant doit de plus être protique.

Ainsi, dans le cas du complexe monohapto de la (S)-Cy,Cy-ProNOP, le phosphore du groupement aminophosphine est suffisamment riche en électrons pour pouvoir réaliser la cyclisation avec élimination d'un chlorure.

Par contre, dans le cas du complexe monohapto de la (S)-Ph,Ph-ProNOP, le départ d'un chlorure peut être favorisé par la formation d'une liaison hydrogène entre le chlore et l'isopropanol.

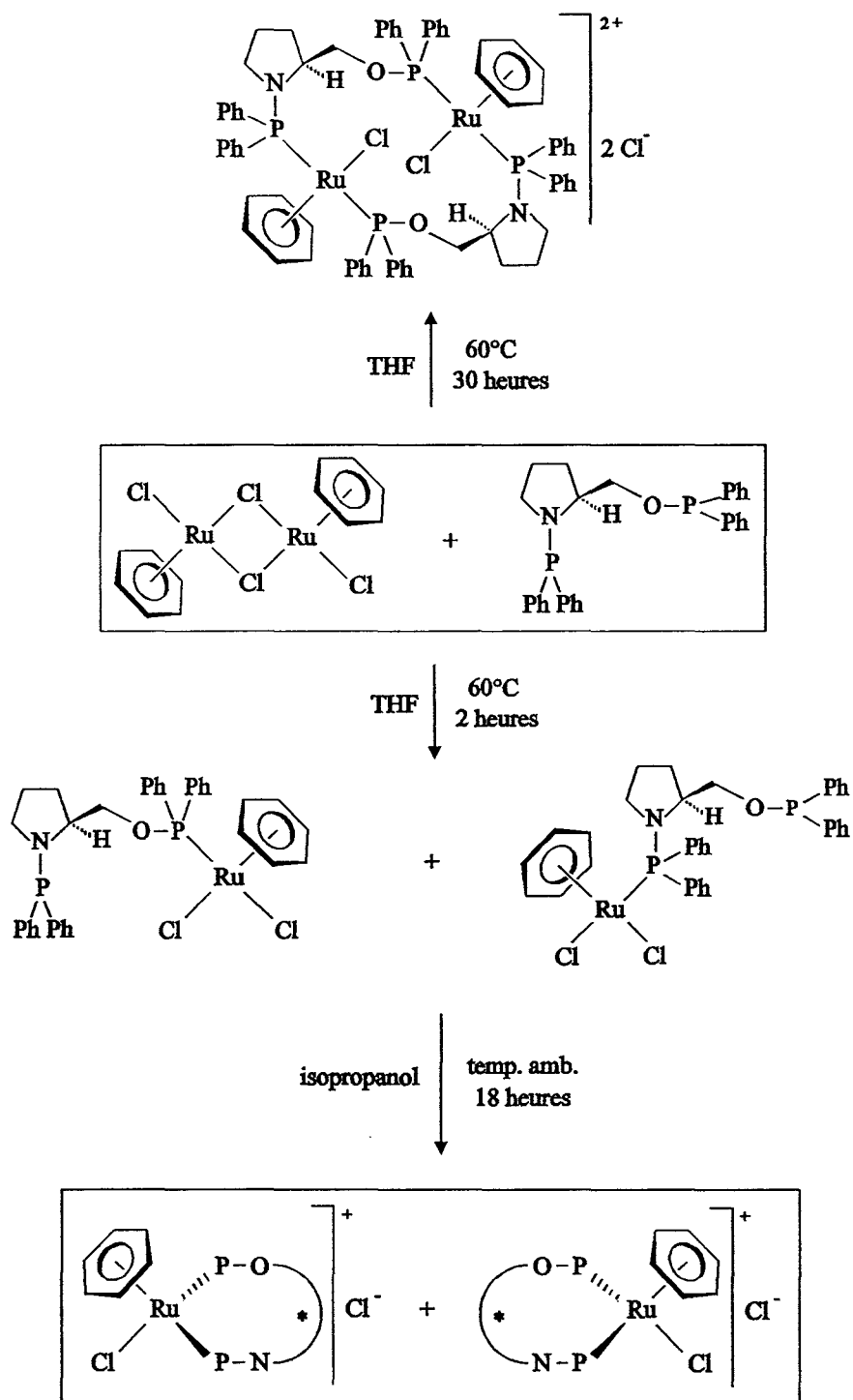


Schéma 3

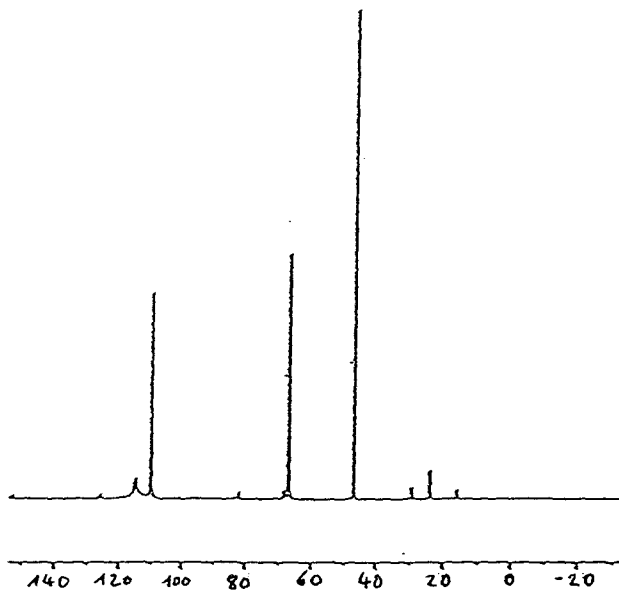


Figure 3 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe RuCl₂(C₆H₆)((S)-Ph,Ph-ProNOP) (CDCl₃)

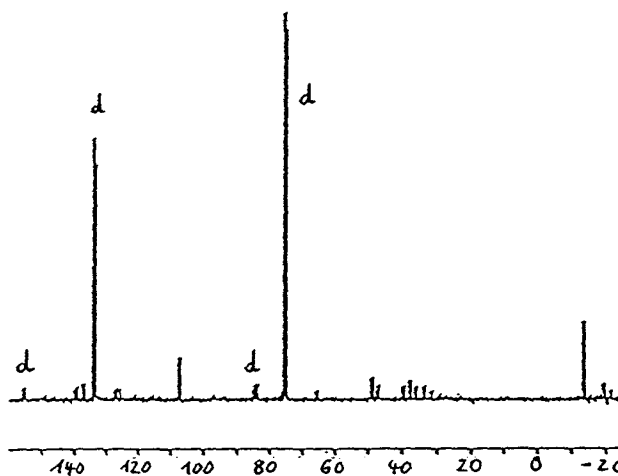


Figure 4 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]Cl (CDCl₃)

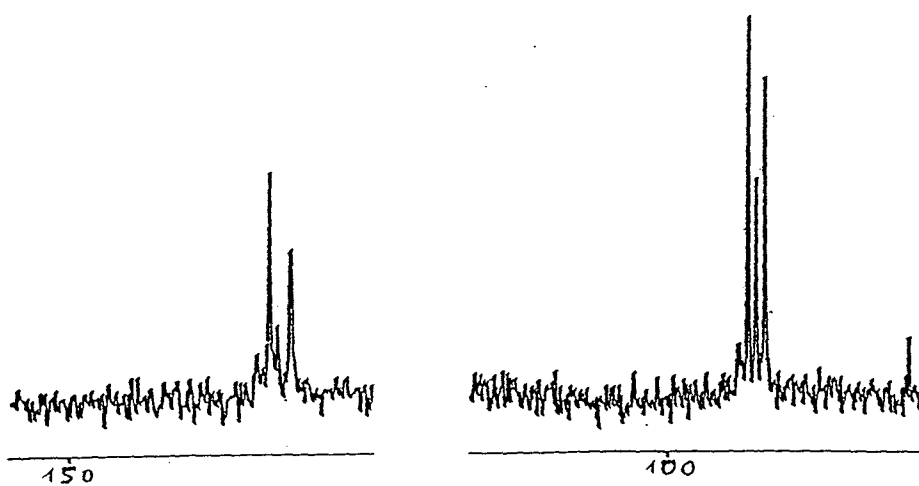


Figure 5 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Ph,Ph-ProNOP)₂]Cl₂ (CDCl₃)

De plus, la pureté des complexes synthétisés est fonction de la qualité de $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_x$ ¹⁵⁰ et du bon contrôle de la stoechiométrie Ru / ligand.

En conclusion, nous pouvons affirmer qu'une synthèse en deux étapes dans le THF puis dans l'isopropanol est préférable à une synthèse directe dans l'isopropanol.

Cette méthode est donc efficace dans la mesure où il nous est très difficile en général de purifier les complexes formés et plus particulièrement ceux synthétisés en une seule étape.

Le tableau 1 donne une vue synthétique de l'évolution des déplacements chimiques en fonction de la nature du composé.

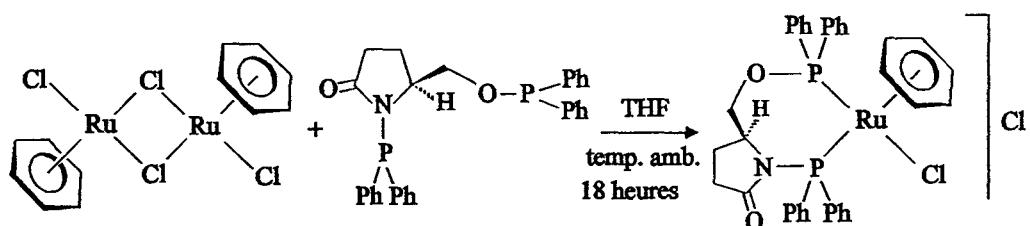
Tableau 1 : Déplacements chimiques des divers complexes « $\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{AMPP})$ » synthétisés.

Ligand ou complexe	$\delta_{\text{P-O}} / \text{ppm}$ (multiplicité)	$\delta_{\text{P-N}} / \text{ppm}$ (multiplicité)	$^2J_{\text{P-P}}$ (Hz)
(S)-Ph,Ph-ProNOP	115,1 (s)	47,4 (s)	-
$\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})$ monohapto P-O	109,8 (s)	47,7 (s)	-
$\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})$ monohapto P-N	115,5 (s)	67,5 (s)	-
$[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{Cl}$ bidentate	155,5 (d) 133,6 (d)	84,5 (d) 75,6 (d)	74,7 75,5
$[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]_2\text{Cl}_2$ dimère bisponté	145,9 (d) 145,7 (d)	97,9 (d) 97,7 (d)	50,5 53,7

2.2.3- Synthèse du complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})]\text{Cl}$.

Nous avons suivi le mode opératoire en deux étapes mis au point précédemment pour la synthèse du complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{Cl}$. Ainsi, l'utilisation du THF et de 1 équivalent de (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP par atome de ruthénium engendre la formation d'un mélange de complexes présentant en $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ une multitude de signaux difficilement exploitable.

Il est apparu que le complexe bidentate $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})]\text{Cl}$ ne pouvait être synthétisé qu'en utilisant un excès de précurseur du ruthénium en suspension par rapport au ligand (Equation 3).



Equation 3

Même dans ces conditions, on ne forme le complexe bidentate qu'avec une pureté spectroscopique de 60%. Le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ montre que le complexe existe sous la forme d'un seul diastéréoisomère ($\delta = 148,4$ ppm (d, P-O), $\delta = 103,5$ (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 51,0$ Hz)).

2.2.4- Synthèse du complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-OEt,OEt-ProNOP})]\text{Cl}$.

Les conditions de synthèse du complexe monohapto appliquées au couple $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_x$ - (S)-OEt,OEt-ProNOP conduisent à un mélange de trois complexes attribués sur la base de données $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ au complexe bidentate recherché $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-OEt,OEt-ProNOP})]\text{Cl}$, à un complexe ponté ainsi qu'à un complexe bisbidentate issu du déplacement d'une molécule de benzène par un ligand (S)-OEt,OEt-ProNOP (Schéma 4). Des

complexes bisbidentates avaient déjà été observés par James et coll. lors de la synthèse de complexes cationiques de ruthénium complexés par la diphosphine $Cy_2P(CH_2)_2PCy_2$ ¹⁶⁰.

Les signaux du complexe ponté apparaissent en $RMN^{31}P\{^1H\}$ sous la forme de deux singulets (THF, ppm : 121,8 (s, P-O), 116,3 (s, P-N)) (Figure 6).

Le composé bisbidentate est caractérisé en $RMN^{31}P\{^1H\}$ par la présence de deux triplets (THF, ppm : 135,4 (t, 2 P-O) / 130,8 (t, 2 P-N) ($^2J_{P-P} = 57$ Hz)). Les deux doublets à 132,8 ppm (d, P-O) et à 132,7 ppm (d, P-N) ($^2J_{P-P} = 57$ Hz) sont, quant à eux, attribués au complexe bidentate (Figure 6).

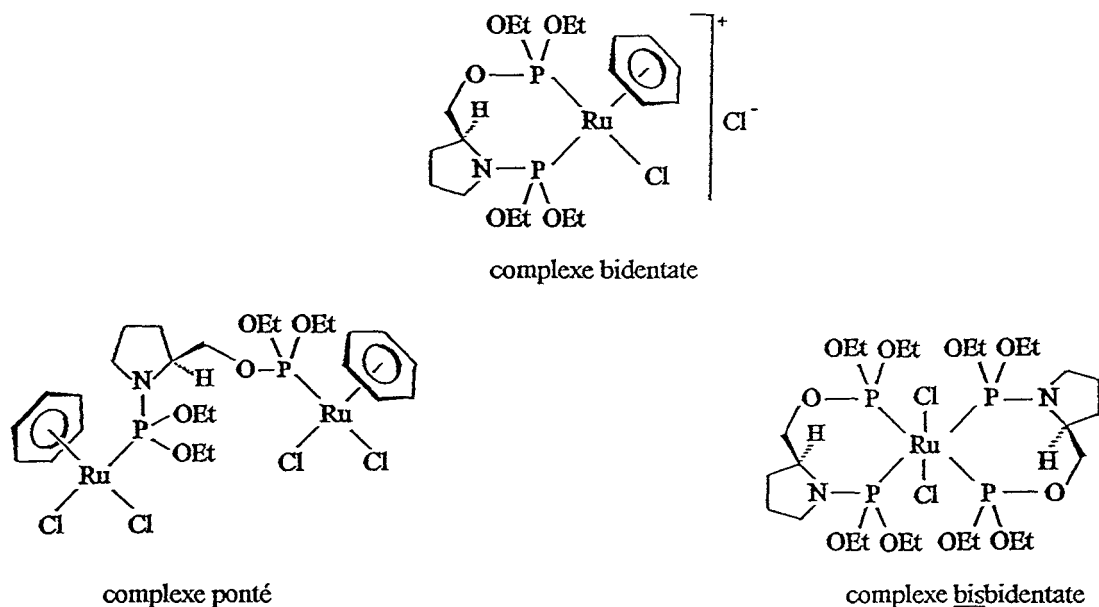


Schéma 4

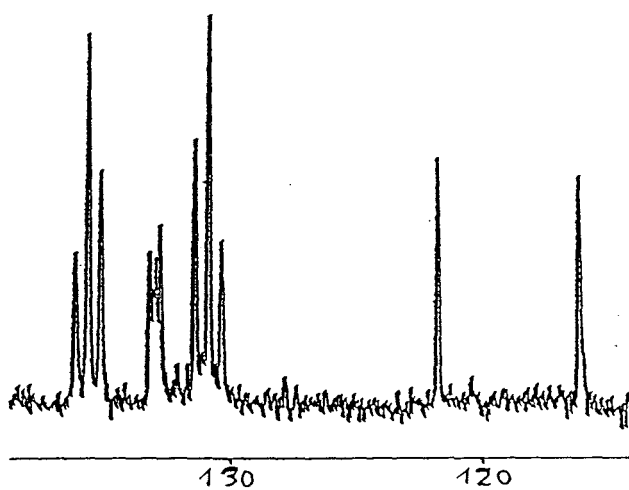
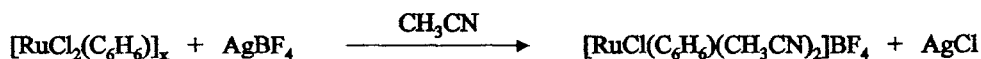


Figure 6 : Spectre $RMN^{31}P\{^1H\}$ obtenu à l'issue de la réaction $[RuCl_2(C_6H_6)]_2 + (S)\text{-}OEt, OEt\text{-}ProNOP$

Aucun bidentate n'a pu être isolé sélectivement en faisant varier les conditions expérimentales (stoechiométrie, solvant, température, temps de réaction).

Afin d'éviter la formation de complexes non désirés, nous nous sommes inspirés d'une publication de McCormick et coll. qui utilisent des précurseurs monomériques bisacétonitrile (Equation 4) ¹⁶¹ :



Equation 4

Ce composé monomérique mis en présence de la (S)-OEt, OEt-ProNOP dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 24 heures conduit également à la formation d'un mélange de complexes. La même observation a été faite lorsque la réaction est conduite à 60°C. Aucun bidentate n'a pu être détecté par RMN³¹P{¹H}. Récemment, des difficultés de synthèse ont aussi été rencontrées par James et coll. lorsqu'ils ont voulu appliquer la méthode de McCormick à la chélation de la CHIRAPHOS sur le ruthénium ¹⁶⁰.

2.2.5- Synthèse du complexe [RuI(*p*-cymène)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]I.

Selon le mode opératoire en deux étapes établi précédemment, la réaction entre le précurseur [RuI₂(*p*-cymène)]₂ et la (S)-Ph,Ph-ProNOP dans le THF à 60°C pendant 2 heures conduit à l'espèce monohapto (P-O coordiné) qui se chélate ensuite dans l'acétonitrile à température ambiante pendant 18 heures pour donner le complexe bidentate recherché sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 40-60 (RMN³¹P{¹H} (THF, ppm) : 127,0 (d, P-O), 78,3 (d, P-N) (²J_{P-P} = 67,3 Hz, diastéréoisomère majoritaire), 136,6 (d, P-O), 83,3 (d, P-N) (²J_{P-P} = 64,6 Hz, diastéréoisomère minoritaire)). Notons dans ce cas que le précurseur [RuI₂(*p*-cymène)]₂ est soluble dans le THF et que l'espèce monohapto P-N coordiné n'est pas observée.

La chélation du complexe monohapto dans l'acétonitrile à 60°C pendant 19 heures ou à température ambiante sur 3 jours conduit à un complexe dimérique bisponté dicationique (RMN³¹P{¹H}(CH₃CN, ppm) : 139,9 (d, P-O), 89,0 (d, P-N) (²J_{P-P} = 36,0 Hz)) dont la structure est analogue à celle proposée pour le complexe de la (S)-Ph,Ph-ProNOP.

On obtient donc les complexes équivalents à ceux synthétisés précédemment, l'halogénure étant ici un iodure et l'arène un *p*-cymène (Schéma 3).

La constante de couplage $^2J_{P-P}$ du complexe dimérique bisponté est inférieure à celle du complexe bidentate monomérique, comme nous l'avions déjà remarqué avec les complexes chlorés correspondant ¹⁵⁹.

Des tentatives de synthèse des complexes analogues iodo(*p*-cymène) comportant les ligands (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP et (S)-OEt,OEt-ProNOP nous ont conduit aux mêmes difficultés que celles rencontrées avec les complexes « RuCl(C₆H₆)(AMPP) ».

2.2.6- Conclusions.

Ces résultats de synthèse font émerger plusieurs constatations.

Dans un premier temps, il apparaît que la dissymétrie des ligands AMPP affecte notablement la sélectivité des réactions de synthèse des complexes cationiques. En l'occurrence, leur comportement n'est en rien comparable à celui de la BINAP pour laquelle la formation d'un complexe cationique bidentate est remarquablement chimiosélective ⁸¹. Il s'ensuit que de nombreuses synthèses de complexes cationiques Ru(II)-AMPP ont conduit à des mélanges de complexes, de telle sorte qu'il était alors impératif de rechercher la manière selon laquelle les complexes cationiques bidentates [RuX(arène)(AMPP)]X pouvaient être obtenus sélectivement.

Une des caractéristiques des réactions faisant intervenir le précurseur [RuCl₂(C₆H₆)]_x est la formation de produits secondaires avec toutes les diphosphines exceptées celles qui présentent une structure rigide (telles que la BINAP) ou très encombrées (telles que la (S)-Cy,Cy-ProNOP ou la Cy₂P(CH₂)₂PCy₂ ¹⁶⁰). Ainsi, les réactions secondaires sont facilitées par une diminution de l'encombrement stérique de la diphosphine et par une augmentation de la flexibilité du squelette carboné. Les produits recherchés sont alors contaminés par des espèces pontées et des espèces mononucléaires comportant deux diphosphines chélatantes. Dans notre cas, les phosphores présentent de plus des effets électroniques différents, ce qui complique encore l'optimisation des synthèses.

La réactivité distincte des fonctions aminophosphine et phosphinite conditionne la coordination des ligands AMPP sur le ruthénium. En d'autres termes, il est essentiel de maîtriser les effets électroniques inhérents au ligand par l'utilisation de conditions

expérimentales adéquates telles que la nature du solvant ou la température de réaction. Le contrôle de la chélation des phosphores sur le centre métallique par l'adjonction d'une étape de synthèse supplémentaire permet dans ce cas d'assurer une pureté suffisante des complexes bidentates pour une évaluation en catalyse d'hydrogénation.

Outre la présence inopportune de sous-produits, la difficulté de ces synthèses réside également dans les modes de purification qui sont appliqués au milieu réactionnel final. En effet, les essais de purification dans divers solvants ont irrémédiablement abouti à une contamination résiduelle des complexes recherchés et de fait, nous n'avons pas obtenu d'analyses élémentaires satisfaisantes pour ces complexes.

En définitive, il est pratiquement inconcevable d'appliquer un mode opératoire standard à tous les AMPP de cette étude. A chaque ligand correspondent des conditions de synthèse bien précises dont la détermination est souvent longue et fastidieuse.

Afin de connaître les performances catalytiques de ces complexes cationiques Ru(II)-AMPP, des tests d'hydrogénation ont été effectués. Nous exposons dans la suite de ce chapitre les résultats relatifs à l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone.

2.3- CATALYSES.

Pour tous les tests réalisés, les rapports substrat / catalyseur sont compris entre 100 et 200 et la pression en hydrogène est établie à 50 bar. Le nombre de tests sur un catalyseur donné est fonction de ses performances. Tous les complexes utilisés pour cette étude ont été préalablement isolés avec une pureté spectroscopique supérieure à 90% et caractérisés principalement par RMN³¹P{¹H}. Des tests catalytiques pour lesquels un AMPP et un précurseur du ruthénium réagissaient *in situ* ont montré l'inactivité du système dans ces conditions.

2.3.1- Le complexe [RuCl(C₆H₆)((S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl

Les excès énantiomériques observés pour l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone avec ce complexe sont très faibles (Tableau 2).

Tableau 2 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})]\text{Cl}$:

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. % (configuration)
1	CH_2Cl_2	20	16	29	6 (R)
2	CH_2Cl_2	53	16	100	0

Généralement, à une diminution de la température correspond une augmentation de l'excès énantiomérique ^{109, 162}. De plus, l'influence de la température sur l'énantiosélectivité dépend beaucoup de la nature du substrat ¹⁶². Il semble donc que dans le cas de la cétopantoyllactone, une élévation de température soit préjudiciable à l'énantiosélectivité de la réaction d'hydrogénation.

Par contre, l'augmentation de la température aboutit à la conversion totale de cétopantoyllactone en pantolactone (Entrée 2).

2.3.2- Le complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{Cl}$.

Comme dans le cas du complexe de la (S)-Cy,Cy-ProNOP, la catalyse dans le dichlorométhane ou dans l'éthanol avec le catalyseur $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{Cl}$ est influencée par la température (Tableau 3, Entrées 1 et 2). Une augmentation de celle-ci permet d'accroître considérablement la conversion mais diminue l'énantiosélectivité.

Une étude de solvants a permis de constater que le dichlorométhane constituait le meilleur solvant d'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone par le complexe cationique $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{Cl}$ (Tableau 3, Entrées 2, 5, 8, 9 et 10). L'éthanol se révèle être moyennement performant alors qu'il constituait un des solvants les plus adaptés à l'hydrogénation de cétones par des complexes Ru(II)-BINAP ⁸⁰. Deux arguments permettent de comprendre ce comportement du catalyseur dans l'éthanol. D'une part, Johnson et coll. ont montré qu'une phosphinite chirale pouvait réagir avec un solvant tel que le méthanol pour former, par échange, l'alcool chiral correspondant et une phosphinite achirale ¹⁶³. D'autre part, il est possible, après addition oxydante de l'éthanol sur le ruthénium, que la réaction procède par transfert d'hydrogène dont l'énantiosélectivité serait moindre ¹⁶⁴.

Signalons enfin les observations de certains auteurs qui préconisent de travailler dans des solvants aprotiques¹⁶⁵ et apolaires¹⁰⁵ pour l'hydrogénation de cétones.

Tableau 3 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})\text{Cl}]$:

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. % (configuration)
1	CH_2Cl_2	20	17	47	41 (R)
2	CH_2Cl_2	60	19	100	33 (R)
3 ^a	CH_2Cl_2	20	17	20	31 (R)
4 ^b	CH_2Cl_2	20	18	100	0
5	éthanol	60	18	100	25 (R)
6	éthanol	90	18	100	12 (R)
7	éthanol- CH_2Cl_2 (1-1)	20	17	50	42 (R)
8	<i>i</i> -propanol	60	16	100	27 (R)
9	toluène	60	16	57	22 (R)
10	CH_3CN	60	17	3	-

a) $P(\text{H}_2) = 100$ bar. b) Addition de NEt_3 (5 ml)

On constate de même que le toluène, couramment utilisé au laboratoire en hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters par des complexes du rhodium s'avère être un piètre solvant dans le cas qui nous intéresse. L'inactivité observée pour la catalyse dans l'acétonitrile peut s'expliquer par le pouvoir coordinant de l'acétonitrile qui peut bloquer les sites de coordination et empêcher le substrat d'atteindre le centre métallique¹⁰⁷.

Le tableau 3 montre par ailleurs que l'addition de triéthylamine est préjudiciable à l'énantiosélectivité (Entrée 4). Ce phénomène avait déjà été observé par Simonneaux et coll. sur des cétones α,β -insaturées¹⁶⁶. Par contre, dans de nombreux cas, l'addition de triéthylamine favorise l'activité et la formation d'espèces énantiosélectives^{167, 168, 169}. Il semble donc que le rôle de la triéthylamine soit fonction de la nature du substrat et du catalyseur, et que son comportement en solution ne soit pas toujours bénéfique à l'énantiosélectivité. Dans

notre cas, le complexe doit certainement se dégrader ou se transformer. L'espèce catalytique restante est active mais non sélective.

Dans les mêmes conditions et pour une même structure de complexe, le catalyseur cationique de la (S)-Ph,Ph-ProNOP est bien plus performant que le complexe équivalent avec la (S)-Cy,Cy-ProNOP. On peut donc émettre l'hypothèse selon laquelle la densité électronique des phosphores est une des caractéristiques essentielles guidant le transfert de chiralité du ligand au substrat. Plus les phosphores seraient électroniquement déficients, plus l'énantiosélectivité serait importante. Cette hypothèse est contraire aux observations issues des études sur l'hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters par des complexes du rhodium, pour lesquels des ligands comportant des phosphores à forte densité électronique sont préconisés pour augmenter l'énantiosélectivité et surtout l'activité^{137, 138, 55}.

On notera enfin que l'espèce monohapto (P-O coordonné) a été testée en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 60 heures mais a conduit à un excès énantiomérique de 3% pour une conversion de 6%.

2.3.3- Le complexe [RuI(*p*-cymène)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]I.

Les résultats obtenus à l'aide de ce complexe, consignés dans le tableau 4, montrent à nouveau que les excès énantiomériques obtenus dans les alcools sont faibles (Entrées 1, 2 et 3). Il en est de même pour le toluène (Entrée 4). Par contre, les solvants halogénés semblent être les candidats idéaux pour augmenter l'énantiosélectivité (Entrées 5 et 6).

Si l'on compare les résultats obtenus avec ce complexe et ceux relatifs au complexe chloré équivalent, on remarque une nette diminution de l'énantiosélectivité avec la polarisabilité de l'halogénure. La nature de l'halogène est donc un des facteurs déterminants intervenant au niveau de l'énantiosélectivité des catalyseurs [RuX(arène)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]X. Un test catalytique dans le diiodométhane (Entrée 6) a montré que l'excès énantiomérique était comparable à celui obtenu dans le dichlorométhane et que, dans le cas du complexe iodé dans le dichlorométhane, il n'y avait pas participation du solvant par réaction secondaire avec le catalyseur.

Tableau 4 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe [Ru(*p*-cymène)((*S*)-Ph,Ph-ProNOP)]I :

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. % (Configuration)
1	éthanol	20	17	6	5 (R)
2	éthanol	60	20	100	6 (R)
3	<i>i</i> -propanol	60	17	95	7 (R)
4	toluène	60	15	88	3,5 (R)
5	CH ₂ Cl ₂	60	18	100	20 (R)
6	CH ₂ I ₂	60	18	20	23 (R)

Par ailleurs, nous n'avons aucune preuve qui puisse nous assurer qu'une chiralité soit maintenue sur le ruthénium au niveau des étapes du cycle catalytique.

2.3.4- Conclusions.

L'énantiosélectivité et l'activité des complexes cationiques Ru(II)-AMPP est donc fortement dépendante de la nature du ligand et de l'halogénure. Les complexes chlorés se sont montrés beaucoup plus énantiosélectifs que leurs homologues iodés. De plus, il semble que les substituants phényle de la (*S*)-Ph,Ph-ProNOP favorisent le transfert de chiralité, alors que les substituants cyclohexyle électrodonneurs de la (*S*)-Cy,Cy-ProNOP sont moins performants. Le rôle exact des substituants des phosphores sera étudié plus en détail dans la suite de notre travail.

Enfin, on notera que des tests catalytiques ont été réalisés en présence des mélanges de complexes obtenus avec la (*S*)-Ph,Ph-5-oxoProNOP et la (*S*)-OEt,OEt-ProNOP mais que dans tous les cas, les résultats sont médiocres et peu significatifs. Il semble donc qu'on puisse faire un parallèle entre la difficulté d'obtention des précurseurs catalytiques et leur stabilité en catalyse.

Cette assertion est plutôt étrange à première vue encore qu'elle mette en exergue le comportement très distinct des complexes de la (S)-Ph,Ph-ProNOP et des ligands à caractère moins basique tels que la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP ou la (S)-OEt,OEt-ProNOP.

La suite de ce chapitre est consacrée à un autre type de complexes Ru(II)-AMPP qui présentent des propriétés synthétiques et catalytiques nettement plus prometteuses que celles inhérentes aux complexes cationiques que nous venons de décrire.

III- LES COMPLEXES Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂¹⁷⁰

3.1- INTRODUCTION.

Afin d'avoir accès à une gamme plus large de précurseurs Ru(II)-AMPP, nous avons envisagé la synthèse d'une autre famille de complexes du ruthénium. Il s'agit des complexes neutres Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂ dont la synthèse est réalisée à partir du précurseur Ru(COD)(2-méthylallyl)₂. Nous développons dans ce chapitre le principe synthétique qui permet d'atteindre aisément des catalyseurs qui présentent des propriétés catalytiques intéressantes en hydrogénation asymétrique d' α -cétosters prochiraux.

3.2- SYNTHÈSES DES COMPLEXES Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂.

3.2.1- Le complexe Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(2-méthylallyl)₂.

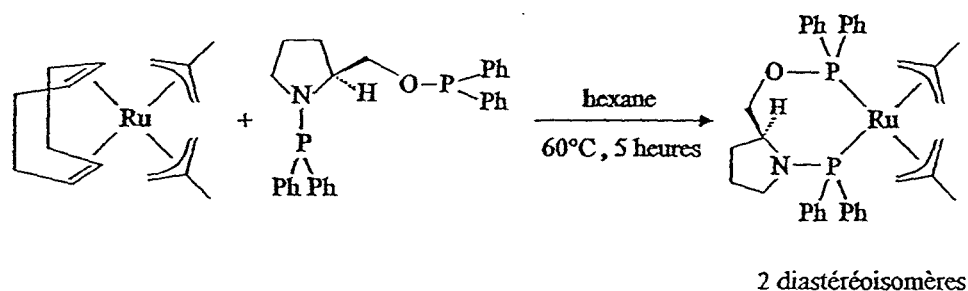
D'après la littérature ⁸⁷, une diphosphine chirale réagit à 60°C pendant 5 heures dans l'hexane sur le précurseur du ruthénium Ru(COD)(2-méthylallyl)₂ pour former le complexe Ru(diphosphine)(2-méthylallyl)₂.

Lorsque ces conditions réactionnelles sont appliquées à la (S)-Cy,Cy-ProNOP, aucune réaction n'est observée. Le spectre RMN³¹P{¹H} fait uniquement apparaître les signaux correspondant à la (S)-Cy,Cy-ProNOP libre. En changeant les conditions expérimentales (solvant, température), aucun complexe bidentate n'a pu être détecté par RMN³¹P{¹H}.

L'explication de cet échec tient dans la densité électronique sur le centre métallique qui, du fait de la présence des ligands méthylallyles, rend vraisemblablement plus difficile la réaction de substitution du COD par un ligand basique.

3.2.2- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂

La (S)-Ph,Ph-ProNOP se comporte comme les diphosphines classiques, dans la mesure où elle se chélate facilement sur le ruthénium et qu'elle permet d'atteindre le complexe Ru(II)-AMPP le plus pur qui ait été synthétisé jusqu'alors (Equation 5). L'agitation vigoureuse d'une solution contenant le précurseur Ru(COD)(2-méthylallyl)₂ et la (S)-Ph,Ph-ProNOP à 60°C dans l'hexane conduit à la précipitation progressive d'une poudre jaune vif. Après 5 heures de réaction, le complexe est isolé sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 50-50 (RMN³¹P{¹H}(CDCl₃) : 150,8 (d, P-O) / 104,4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 37,7 Hz), 133,6 (d, P-O) / 90.4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 31,0 Hz)) (Figure 7).



Equation 5

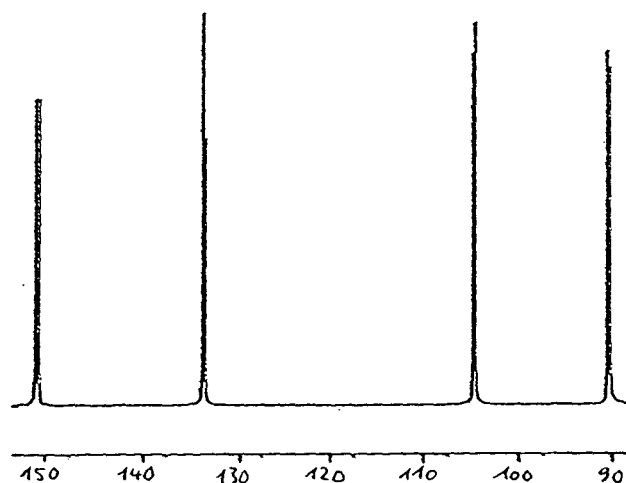


Figure 7 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ (CDCl₃)

Aucun autre signal n'est observé en RMN³¹P{¹H}. L'avantage de cette méthode de synthèse tient dans la précipitation progressive du produit au fur et à mesure de sa formation dans l'hexane.

On peut diminuer le temps de réaction en travaillant à reflux d'hexane. Ceci n'altère en rien la pureté du complexe.

L'existence des deux diastéréoisomères provient de l'arrangement spatial des groupements méthylallyle par rapport au ligand. Afin de visualiser cet arrangement des groupements méthylallyle, nous avons recherché les signaux des groupements méthyle en RMN¹H et les signaux des carbones tertiaires des ligands méthylallyle en RMN¹³C. On observe effectivement pour chaque spectre quatre signaux correspondant aux quatre groupements méthylallyle (RMN¹H (CDCl₃, ppm) : 2,13 (s), 1,94 (s), 1,79 (s), 1,77 (s)) (RMN¹³C (CDCl₃, ppm) : 98,6 (s), 98,5 (s), 98,1 (s), 96,4 (s)).

Par ailleurs, les travaux déjà réalisés dans ce domaine avec des ligands de symétrie C(2) ont montré qu'il existait trois configurations possibles pour expliquer la disposition relative des méthylallyles (Schéma 5)¹⁷⁰.

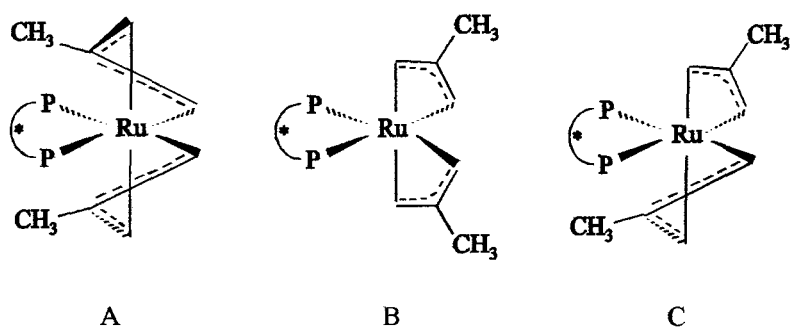


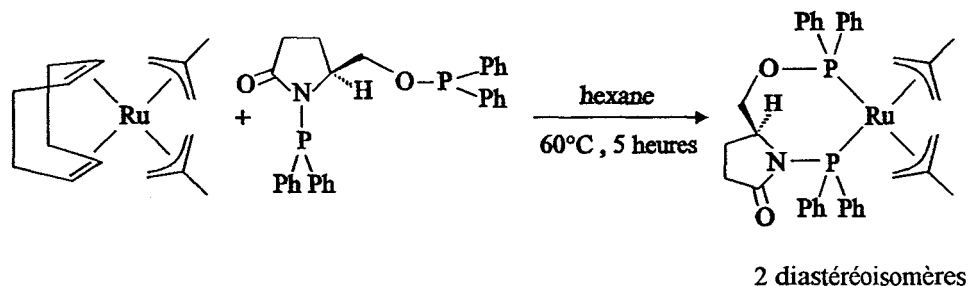
Schéma 5

Dans notre cas, la dissymétrie du ligand AMPP double le nombre de ces configurations, soit six isomères au total¹⁷². Nous n'en observons que deux. Néanmoins, il est pour l'instant impossible de définir s'il s'agit de deux diastéréoisomères provenant d'un même arrangement des deux groupements méthylallyles avec variation de la position de la diphosphine ou de deux espèces différentes de par la position des groupements méthylallyles.

Une analyse RX (en cours d'étude) d'un monocristal (obtenu par cristallisation dans un mélange dichlorométhane-éther) de l'un des deux diastéréoisomères devrait nous permettre de définir la position exacte des groupements P-O et P-N de la diphosphine.

3.2.3- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂

Ce complexe est facilement synthétisé dans les conditions précédentes à partir de la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP et du précurseur Ru(COD)(2-méthylallyl)₂ (Equation 6). L'étude RMN³¹P{¹H} révèle 4 doublets qui correspondent à deux diastéréoisomères en proportion 90-10. (CDCl₃, ppm : 161,2 (d, P-O) / 113,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 35,8 Hz, diastéréoisomère majoritaire), 173,7 (d, P-O) / 103,4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 30,0 Hz, diastéréoisomère minoritaire)).

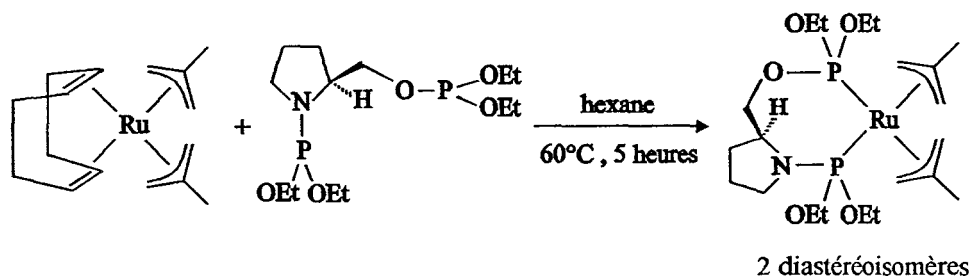


Equation 6

On retrouve également dans le spectre RMN des signaux correspondant aux oxydes inhérents à la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP. Là-encore, le composé précipite au cours de sa formation dans l'hexane, ce qui en facilite le traitement. Une synthèse dans l'hexane à reflux est également possible et permet de réduire le temps de réaction.

3.2.4- Le complexe Ru((S)-OEt,OEt-ProNOP)(2-méthylallyl)₂

Une synthèse dans l'hexane à 60°C pendant 5 heures conduit également au complexe bidentate désiré sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 90-10 (Equation 7). Le produit recherché reste en solution et est isolé après précipitation.



Equation 7

L'étude RMN³¹P{¹H} fait de nouveau apparaître quatre doublets. (CDCl₃, ppm : 176,9 (d, P-O) / 171,1 (d, P-N) (²J_{P,P} = 41,3 Hz; diastéréoisomère majoritaire); 173,1 (d, P-O) / 162,2 (d, P-N) (²J_{P,P} = 48,7 Hz, diastéréoisomère minoritaire).

3.2.5- Conclusion.

Cette méthode de synthèse est d'une excellente efficacité. Non seulement elle permet d'atteindre sélectivement les complexes et de plus ne nécessite aucune précaution particulière puisque le composé est facilement isolé après un minimum de traitement. Le seul complexe qui ait pour l'instant fait l'objet d'une analyse élémentaire satisfaisante est issu de cette méthode de préparation. Il s'agit du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂. Tous les autres produits ont néanmoins été isolés avec des puretés spectroscopiques de l'ordre de 90 à 95%, ce qui est insuffisant pour donner des résultats satisfaisants en analyse élémentaire. Des méthodes de purification par recristallisation sont à l'étude pour isoler les produits avec une plus grande pureté.

3.3- CATALYSES.

Les conditions de catalyse sont identiques à celles décrites pour l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone par des complexes cationiques Ru(II)-AMPP.

Dans ce chapitre, les réactions d'hydrogénation asymétrique ont été étendues au pyruvate d'éthyle et au phénylglyoxylate de méthyle.

3.3.1- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ .

Comme les complexes cationiques étudiés précédemment, ce catalyseur semble moyennement actif mais néanmoins énantiosélectif à température ambiante, la conversion n'étant pas totale même après 65 heures de réaction (Tableau 5, Entrée 1).

Tableau 5 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ :

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	20	65	95	40 (R)
2	CH ₂ Cl ₂	60	19	100	30 (R)

On peut également noter que l'excès énantiomérique diminue quand la température augmente, ce qui avait déjà été observé avec le complexe cationique [RuCl(C₆H₆)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]Cl dont le comportement est très similaire en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone.

3.3.2- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ .

Le tableau 6 résume les résultats obtenus à l'aide de ce complexe en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone. Celui-ci montre des propriétés énantiosélectives jamais observées jusqu'alors avec les complexes Ru(II)-AMPP (Tableau 6, Entrée 1).

Lorsque l'on diminue la température à 0°C, nous avons constaté que la conversion était nulle (Entrée 3). On peut supposer que l'espèce active ne se forme pas à cette température ou que la cinétique de la réaction est alors si lente que la conversion reste nulle même après plusieurs jours de réaction. Des tests ont donc été tentés à température élevée pendant une courte période afin de former l'espèce active, avant de redescendre à température plus basse, mais l'excès énantiomérique obtenu (63%) est le résultat de la période de chauffe et ne reflète en rien les performances du catalyseur à basse température (Entrée 4).

La faible dépendance de l'énantiosélectivité vis-à-vis de la pression d'hydrogène traduit un comportement généralement observé avec les cétones (Entrées 1, 7, 8, 9)^{82, 173, 174}. De même, la chute de la conversion lorsque la pression devient inférieure à 50 bar a déjà été mentionnée par certains auteurs (Entrée 7)^{177, 178}.

Comme nous l'avons déjà observé avec les complexes cationiques [RuX(arène)(AMPP)]X, les alcools ne semblent pas constituer des solvants de choix pour

augmenter l'énantiosélectivité. Ainsi, l'utilisation d'isopropanol conduit à un excès énantiomérique de seulement 11% (Entrée 10)¹⁰⁶.

Tableau 6 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ :

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	20	65	100	79,5 (R)
2	CH ₂ Cl ₂	60	19	100	62 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	0	18	0	-
4	CH ₂ Cl ₂	60 puis 0	0,75 puis 16	94	63 (R)
5	CH ₂ Cl ₂	60 puis 10	0.08 puis 17	0	-
6	CH ₂ Cl ₂	10	100	0	-
7	CH ₂ Cl ₂	20	190	88	76 (R) ^a
8	CH ₂ Cl ₂	20	18	8,5	63 (R) ^b
9	CH ₂ Cl ₂	20	64	87	76 (R) ^b
10	<i>i</i> -propanol	60	18	92	11 (S)

a) P(H₂) = 30 bar. b) P= 110bar

Dans l'optique de tenter de définir le rôle du substrat sur l'induction asymétrique, nous avons abordé l'étude de l'hydrogénation asymétrique de deux α -cétoesters de structure flexible. Les résultats d'hydrogénation sont regroupés dans le tableau 7.

Contrairement à ce qui est observé pour la cétopantoyllactone, une augmentation de la température engendre une augmentation de l'excès énantiomérique, pour les deux substrats (Tableau 7, Entrées 2, 3, 4, 5, 6). Ce comportement ne correspond pas au schéma simplifié qui a été décrit dans le premier chapitre sur l'induction asymétrique et l'état de transition (p 21, 22). En effet, nous avons alors vu que l'augmentation de l'énantiosélectivité était liée à la température par le principe de Curtin-Hammet appliqué à des réactions ne comportant qu'une seule étape. De fait, il apparaît bien évidemment que l'hydrogénation asymétrique est une

réaction multi-étapes et que l'influence de la température peut ne pas suivre une équation mathématique simple.

Tableau 7 : Hydrogénation du pyruvate d'éthyle et du phénylglyoxylate de méthyle en présence du complexe $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$:

ENTREE	SUBSTRAT	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. /% (Config.)
1	P. E.	CH_2Cl_2	20	16	6	11 (S)
2	P. E.	CH_2Cl_2	20	60	72	11 (S)
3	P. E.	CH_2Cl_2	60	15	46	44 (R)
4	P. E.	CH_2Cl_2	90	16	100	63 (R)
5	P. G. M.	CH_2Cl_2	20°C	60	37	22 (R)
6	P. G. M.	CH_2Cl_2	96°C	16	47	48 (R)

pyruvate d'éthyle = P. E. ; phénylglyoxylate de méthyle = P. G. M.

Un test à température ambiante relatif au pyruvate d'éthyle permet de remarquer que l'excès énantiomérique n'est pas fonction de la conversion (Entrées 1 et 2).

Les résultats observés en fonction de la température sont peut-être liés à la flexibilité du substrat dont la structure peut présenter une géométrie *trans* (favorisée) ou une géométrie *cis* (défavorisée), ou à l'existence d'espèces catalytiques différentes en fonction de la température.

Ces points seront discutés dans le chapitre « Etude mécanistique ».

3.3.3- Le complexe $\text{Ru}((S)\text{-OEt,OEt-ProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$.

Ce complexe n'a été testé qu'avec la cétopantoyllactone (Tableau 8).

Contrairement aux ligands arylphosphinylés, les diphosphinites montrent de très faibles capacités de discrimination énantiofaciale.

Tableau 8 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-OEt, OEt-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ :

ENTREE	SOLVANT	TEMP. /°C	TEMPS /heure	CONVERSION /% molaire	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	60	19	52	9 (S)
2	CH ₂ Cl ₂	20	21	14	2 (S)

En effet, dans des conditions comparables, les excès énantiomériques ne dépassent pas 10% (Tableau 8). Les effets électroniques ne semblent donc pas seuls responsables de l'énantiosélectivité. L'encombrement stérique inférieur des groupements éthoxy par rapport à celui des groupements phényle peut justifier la perte d'excès énantiomérique.

3.3.4- Conclusions .

Les tests catalytiques relatifs à la cétopantoyllactone démontrent les bonnes potentialités énantiosélectives des catalyseurs Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂. L'utilisation d'un précurseur comportant des groupements méthylallyles a permis de synthétiser un complexe à base de (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP et d'en évaluer les aptitudes en hydrogénation.

Ainsi, la diminution progressive de la densité électronique sur les atomes de phosphore préconisée pour obtenir une augmentation de l'induction asymétrique a pu être vérifiée. En effet, la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP constitue le ligand le plus performant lorsqu'il est associé à des ligands non chiraux adéquats. Néanmoins, avec les ligands phosphinites, on observe une forte diminution de la conversion et surtout de l'excès énantiomérique. Ce simple résultat nous permet de dire que la déficience électronique des phosphores n'est pas seule responsable de l'activité et de la sélectivité induite par le ligand. Les effets stériques liés aux substituants des phosphores semblent intervenir pour une grande part dans le processus d'induction.

Nous pouvons déjà entrevoir, sur la base des résultats acquis jusqu'à ce stade, les propriétés électroniques et stériques que devra présenter un ligand AMPP « idéal » pour conduire à une bonne induction asymétrique lorsqu'il est associé au ruthénium.

Enfin, si l'on compare les activités des complexes $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-ProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ avec celles des complexes cationiques $[\text{RuX}(\text{arène})((S)\text{-Ph,Ph-ProNOP})]\text{X}$, on constate qu'elles sont du même ordre de grandeur. En effet, pour une température et un temps donné, les conversions sont presque identiques. Il apparaît toutefois difficile de conclure à ce stade de la réflexion sur le rôle exact des ligands non chiraux qui sont opposés aux AMPP.

Afin d'étayer nos hypothèses, de nouveaux complexes Ru(II)-AMPP ont été synthétisés. Il s'agit de complexes dicarboxylates. Les deux chapitres qui suivent sont entièrement consacrés à leur étude, le premier d'entre eux étant plus particulièrement axé sur la synthèse et les propriétés catalytiques des complexes $\text{Ru(AMPP)(OCOCH}_3)_2$.

IV- LES CATALYSEURS Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂ ¹⁷⁰

4.1- INTRODUCTION.

Parmi les complexes du ruthénium appliqués à la catalyse asymétrique, les complexes Ru(BINAP)(OCOCH₃)₂ s'avèrent être de remarquables catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de nombreuses oléfines activées et de quelques cétones prochirales ^{78, 79, 89, 96, 100, 107}.

Il nous a paru intéressant de pouvoir comparer le comportement de la BINAP avec celui des AMPP à travers l'étude de la synthèse de complexes Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂ et de leurs applications en hydrogénation asymétrique de cétoesters prochiraux.

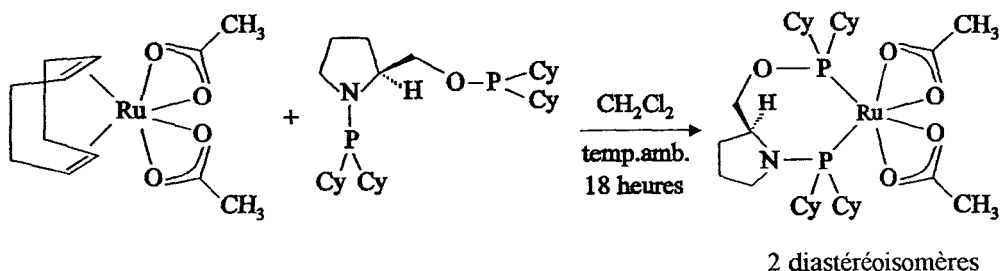
Nous développons dans ce chapitre les difficultés rencontrées lors de la synthèse de ces complexes en utilisant les méthodes décrites dans la littérature, ainsi que les résultats obtenus en synthèse dans des conditions douces et en hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters prochiraux.

4.2- SYNTHESSES DES COMPLEXES Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂.

4.2.1- Synthèse du complexe Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(OCOCH₃)₂.

La méthode de synthèse appliquée à la (S)-Cy,Cy-ProNOP est celle développée par Heiser et coll. ⁸³ qui fait intervenir le complexe Ru(COD)(OCOCH₃)₂ obtenu à partir du précurseur Ru₂(COD)₂(OCOCF₃)₄.

La réaction se déroule dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit, par réaction du précurseur Ru(COD)(OCOCH₃)₂ sur la (S)-Cy,Cy-ProNOP (Equation 8).



Equation 8

Ce principe synthétique permet d'atteindre le complexe bidentate issu de la (S)-Cy,Cy-ProNOP sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 80-20 avec une pureté spectroscopique de 80% (RMN³¹P{¹H} (CDCl₃, ppm): 189,9 (d, P-O) / 152,7 (d, P-N) (²J_{P-P} = 40,0 Hz, diastéréoisomère majoritaire); 181,6 (d, P-O) / 161,2 (d, P-N) (²J_{P-P} = 42 Hz, diastéréoisomère minoritaire)).

4.2.2- Synthèse du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂.

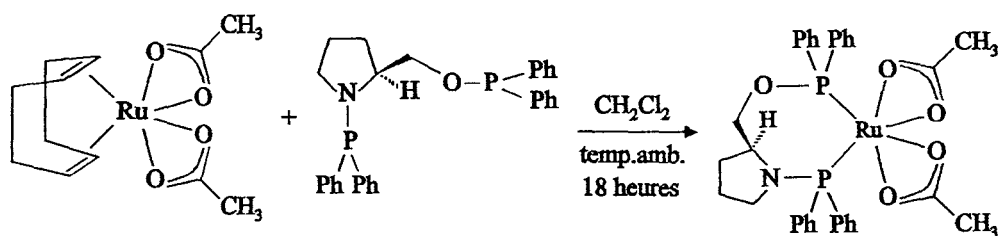
Les premiers essais concernant les complexes Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂ ont été réalisés sur la (S)-Ph,Ph-ProNOP d'après le mode opératoire décrit par Noyori et coll.⁷⁹

Après un premier reflux dans le toluène, la (S)-Ph,Ph-ProNOP réagit sur [Ru(COD)Cl₂]_x pour former, d'après la RMN³¹P{¹H}, trois espèces parmi lesquelles on distingue des complexes bidentates et des complexes bisbidentates (coordination de 2 molécules de ligand par atome de ruthénium). La complexité du mélange ne nous a pas permis de déterminer la structure exacte de ces composés. Lorsque ce mélange est mis en présence d'acétate de sodium dans le *t*-butanol à reflux, on voit apparaître sur le spectre RMN³¹P{¹H} une série de doublets ainsi que de nombreux triplets qui n'ont pas pu être attribués.

Dans tous les cas, les signaux correspondant aux bidentates attendus ne sont pas détectés. Nous avons donc appliqué la méthode de synthèse décrite pour la (S)-Cy,Cy-ProNOP.

Lorsque l'on fait réagir la (S)-Ph,Ph-ProNOP avec le complexe Ru(COD)(OCOCH₃)₂ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit, on obtient le complexe bidentate sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 80-20 (Equation 9) (RMN³¹P{¹H} (CDCl₃, ppm) : 166,9 (d, P-O) / 127,6 (d, P-N) (²J_{P-P} = 45,4 Hz,

diastéréoisomère majoritaire); 162,4 (d, P-O) / 125,9 (d, P-N) ($^2J_{P-P} = 44,4$ Hz, diastéréoisomère minoritaire)).

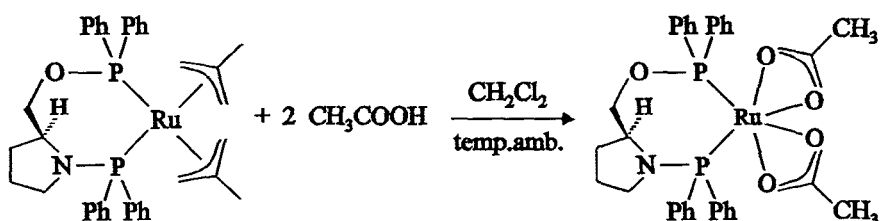


Equation 9

Le complexe n'est pas obtenu pur. Des sous-produits apparaissent dans certaines synthèses et sont repérés en RMN $^{31}P\{^1H\}$ par la présence de doublets non attribués. Les sous-produits n'ont pu être éliminés par purification.

Afin de contourner cette difficulté, nous avons adopté une nouvelle stratégie pour rendre la synthèse plus chimiosélective.

Pour cela, nous avons utilisé le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl) $_2$ déjà préparé sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 50-50. Ce complexe est mis en solution dans le dichlorométhane à température ambiante. L'acide acétique glacial (2,1 équivalents) est ajouté à la solution. Le mélange réactionnel jaune pâle vire au jaune-orangé. Après 30 minutes de réaction, on isole une mousse jaune-verte. La réaction est quantitative et conduit au complexe recherché sous forme de deux diastéréoisomères (Equation 10).



Equation 10

Le spectre RMN $^{31}P\{^1H\}$ montre que le complexe est obtenu avec une assez bonne pureté et présente les valeurs de déplacements chimiques déjà décrites ci-dessus.

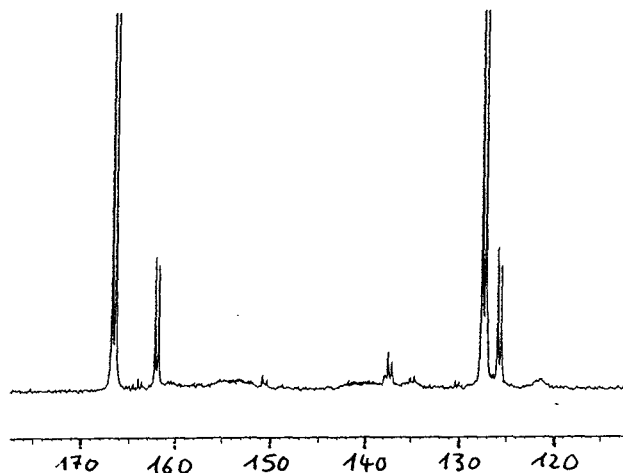
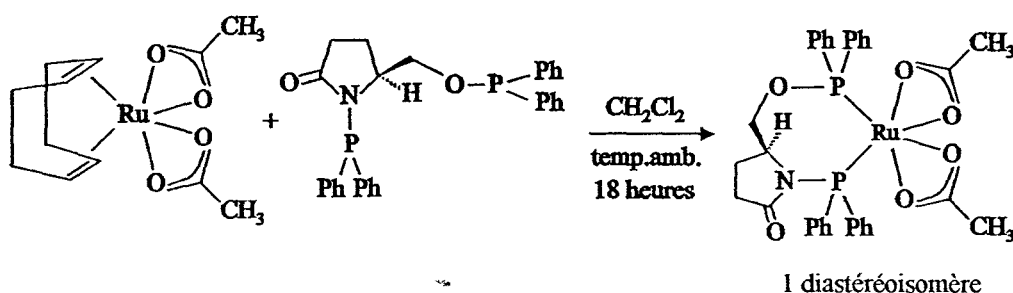


Figure 8 : Spectre RMN³¹P{¹H} du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂ (CDCl₃)

Cette méthode de synthèse a déjà été décrite pour l'obtention de complexes trifluoroacétate du ruthénium mais n'a pour l'heure jamais été décrite dans la littérature pour les complexes acétates. Elle se caractérise par la facilité avec laquelle le complexe est préparé ainsi que par le rendement et la pureté du composé synthétisé (pureté spectroscopique > 90%).

4.2.3- Synthèse du complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH₃)₂.

La synthèse de ce complexe est plus sélective qu'elle ne l'est avec la (S)-Ph,Ph-ProNOP lorsque l'on utilise la méthode de synthèse de Heiser et coll.⁸³. En effet, dans les mêmes conditions expérimentales, c'est-à-dire dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit, la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP réagit sur le précurseur Ru(COD)(OCOCH₃)₂ pour former le complexe bidentate Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH₃)₂ sous forme d'un seul diastéréoisomère (RMN³¹P{¹H} (CDCl₃, ppm) : 159,4 (d, P-O) / 115,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 58,4 Hz)) (Equation 11).



Equation 11

En revanche, pour ce complexe, le déplacement des ligands méthylallyles du complexe $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ par l'acide acétique donnent lieu à la formation de mélanges de complexes et il n'a pour l'instant pas été possible de rendre la réaction sélective en faisant varier les conditions expérimentales.

4.2.4- Synthèse du complexe $\text{Ru}((S)\text{-OEt,OEt-ProNOP})(\text{OCOCH}_3)_2$.

Deux reflux successifs dans le toluène et le tertiobutanol (méthode de Noyori et coll.)⁷⁹ aboutissent à la formation d'un mélange de complexes caractérisés en $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ par une multitude de doublets et de triplets.

Lorsque l'on analyse par $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ le brut de réaction à l'issue de la première étape ($(S)\text{-OEt,OEt-ProNOP}$ et $[\text{Ru}(\text{COD})\text{Cl}_2]_x$ à reflux dans le toluène), on observe, parmi la multitude de signaux, quatre triplets attribués à une espèce bisbidentate ($\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , ppm) : 148,1 (t, P-O) / 133,0 (t, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 52,6$ Hz); 145,5 (t, P-O) / 128,8 (t, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 51,9$ Hz)). Cette espèce formée majoritairement ne correspond pas à l'espèce intermédiaire attendue $\text{Ru}_2\text{Cl}_4((S)\text{-OEt,OEt-ProNOP})_2(\text{NEt}_3)^{77}$.

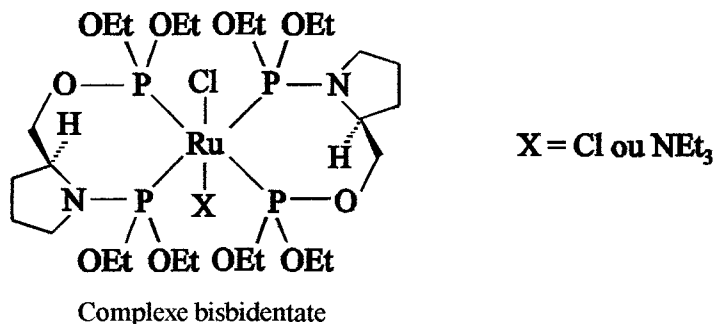


Schéma 6

Si la réaction est menée dans les conditions préconisées pour les ligands précédents, la $(S)\text{-OEt,OEt-ProNOP}$ réagit sur le complexe $\text{Ru}(\text{COD})(\text{OCOCH}_3)_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant une nuit pour donner un mélange inextricable de complexes qui apparaissent en $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ sous forme de plusieurs massifs.

Le complexe bidentate n'a pas pu être isolé sélectivement par cette méthode.

4.2.5- Conclusions.

Trois méthodes ont été utilisées afin d'obtenir des complexes $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOCH}_3)_2$ avec une pureté suffisante pour une évaluation en catalyse. Parmi celles-ci, la méthode dans laquelle le ligand est soumis à deux reflux successifs conduit à des mélanges de complexes et ne donne en aucun cas le complexe bidentate attendu. Par contre, dans des conditions plus douces, le complexe bidentate est obtenu après réaction du précurseur $\text{Ru}(\text{COD})(\text{OCOCH}_3)_2$ avec la (S)-Cy,Cy-ProNOP et la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP. Le déplacement des groupements méthylallyles par l'acide acétique permet quant à elle d'atteindre le complexe de la (S)-Ph,Ph-ProNOP.

De plus, des sous-produits apparaissent dans de nombreuses synthèses et il n'a pas été possible de les éliminer totalement par purification. Ainsi, aucune méthode ne peut être généralisée à tous les ligands AMPP étudiés.

A l'instar des complexes cationiques, il n'est donc pas aisé de synthétiser les complexes $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOCH}_3)_2$.

4.3- CATALYSES.

Les conditions expérimentales sont inchangées par rapport aux tests réalisés sur les complexes cationiques. Seule la cétopantoyllactone a pour l'instant été testée.

4.3.1- Le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})(\text{OCOCH}_3)_2$.

Pour l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone, dans des conditions opératoires identiques à celles utilisées pour les complexes cationiques (temp. amb., 17 heures), une énantiosélectivité inférieure à 1% est déterminée par chromatographie en phase gaz avec le complexe de la (S)-Cy,Cy-ProNOP.

Par conséquent, les complexes acétates comme les complexes halogénures de ce ligand s'avèrent être de piètres catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone.

Etant donné les performances médiocres de ce catalyseur, aucun autre test n'a été tenté.

4.3.2- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂.

Les excès énantiomériques apparaissent meilleurs que ceux relevés avec le complexe acétate de la (S)-Cy,Cy-ProNOP (Tableau 9).

Tableau 9 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂:

ENTREE	SOLVANT	NEt ₃ /CATA	TEMP. /°C	TEMPS /heure	CONVERSION /%	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	0	20	17	15	17 (R)
2	CH ₂ Cl ₂	33	20	16	61	23 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	1	20	17	26	15 (R)
4	CH ₂ Cl ₂	10	20	19	59	18 (R)

Ces résultats confirment l'hypothèse établie lors de l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone par des catalyseurs cationiques [RuX(arène)(AMPP)]X, selon laquelle la déficience électronique des atomes de phosphore du ligand AMPP conditionne l'énantiosélectivité du catalyseur. En effet, quels que soient les ligands non chiraux (halogénure ou acétate), les complexes de la (S)-Ph,Ph-ProNOP restent plus énantiosélectifs que les complexes équivalents de la (S)-Cy,Cy-ProNOP.

A la lecture de ces résultats, les effets de NEt₃ sur la catalyse sont évidents. Elle n'influence que très peu l'énantiosélectivité des catalyseurs mais permet d'augmenter fortement la conversion. La formation rapide d'une ou de plusieurs espèces énantiosélectives explique peut-être ce phénomène par neutralisation de l'acide libéré dans le milieu ou par formation d'espèces catalytiques sur lesquelles la triéthylamine serait coordonnée.

4.3.3- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH₃)₂.

Contrairement à ce qui avait été observé avec la (S)-Ph,Ph-ProNOP, l'influence de NEt₃ est ici très néfaste du point de vue de l'énantiosélectivité. Par contre l'activité augmente fortement, comme on avait déjà pu l'observer précédemment (Tableau 10).

Tableau 10 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH₃)₂ :

ENTREE	SOLVANT	NEt ₃ /CATA	TEMP. /°C	TEMPS /heure	CONVERSION %	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	0	20	15	32	65 (R)
2	CH ₂ Cl ₂	0	20	72	91	57 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	10	20	15	100	10 (R)

On peut soupçonner dans ce cas une dégradation partielle du catalyseur en une espèce hydrogénante mais peu énantiosélective. La triéthylamine pourrait par exemple déplacer la diphosphine. Notons que le rôle de la triéthylamine reste encore dans de nombreux cas inexpliqué¹⁷⁶.

Les excès énantiomériques sont en outre plus faibles que ceux relevés avec le catalyseur Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ (Tableau 10, Entrée 1 et Tableau 6, Entrée 1). Il semble donc que les ligands acétates jouent un rôle non négligeable dans le processus d'induction chirale. Ainsi, les différences d'énantiosélectivités observées entre les catalyseurs méthylallyles et acétates suggèrent, soit qu'un des ligands méthylallyles ou acétates est susceptible de rester coordonné au ruthénium durant la catalyse, soit que l'accès à des espèces énantiosélectives est favorisé par les groupements méthylallyles.

Enfin, notons que les variations d'induction observées en fonction du temps de réaction sont probablement dues à la libération d'acide dans le milieu qui dégrade peu à peu le catalyseur et donne naissance à une espèce catalytique moins énantiosélective (Entrées 1 et 2).

4.3.4- Conclusions .

Une première constatation s'impose. Les complexes Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂ sont moins énantiosélectifs que les complexes Ru(AMPP)(2-méthylallyl)₂. En effet, pour un même ligand, des écarts de 15% d'excès énantiomérique sont observés. Par conséquent, la diphosphine chirale ne semble pas être seule responsable de l'énantiosélectivité dans le cas de l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone. Notre système semble comparable au

catalyseur $\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOCH}_3)_2$ ⁸⁹, pour lequel le groupement carboxylate dirige le transfert de chiralité.

Le rôle de la triéthylamine est beaucoup plus sujet à controverse. En effet, alors qu'elle n'influence que très peu l'énantiosélectivité dans le cas de complexes de la (S)-Ph,Ph-ProNOP, elle engendre une diminution considérable de l'induction dans le cas des complexes (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP.

Nous abordons maintenant l'étude d'une dernière famille de complexes dont les caractéristiques synthétiques et catalytiques sont encore différentes de ce qui a été observé jusqu'alors.

V- LES CATALYSEURS $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOFC}_3)_2$ ¹⁷⁰

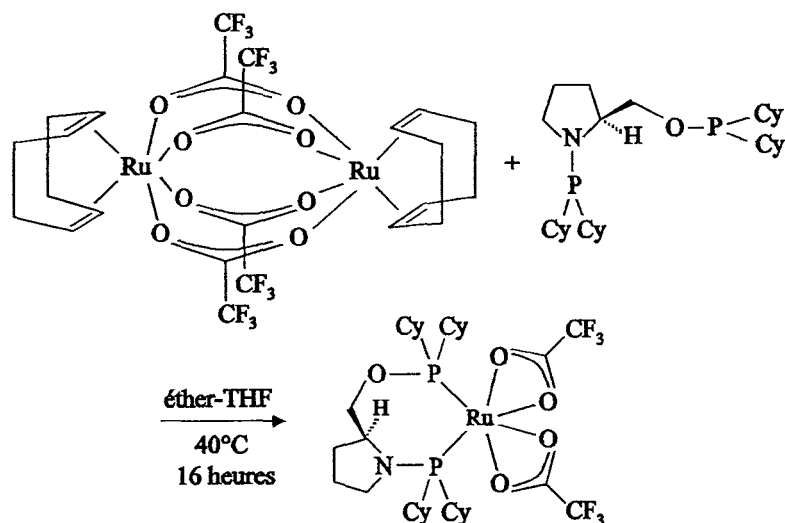
5.1- INTRODUCTION.

Afin d'élargir encore la gamme de catalyseurs d'hydrogénation asymétrique $\text{Ru}(\text{II})$ -AMPP, nous avons entrepris la synthèse de complexes trifluoroacétates. Les propriétés activantes des groupements trifluoroacétates au sein des catalyseurs $\text{Rh}(\text{I})$ -AMPP ¹³⁹ nous ont poussé à étudier le comportement des complexes équivalents du ruthénium. Dans l'étude qui suit, différentes voies de synthèse de complexes $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOFC}_3)_2$ sont explorées afin d'obtenir des catalyseurs dont la pureté soit suffisante pour que les résultats en catalyse soient significatifs. Comme nous l'avons déjà remarqué pour les complexes cationiques $[\text{RuX}(\text{arène})(\text{AMPP})]\text{X}$, nous constaterons effectivement tout au long de ce chapitre que la synthèse de nouveaux complexes $\text{Ru}(\text{II})$ -AMPP est souvent fastidieuse dans la mesure où des conditions expérimentales très précises doivent être établies pour chaque complexe et qu'il n'existe pas de mode opératoire standard.

5.2- SYNTHESES DES COMPLEXES $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOFC}_3)_2$.

5.2.1- Synthèse du complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})(\text{OCOFC}_3)_2$.

Nous avons appliqué à la $(\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP}$ la méthode de synthèse développée par Heiser et coll. ⁸³ qui font réagir une diphosphine chirale en présence du précurseur dimérique $\text{Ru}_2(\text{COD})_2(\text{OCOFC}_3)_4$ dans un mélange éther-THF (3-1) pendant 16 heures à 40°C et obtiennent le complexe bidentate correspondant $\text{Ru}(\text{diphosphine})(\text{OCOFC}_3)_2$. Dans ces conditions, la $(\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP}$ (1,1 équivalent par atome de ruthénium) forme le métallacycle pour donner une poudre verte constituée de deux diastéréoisomères en proportion 40-60 avec une pureté spectroscopique de 70% ($\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}(\text{éther} + \text{THF})$: 186,1 (d, P-O) / 164,9 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 43,0$ Hz), 180,4 (d, P-O) / 163,7 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 46,6$ Hz)) (Equation 12).

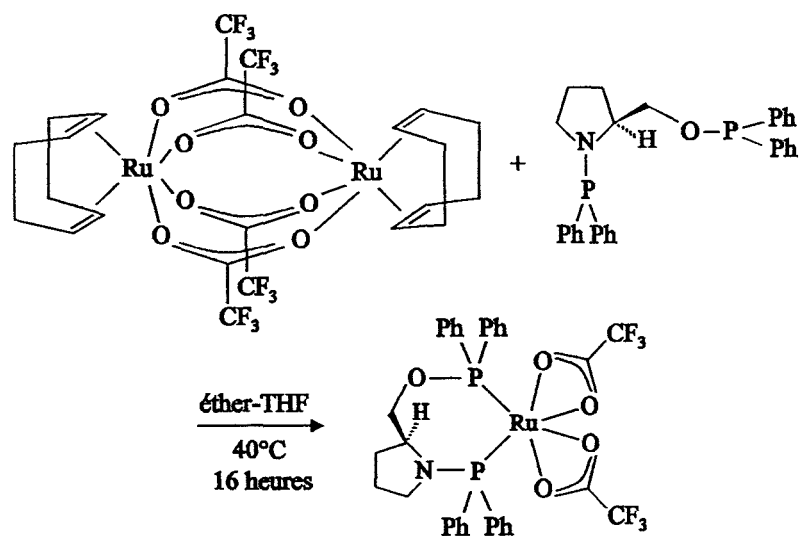


Equation 12

Outre la présence des doublets correspondant au complexe bidentate, le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ révèle la présence de sous-produits qu'une purification ne permet pas d'éliminer.

5.2.2-Synthèse du complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$.

Si la méthode décrite ci-dessus est appliquée à la (S)-Ph,Ph-ProNOP (1,1 équivalent par atome de ruthénium), une poudre jaune est obtenue après évaporation du solvant (Equation 13).



Equation 13

Le spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de cette poudre fait apparaître 8 doublets (RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$: 151,9 (d, P-O) / 105,4 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,3$ Hz); 149,5 (d, P-O) / 103,5 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,8$ Hz); 148,3 (d, P-O) / 102,5 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,0$ Hz); 144,3 (d, P-O) / 85,2 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,2$ Hz) (Figure 9).

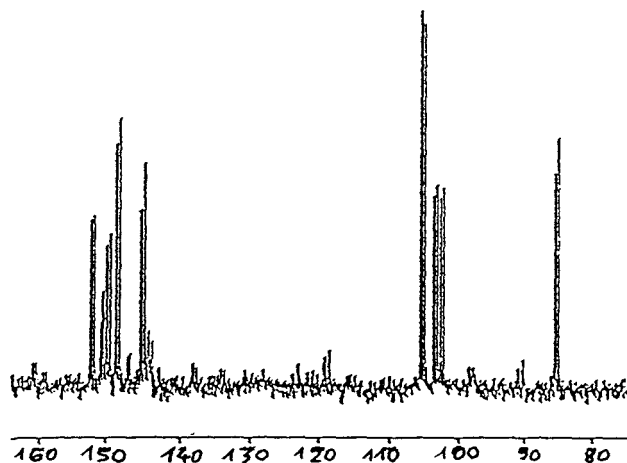
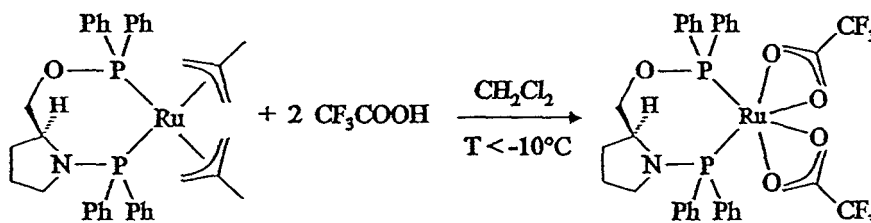


Figure 9 : Spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du produit de réaction entre le précurseur $\text{Ru}_2(\text{COD})_2(\text{OCOCF}_3)_4$ et la (S)-Ph,Ph-ProNOP (CDCl_3)

Afin de comprendre la formation de ces 4 composés, nous avons appliqué le principe synthétique que nous avons mis en oeuvre dans le chapitre précédent sur les complexes acétates. Il s'agit de déplacer les ligands méthylallyle des complexes $\text{Ru}(\text{AMPP})(2\text{-méthylallyl})_2$ par deux équivalents d'acide trifluoroacétique (Equation 14)¹⁰⁶.



Equation 14

Dans un premier temps, la réaction a été menée dans le dichlorométhane à température ambiante. Mais la réactivité de l'acide trifluoroacétique est telle que de nombreux sous-produits ont vu le jour, rendant alors l'interprétation des spectres RMN délicate. Pour rendre la réaction plus sélective, la température est abaissée et maintenue entre -10°C et -20°C . L'analyse du spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ permet de constater que la synthèse est beaucoup plus sélective bien que des sous-produits soient encore apparents.

Les signaux de trois des quatre composés obtenus précédemment par la méthode utilisant le dimère $\text{Ru}_2(\text{COD})_2(\text{OCOCF}_3)_4$ sont reconnaissables dans le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ du produit de réaction (CDCl_3 , ppm : 151,9 (d, P-O) / 105,4 (d, P-N) ($^2J_{\text{P,P}} = 57,3 \text{ Hz}$); 149,5 (d, P-O) / 103,5 (d, P-N) ($^2J_{\text{P,P}} = 57,8 \text{ Hz}$); 148,3 (d, P-O) / 102,5 (d, P-N) ($^2J_{\text{P,P}} = 57,0 \text{ Hz}$)). De plus, un spectre RMN^1H montre que les signaux relatifs aux groupements méthylallyles ne sont plus visibles. Les produits correspondent donc bien aux bidentates attendus et non pas à des intermédiaires mixtes comportant à la fois un ligand méthylallyle et un ligand trifluoroacétate.

Le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$ le plus pur qui ait été synthétisé est issu d'une réaction dans le dichlorométhane à une température de l'ordre de -100°C . L'addition de l'acide trifluoroacétique (2,2 équivalents) sur le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ provoque une variation immédiate de couleur. La solution jaune clair devient jaune vif. Après quelques secondes d'agitation, le solvant est évaporé. La poudre orange ainsi isolée est analysée en $\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (Figure 10). La réaction est quantitative. Le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ fait apparaître 6 doublets que nous avons déjà observés précédemment.

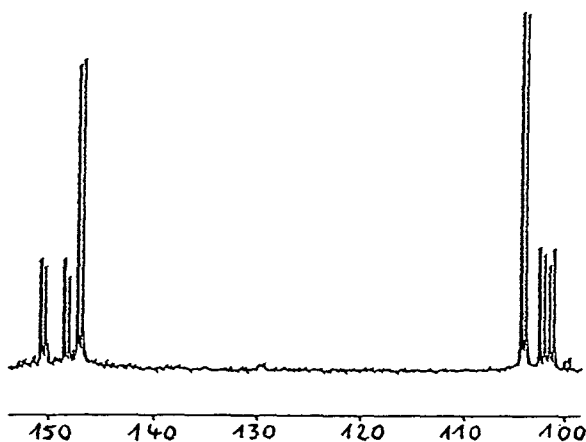


Figure 10 : Spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ du complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$ (CDCl_3)

Cette méthode de synthèse par déplacement des groupements méthylallyle constitue donc une alternative intéressante aux méthodes décrites jusqu'alors dans la littérature.

Cette synthèse illustre parfaitement le schéma 5 (p 86) dans lequel nous avons fait état de la multiplicité des conformations possibles pour un complexe méthylallyle. Le cas des complexes trifluoroacétates est en effet très similaire dans la mesure où les ligands trifluoroacétates peuvent présenter des arrangements spatiaux équivalents aux ligands méthylallyles.

Lors des synthèses par déplacement du COD (méthode de Heiser et coll. ⁸³), trois des composés observés sont donc bien attribués à trois diastéréoisomères, le quatrième pouvant être un diastéréoisomère supplémentaire ou un composé dinucléaire dans lequel un seul COD a été substitué par l'AMPP.

5.2.3- Synthèse du complexe $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$.

La réaction du complexe dimérique $\text{Ru}_2(\text{COD})_2(\text{OCOCF}_3)_4$ sur la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP dans un mélange de solvants éther-THF (3-1) à 40°C conduit à une poudre composée de nombreux complexes dont le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ est difficilement interprétable du fait de la présence de massifs très larges.

Comme précédemment avec la (S)-Ph,Ph-ProNOP, on réalise la synthèse du complexe bidentate $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$ à partir du complexe $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ et d'acide trifluoroacétique (2 équivalents ou plus) dans le dichlorométhane à basse température (-10°C).

En $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, 5 diastéréoisomères sont observés en proportion variable selon la réaction. Le paramètre influençant ces variations n'a pas pu être déterminé. Le sixième diastéréoisomère existe peut-être mais n'a pu être détecté dans le spectre.

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , ppm): 151,7 (d, P-O) / 112,9 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 56,5$ Hz), 151,3 (d, P-O) / 111,2 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 51,0$ Hz), 150,5 (d, P-O) / 107,0 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 54,0$ Hz), 150,3 (d, P-O) / 107,9 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 54,7$ Hz), 148,1 (d, P-O) / 111,8 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,3$ Hz), 147,2 (d, P-O) / 110,5 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 57,2$ Hz) (Figure 11).

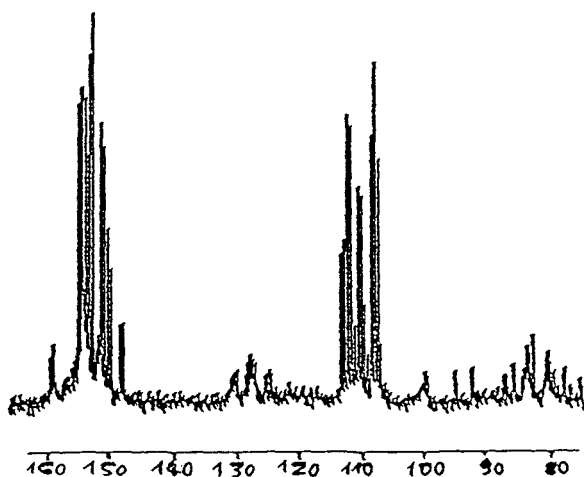
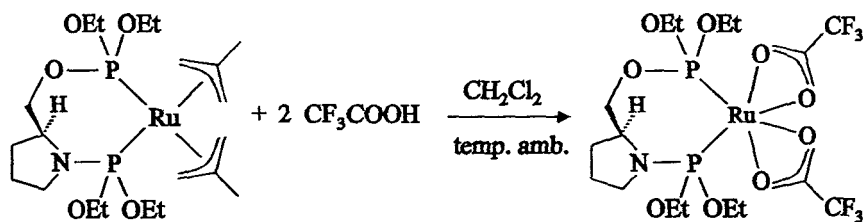


Figure 11 : Spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du complexe $\text{Ru}((S)\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$ (CDCl_3)

5.2.4- Synthèse du complexe Ru((S)-OEt, OEt-ProNOP)(OCOCF₃)₂.

On procède de la même façon que celle décrite précédemment pour synthétiser le complexe à base de (S)-OEt, OEt-ProNOP (Equation 15).



Equation 15

L'acide trifluoroacétique est ajouté à une solution contenant le complexe Ru((S)-OEt, OEt-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ à température ambiante et l'on visualise en RMN³¹P{¹H} la formation d'un complexe bidentate majoritaire (CH₂Cl₂, ppm : 150,1 (d, P-O) / 157,8 (d, P-N) (²J_{P-P} = 85,0 Hz)) mais le nombre de sous-produits dans la zone de résonance des phosphores du complexe (massif large) ne permet pas une détermination précise de l'existence d'autres isomères. Un test à température plus basse (-15°C) a fait apparaître de nouveaux doublets dont le nombre (plus de 14 doublets) rend le spectre difficilement exploitable.

5.2.5- Conclusions.

Apparemment, les méthodes classiques de synthèses présentent de nombreux désavantages lorsqu'elles sont appliquées aux AMPP. En effet, la synthèse des précurseurs n'est pas toujours aisée et leur réaction sur les AMPP est loin d'être sélective. Par contre, le déplacement des ligands méthylallyles par l'acide trifluoroacétique constitue une méthode de choix pour atteindre les complexes Ru(AMPP)(OCOCF₃)₂.

5.3- CATALYSES.

Comme pour les autres types de complexes, les tests catalytiques sont réalisés sous une pression d'hydrogène de 50 bar.

Ici encore, le comportement des α -cétosters à structure flexible a été comparé à celui de la cétopantoyllactone.

5.3.1- Le complexe Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(OCOCF₃)₂.

L'excès énantiomérique obtenu en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone (temp. amb., 16 heures) est inférieur à 2%, ce qui confirme une fois encore le faible pouvoir inducteur des ligands dont la densité électronique au niveau des atomes de phosphore est forte.

5.3.2- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCF₃)₂.

Pour l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone, l'absence de triéthylamine provoque une forte diminution de l'activité (Tableau 11, Entrée 1).

Tableau 11 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCF₃)₂:

ENTREE	SOLVANT	NEt ₃ /CATA	TEMP. /°C	TEMPS /heures	CONVERSION /% molaire	E. e. /% (Configuration)
1	CH ₂ Cl ₂	0	20	72	1	28 (R)
2	CH ₂ Cl ₂	2	20	72	100	28 (R)
3	CH ₂ Cl ₂	13	20	18	100	12 (R)

Par contre, deux équivalents ou plus de triéthylamine augmentent de façon substantielle l'activité (Entrée 2), mais un excès de triéthylamine est préjudiciable à l'énantiosélectivité (Entrée 3).

5.3.3- Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCF₃)₂.

La cétopantoyllactone ainsi que le pyruvate d'éthyle ont fait l'objet de tests catalytiques en présence de ce catalyseur. Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone et du pyruvate d'éthyle en présence du complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCF₃)₂ :

ENTREE	SUBSTRAT	SOLVANT	NET3/CATA	TEMP. /°C	TEMPS / heures	CONVERSION /%	E. e. /% (Config.)
1	CETO	CH ₂ Cl ₂	1	20	18	45	61 (R)
2	CETO	CH ₂ Cl ₂	0	20	17	27	62 (R)
3	P. E.	CH ₂ Cl ₂	0	96	17	100	61 (R)

cétopantoyllactone = CETO ; pyruvate d'éthyle = P. E

Dans le cas de l'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone, comme nous l'avons montré dans le cas du complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂, la triéthylamine permet d'augmenter la conversion sans affecter l'énantiosélectivité (Entrées 1 et 2).

Son rôle semble donc bien consister à participer à la formation plus rapide de l'espèce énantiométrique, entraînant ainsi une augmentation substantielle de la conversion. Saburi et coll. avaient montré que l'addition de triéthylamine était facultative pour certains substrats ⁹¹,
176

En ce qui concerne le pyruvate d'éthyle (Entrée 3), nous constatons que l'excès énantiométrique est très comparable à celui obtenu avec le catalyseur Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ (ee = 63% (Tableau 7, Entrée 4, p 91)).

Par conséquent, nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle la nature des ligands non chiraux importe peu à cette température, ce qui laisserait supposer qu'ils ne sont plus coordonnés au ruthénium dans l'espèce catalytique. L'analyse de ce commentaire est approfondie dans le chapitre suivant.

5.3.4-Conclusions.

Le comportement des complexes trifluoroacétates est très comparable à celui observé avec les acétates. Les excès énantiomériques sont du même ordre de grandeur pour un ligand donné.

La présence de triéthylamine dans le milieu influence favorablement l'activité mais affecte dans certains cas l'induction asymétrique, ce qui laisse sous-entendre qu'elle permet la création rapide de l'espèce active et pourrait intervenir dans la composition de l'espèce énantiosélective. Une autre hypothèse consiste à dire que la neutralisation de l'acide libéré ne permet plus à ce dernier d'être en compétition pour la chélation sur le ruthénium.

L'influence des ligands trifluoroacétate sur l'activité du catalyseur n'est en rien comparable à celle observée avec les complexes " Rh-AMPP " ¹³⁸. Contrairement au rhodium, il apparaît même que les ligands trifluoroacétates et les ligands acétates engendrent des activités très similaires dans les mêmes conditions expérimentales (en particulier même quantité de NEt₃).

Là-encore, comme nous l'avons déjà précisé ci-dessus pour l'énantiosélectivité, l'activité semble liée à la nature des diphosphines. Des différences d'activité notables ont été relevées entre les complexes cationiques, les complexes méthylallyle et les complexes carboxylate. Le comportement distinct des différents ligands non chiraux lors de la catalyse pourrait expliquer ces variations d'activité.

Enfin, on rappellera le résultat fort intéressant issu de l'hydrogénation asymétrique du pyruvate d'éthyle pour lequel l'excès énantiomérique est comparable à celui obtenu avec le complexe équivalent méthylallyle.

Le chapitre qui suit apporte quelques éclaircissements sur les propriétés comparées des divers complexes qui ont été synthétisés dans cette étude, afin de mieux cerner le mécanisme catalytique des complexes Ru(II)-AMPP en hydrogénation asymétrique de cétoesters prochiraux.

CHAPITRE V

**COMPARAISON DES PROPRIETES
SYNTHETIQUES ET CATALYTIQUES DES
COMPLEXES Ru(II)-AMPP**

I- ASPECTS SYNTHETIQUES

A la vue des résultats de synthèse, une première constatation s'impose. Les ligands AMPP se distinguent des autres ligands classiques par le peu de chimiosélectivité qui résulte de leur réaction avec de nombreux précurseurs du ruthénium. Ainsi, l'étape de chélation conduisant aux complexes cationiques s'avère difficile et de nombreux sous-produits accompagnent souvent la formation du complexe bidentate attendu. Les méthodes classiques de préparation de complexes sont rarement appliquées avec succès aux AMPP, ce qui nous a obligé à mettre au point nos propres voies de synthèse, ce parfois durant plusieurs mois pour aboutir finalement à un complexe dont l'activité et l'énantiosélectivité étaient moyennes voir médiocres en hydrogénation asymétrique. La dissymétrie des ligands AMPP est aussi à l'origine de ces difficultés de synthèse. En effet, les aminophosphinephosphinites possèdent deux fonctions dont la réactivité dépend de l'environnement des atomes de phosphore ainsi que des effets électroniques qui les affectent. On citera par exemple le cas d'un ligand présentant une déficience électronique au niveau des atomes de phosphore tel que la (S)-OEt₂OPRONOP qui ne se chélate pas sur des complexes ruthénium(arène)(halogénure). Néanmoins, ce ligand forme un métallacycle dans des conditions relativement douces avec le complexe méthylallyle du ruthénium alors que la (S)-Cy₂PRONOP dont les phosphores possèdent une densité électronique élevée ne se chélate pas sur ce même substrat. Il est donc délicat de déterminer la réactivité d'un AMPP vis-à-vis d'un précurseur du ruthénium sans avoir auparavant considéré les effets électroniques qui le caractérisent.

Par conséquent, plusieurs conclusions peuvent être tirées des résultats issus de l'étude de chaque famille de complexes. Les complexes portant des ligands méthylallyles électrodonneurs présentent des centres métalliques plutôt riches en électrons et la réaction entre ce centre métallique et un ligand AMPP sera d'autant plus difficile que le ligand sera basique.

Par contre, avec les autres catalyseurs étudiés, la densité électronique du ruthénium semble beaucoup plus faible. C'est le cas des complexes acétates et *a fortiori* des complexes trifluoroacétates dont les groupements sont électroattracteurs. Le cas des complexes Ru(arène)(halogénure) est plus difficile à analyser dans la mesure où il est délicat d'établir les propriétés électroniques du ruthénium qui est soumis à la fois à l'influence d'un arène (ligand L₃) et d'un halogénure (ligand X). Il semble que dans ce cas, le ruthénium soit

électroniquement plus déficient que le complexe Ru(II)-méthylallyle puisque la (S)-Cy,Cy-ProNOP parvient à se chélater pour former un complexe cationique.

II- PROPRIETES CATALYTIQUES

Divers paramètres régissent l'énantiosélectivité d'un catalyseur. En premier lieu, le ligand joue un rôle clef dans la causalité des propriétés gouvernant le transfert de chiralité sur le ruthénium puis sur le substrat. En effet, les ligands peuvent être classés en fonction de l'énantiosélectivité des complexes auxquels ils sont associés. Ainsi, pour un même type de catalyseur, les complexes de la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP se sont révélés être plus énantiosélectifs (60-80% ee) que les complexes de la (S)-Ph,Ph-ProNOP (20-40% ee). Les catalyseurs de la (S)-Cy,Cy-ProNOP (0-10% ee) et de la (S)-OEt,OEt-ProNOP (0-10% ee) sont par contre peu inducteurs.

On constate de plus que l'énantiosélectivité varie, pour une même diphosphine, en fonction des ligands qui lui sont associés. Ainsi, en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone, pour un même ligand et dans les mêmes conditions opératoires, les complexes Ru-méthylallyle s'avèrent être plus performants (60-80% ee) que les équivalents acétates ou trifluoroacétates (40-65% ee). De fait, l'induction asymétrique dépend donc également de la nature des ligands achiraux coordonnés au ruthénium, ce qui nous amène à penser qu'au moins l'un de ces deux ligands est présent dans l'espèce catalytique à température ambiante. Les complexes cationiques sont dans tous les cas moins énantiosélectifs que les complexes neutres.

Deux types d'effets semblent à l'origine de cette disparité de résultats, des effets électroniques et des effets stériques.

Si l'on compare des catalyseurs portant les ligands (S)-Cy,Cy-ProNOP, (S)-Ph,Ph-ProNOP et (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP, on constate que la délocalisation des doublets des atomes de phosphore est bénéfique à l'énantiosélectivité du catalyseur. Ainsi, la (S)-Ph,Ph-ProNOP dont les atomes de phosphore sont substitués par des groupements phényle qui

donnent un caractère « acide » à l'aminophosphine, permet d'atteindre des catalyseurs plus énantiosélectifs (20-40% ee) que la (S)-Cy,Cy-ProNOP, ligand plus basique (0-10% ee).

La (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP, dont le phosphore lié à l'amide présente une déficience électronique plus importante que le P(-N) de la (S)-Ph,Ph-ProNOP, présente quant à elle, des propriétés remarquables et il semble que les effets électroniques ne soient pas les seuls responsables des énantiosélectivités observées. Ainsi, le carbone sp^2 du carbonyle de la fonction amide rigidifie fortement le cycle pyrrolidinique, limitant ainsi le nombre de conformations et donc de diastéréoisomères intervenant dans le cycle catalytique. Ce phénomène avait déjà été observé avec les complexes Rh(I)-AMPP pour lesquels des excès énantiomériques supérieurs à 97% avaient été observés en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone ¹³⁹.

L'énantiosélectivité élevée observée avec les catalyseurs dont les ligands présentent des phosphores électroniquement déficients a été à l'origine des recherches entreprises sur la (S)-OEt,OEt-ProNOP. Néanmoins, bien que la (S)-OEt,OEt-ProNOP présente un caractère « acide » plus marqué que la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP et la (S)-Ph,Ph-ProNOP, l'excès énantiomérique qu'il engendre reste très faible (0-10% ee). Les groupements éthoxy, peu volumineux par rapport aux groupements cyclohexyle ou aux phényle, diminuent fortement l'encombrement stérique local autour des atomes de phosphore, ce qui semble préjudiciable au transfert de chiralité. Par contre, les substituants phényle et cyclohexyle, plus encombrants favorisent l'induction.

La nature des substituants des atomes de phosphore ainsi que leur encombrement jouent donc un rôle essentiel dans l'induction asymétrique qui est transmise du ligand au substrat *via* le centre métallique.

En conclusion, le comportement des complexes du ruthénium en hydrogénation asymétrique d' α -cétosters est totalement opposé à celui des complexes du rhodium pour lesquels la diphosphine doit présenter une forte densité électronique sur ses atomes de phosphore. Les potentialités catalytiques des complexes Ru(II)-AMPP n'ont donc rien de comparables avec celles des complexes Rh(I)-AMPP. Toutefois, des énantiosélectivités de l'ordre de 80% ont été obtenues en hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone, ce qui prouve que le choix judicieux des diphosphines chirales en fonction de la nature du métal conditionne l'activité et l'énantiosélectivité des catalyseurs.

CHAPITRE VI

ETUDE MECANISTIQUE

I-INTRODUCTION

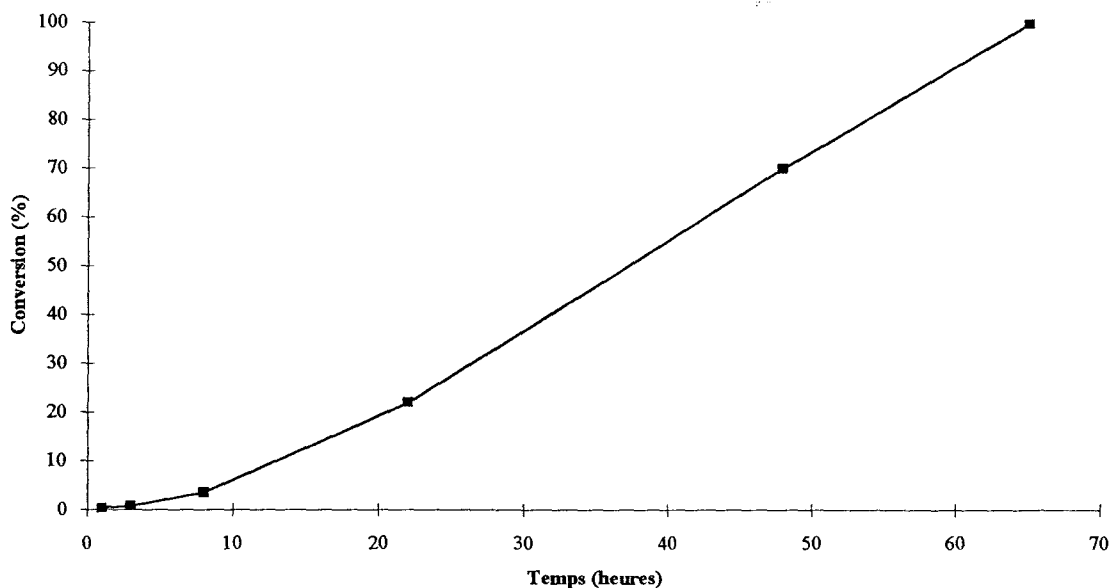
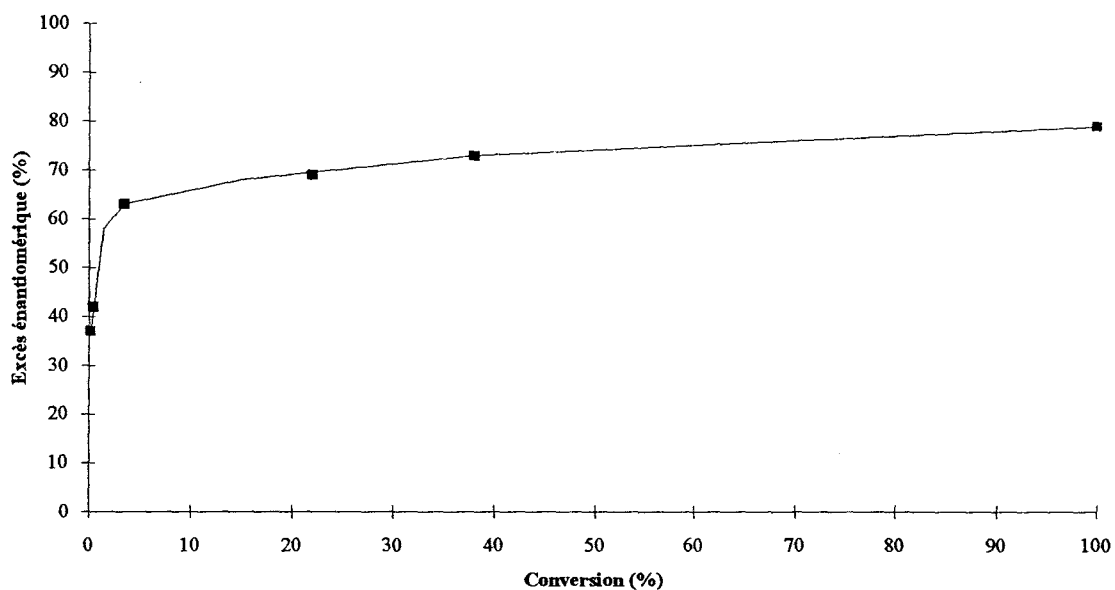
La connaissance du mode de chélation des ligands et du substrat sur le centre métallique conditionne notre compréhension du mécanisme. De ce fait, afin de mieux comprendre les paramètres intervenant au niveau des propriétés énantiosélectives des catalyseurs Ru(II)-AMPP, une étude mécanistique de l'hydrogénation asymétrique d' α -cétosters prochiraux a été entreprise. Le présent chapitre nous donne l'occasion de présenter les premiers résultats et commentaires issus de tests catalytiques qui nous permettront d'émettre des hypothèses sur le rôle joué par les divers constituants de la sphère de coordination du catalyseur.

Cette étude concerne plus particulièrement le précurseur catalytique Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ qui conduit aux meilleures énantiosélectivités enregistrées jusqu'alors avec les complexes Ru(II)-AMPP. Le cas des complexes cationiques, acétates et trifluoroacétates n'a pas encore pu être examiné en détail, mais certaines conclusions issues des tests catalytiques précédents vont nous permettre d'apporter des indications essentielles à la détermination de l'enchaînement des étapes dans le cycle catalytique.

II- LA CETOPANTOYLLACTONE

2.1- EVOLUTION DE L'ENANTIOSELECTIVITE EN FONCTION DE LA CONVERSION.

Nous avons entrepris l'étude de l'énantiosélectivité du catalyseur Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ par l'analyse de prélèvements réguliers du mélange réactionnel d'une catalyse d'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone à température ambiante dans le dichlorométhane (rapport substrat / catalyseur = 100). Des variations d'induction asymétrique ont ainsi pu être relevées en fonction de la conversion.

Figure 1 : Courbe Conversion = f(temps)**Figure 2 :** Courbe ee = f(conversion)

Il s'avère que l'excès énantiomérique augmente fortement avec la conversion. Pendant les huit premières heures de réaction, alors que la conversion est encore très faible (3,5%), la sélectivité croît linéairement avec le temps jusqu'à 63% d'ee. Nous attribuons cette période de 8 heures à la formation de l'espèce active énantiosélective. L'hydrogénation commence quelle que soit l'espèce catalytique présente en solution. Par conséquent, une quantité de

cétopantoyllactone est réduite en pantolactone par des complexes du ruthénium qui peuvent être en fait des intermédiaires entre le complexe initial et l'espèce ou les espèces présentant des propriétés énantiosélectives. Une fois que cette espèce ou ces espèces sont créées, la solution s'enrichit linéairement en un énantiomère, provoquant ainsi une augmentation progressive de l'excès énantiomérique (63-79% ee). La courbe $ee = f(\text{conversion})$ montre malgré tout que la quantité de kétopantoyllactone réduite par ces espèces intermédiaires reste faible (< 3,5%), l'excès énantiomérique global n'étant donc que peu affecté par cette phase d'induction. De plus, un test catalytique (temp. amb., 17 heures) pour lequel le rapport substrat / catalyseur est de 1000 conduit de la même façon à un excès énantiomérique de 79%. De fait, la période d'induction n'est pas responsable de l'énantiosélectivité globale de la réaction d'hydrogénation.

Il est pour l'instant très difficile de déterminer si un ou deux ligands méthylallyle sont éliminés pour former l'espèce active. Noyori a proposé deux cycles catalytiques pour rendre compte de l'hydrogénation asymétrique d'oléfines activées par des catalyseurs $\text{Ru}(\text{diphosphine})(\text{OCOCH}_3)_2$. Dans un premier cas, un ligand acétate reste chélaté au ruthénium (mécanisme monohydrure), alors que dans un second cas, les deux acétates sont éliminés (mécanisme dihydrure)¹⁷⁷.

Pour ce qui nous concerne, l'hydrogénation asymétrique de la kétopantoyllactone par des complexes $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOCH}_3)_2$ et $\text{Ru}(\text{AMPP})(\text{OCOCF}_3)_2$ a conduit à des énantiosélectivités plus faibles ($ee = 65\%$ et $ee = 62\%$ respectivement) que celles qui avaient été obtenues avec les complexes méthylallyles ($ee = 79\%$). Par conséquent, on peut raisonnablement penser que l'influence des ligands opposés à la diphosphine est non négligeable, ce qui signifierait que l'un des deux groupements méthylallyles, acétates ou trifluoroacétates reste coordonné au ruthénium à température ambiante lors de l'hydrogénation asymétrique de la kétopantoyllactone.

Afin d'apporter des éléments supplémentaires, des tests ont été réalisés soit en l'absence de substrat, soit en l'absence d'hydrogène. Ces essais catalytiques sont reportés dans le paragraphe qui suit.

2.2- FORMATION D'UN HYDRURE DE RUTHENIUM .

Dans un premier temps, la cétopantoyllactone et le catalyseur Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ sont mis en présence dans des proportions stoechiométriques. Après un reflux d'une heure dans le dichlorométhane, la solution est transférée sous azote dans un tube RMN. Une analyse RMN³¹P{¹H} montre que le complexe n'a pas évolué. On ne peut toutefois pas conclure de façon certaine qu'il n'y ait pas coordination du substrat dans ces conditions.

Par contre, si le catalyseur Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ est dissout dans le dichlorométhane puis est placé sous 50 bar d'hydrogène dans un autoclave, on observe une nette évolution du spectre RMN³¹P{¹H}(300 MHz) pris à pression atmosphérique sous azote après quatre jours sans agitation à température ambiante. De nombreux doublets sont visibles sur le spectre, certains présentant des constantes de couplage plus grandes que celles qui sont généralement observées (Figure 3). Un spectre RMN¹H (300MHz) révèle de plus la présence de plusieurs espèces hydrure qui apparaissent sous la forme de deux triplets apparents (-16,6 et -19,0 ppm) et d'un massif large (-19,6 ppm)(Figure 5).

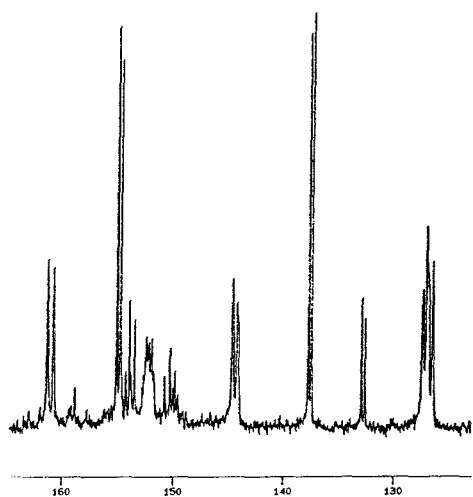


Figure 3 : Spectre RMN³¹P{¹H} (CDCl₃)

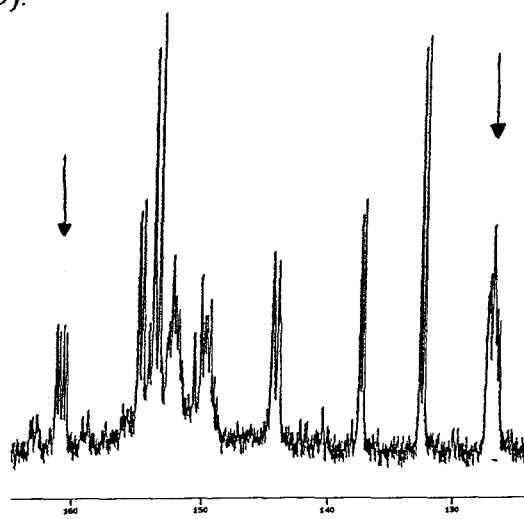


Figure 4 : Spectre RMN³¹P{¹H}, irradiation sélective ¹H (CDCl₃)

Une étude RMN³¹P{¹H}(300 MHz, CDCl₃, ppm) par irradiation sélective des protons relatifs au ligand exhorte le couplage phosphore-hydrure ($J_{P-H} = 29$ Hz) en provoquant un dédoublement de deux signaux (126,7 (d) ; 160,9 (d)) relatifs à deux phosphores couplés entre eux ($J_{P-P} = 63$ Hz)(Figure 4).

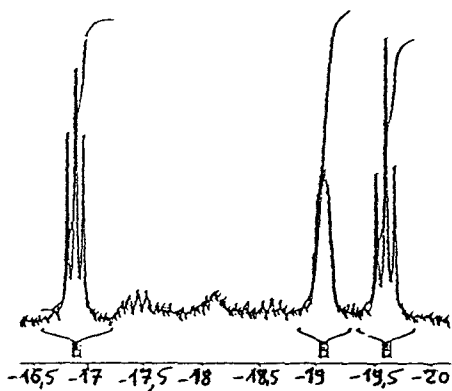


Figure 5 : Spectre RMN¹H (CDCl₃)

Afin d'élucider la structure de ces espèces hydrure, une étude RMN¹H par homo-irradiation sélective a été entreprise. Les résultats sont surprenants dans la mesure où l'irradiation d'un massif ne provoque pas la simplification des autres pics mais affecte par contre leur intensité relative (Figure 6).

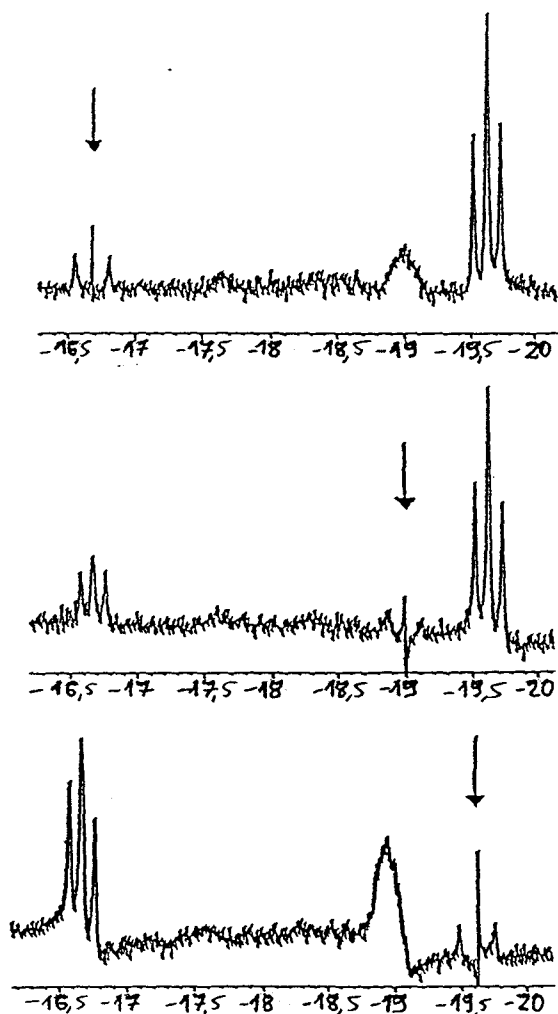


Figure 6 : Spectre RMN¹H, homo-irradiation sélective (CDCl₃)

Ce comportement peut être attribué à un phénomène dynamique correspondant à un équilibre entre différentes espèces hydrure.

Une étude de variation de température sur un appareil Brücker ASX400 a permis de montrer que le triplet apparent à -16,6 ppm (RMN¹H) correspondait en fait à un doublet dédoublé (T = 273 K, Figure 7). Par contre, les deux autres signaux à -19,0 ppm et -19,6 ppm n'ont pu être résolus en faisant varier la température de -60°C à +50°C. On notera que ni l'augmentation du champ magnétique, ni les effets de température n'ont permis de résoudre le massif large à -19,0 ppm.

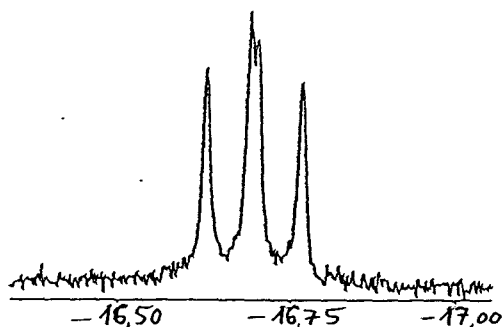


Figure 7 : Spectre RMN¹H, T = 273 K (CDCl₃)

Enfin, une séquence d'homo-irradiation à -60°C confirme l'hypothèse d'un phénomène dynamique. En effet, à -60°C, les équilibres entre les espèces sont plus lents. De fait, par irradiation sélective du doublet dédoublé à -16,6 ppm, on ne modifie pas l'intensité relative des autres pics contrairement à ce qui avait été observé à température ambiante (Figure 8).

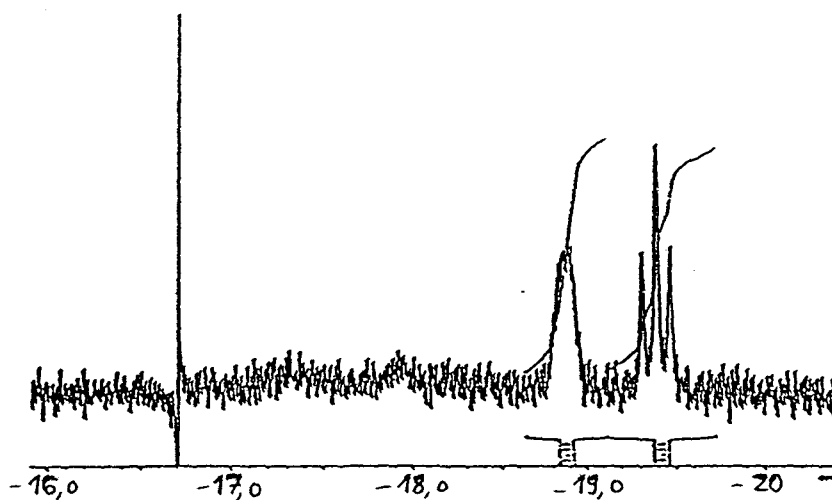


Figure 8 : Spectre RMN¹H, homo-irradiation sélective, T = 213 K (CDCl₃)

La nature des hydrures ne peut pas être pour l'instant précisée du fait du peu d'informations que nous possédons et de la complexité du mélange réactionnel qu'illustre parfaitement le spectre $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (Figure 3).

Par ailleurs, une partie du mélange initial de complexes a été utilisée comme catalyseur d'hydrogénation de la cétopantoyllactone dans des conditions standard (dichlorométhane (10ml), substrat/ catalyseur = 100, 60°C, 15 heures).

La conversion est totale et l'excès énantiomérique est de 34%, soit légèrement supérieur à celui observé dans l'étude générale qui a précédé (ee = 30% dans les mêmes conditions (Tableau 6, p 90)). Les valeurs étant du même ordre de grandeur, on peut raisonnablement penser qu'une ou plusieurs espèces hydrure que nous avons visualisée à travers l'étude des spectres RMN^1H et $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ correspondent à l'espèce active de la réaction ou constituent un intermédiaire de formation de l'espèce active. La présence de plusieurs espèces hydrure a été récemment observée par King et coll. lors de l'étude de catalyseurs Ru(II)-BINAP par RMN^{178} . Ce mélange a conduit, par réduction de cétoesters, à des énantiosélectivités identiques à celles qui avaient été décrites dans la littérature.

Nous proposons que la première étape de la réaction consisterait donc bien, comme de nombreux auteurs l'ont postulée ^{96, 106}, à l'élimination d'au moins un ligand méthylallyle après addition d'hydrogène. Le catalyseur ainsi formé additionne le substrat qui est alors hydrogéné.

On notera enfin que la rigidité du substrat et l'encombrement stérique du groupement gem-diméthyle suggère que la participation de l'ester dans le processus d'induction (chélation éventuelle sur le ruthénium) n'est peut-être pas essentielle à une bonne énantiosélectivité, contrairement à ce que nous allons décrire maintenant avec le pyruvate d'éthyle.

III- LE PYRUVATE D'ETHYLE

Nous avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité des tests catalytiques à haute température. En effet, des excès énantiomériques très variables ont été obtenus en hydrogénation asymétrique du pyruvate d'éthyle et du phénylglyoxylate de méthyle. Il semble que l'énantiosélectivité soit fonction de la température à laquelle la catalyse débute. Ainsi,

lorsque le mélange réactionnel est agité pendant la montée régulière en température (soit environ 20 minutes), les excès énantiomériques sont plus importants ($ee = 63\%$) que ceux obtenus quand l'agitation est lancée une fois que le mélange atteint une température de 96°C (soit moins de 5 minutes, le transfert de la solution dans l'autoclave ayant lieu une fois que le réacteur est stabilisé à 96°C) ($ee = 46\%$). Ceci sous-entend que les espèces actives énantiosélectives peuvent être différentes en fonction de la température.

A partir de ces observations, des hypothèses mécanistiques ont pu être développées. La première étape consisterait à additionner une molécule d'hydrogène sur le ruthénium. Après l'élimination d'une première molécule d'isobutène (qui résulte de l'élimination réductrice d'un hydruure et d'un méthylallyle), une molécule de substrat se chélate sur le ruthénium. Le deuxième hydruure issu de l'addition oxydante d'hydrogène a alors deux possibilités de migration, soit sur le groupement méthylallyle, soit sur le substrat (Schéma 1).

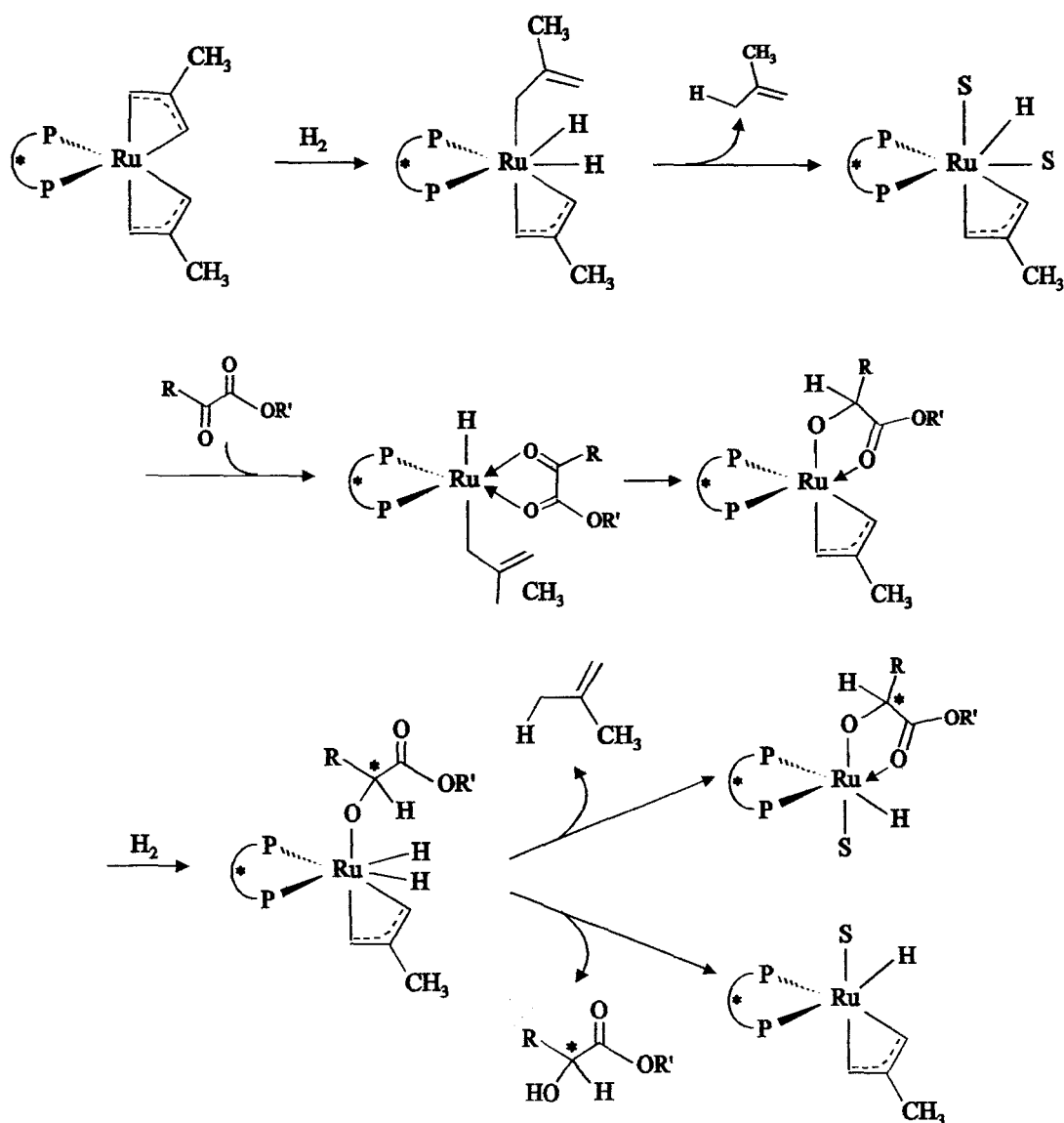


Schéma 1

Les positions relatives des ligands sur ce schéma ne correspondent pas à leurs positions réelles. Nous tentons uniquement de simuler les différentes étapes d'addition oxydante, d'insertion et d'élimination réductrice des composés intervenant dans le cycle catalytique (S = solvant).

Si l'hydrure migre sur le substrat, une deuxième addition oxydante d'hydrogène précède, soit l'élimination réductrice de l'hydroxyester et la régénération de l'hydrure de départ, soit l'élimination d'une deuxième molécule d'isobutène et formation d'une espèce hydrure stabilisée par un hydroxyester chiral (Schéma 1). On se trouve confronté dans ce cas à une compétition cinétique entre l'incorporation de l'hydrure dans la liaison C=O et son transfert sur le ligand méthylallyle. Il serait fondamental à cet égard de connaître la fonction en *trans* ou en *cis* de l'hydrure qui guide sa migration sur l'un ou l'autre groupement.

Par contre, si l'hydrure migre sur le méthylallyle, l'élimination réductrice d'isobutène et l'addition oxydante d'hydrogène engendrent la formation d'un hydrure stabilisé par une molécule d'hydroxyester prochiral.

L'hypothèse que nous considérons comme la plus probable s'accorde avec les observations faites ci-dessus et selon lesquelles les deux méthylallyles sont susceptibles d'être éliminés pour donner lieu à la formation d'une espèce chélatée par une molécule de substrat ou de produit d'hydrogénation lorsque la réaction est conduite à 96°C. Une preuve tangible de ce comportement est illustrée par le test catalytique réalisé sur le pyruvate d'éthyle en utilisant le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(\text{OCOFC}_3)_2$ pour lequel l'excès énantiomérique observé est de 61% alors que le même test avec le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ conduit à un excès énantiomérique de 63%. Le très faible écart entre les deux valeurs suggère que l'espèce active est identique pour les deux catalyses, c'est-à-dire que tous les groupements méthylallyles et trifluoroacétates ont quitté la sphère de coordination.

Malgré tout, il est impossible de conclure de façon certaine sur ce mécanisme tant que les espèces catalytiques n'ont pas été isolées ou caractérisées *in situ*.

Dans un deuxième temps, nous avons tenté de créer une espèce active du cycle catalytique sans ajouter le substrat afin d'évaluer la stabilité des espèces en solution. Le

complexe a donc été dissout dans 10 ml de CH_2Cl_2 puis transféré dans l'autoclave. Une pression de 50 bar est établie et la solution est agitée à une température donnée pendant un temps bien défini. On additionne alors le substrat contenu dans un réservoir dont la pression est légèrement supérieure à celle qui règne dans l'autoclave. Après un temps donné, on récupère la solution afin d'analyser l'excès énantiomérique et la conversion par chromatographie en phase gazeuse. Le tableau 1 illustre les principaux résultats.

Tableau 1: Hydrogénation asymétrique du pyruvate d'éthyle en présence du complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-5-oxoProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$. Influence du substrat sur la formation des espèces catalytiques.

N°	Avant addition du substrat		Après addition du substrat		Conversion /% molaire	E. e. /% (R)
	Temp./ °C	Temps	Temp./°C	Temps		
1	96	30 minutes	96	1 h 10	14	37
2	96	2 heures	96	16 heures	43	20
3	60	2 heures	20	13 heures	11	17
4	60	2 heures	60	16 heures	100	9

Alors que nous avons vu que la réaction était terminée en moins d'une heure à 90°C lorsque le pyruvate d'éthyle est présent dès que la catalyse débute (Tableau 7, p 91), on observe dans tous les cas une chute de l'énantiosélectivité et de l'activité (sauf en 4) par rapport aux résultats établis dans des conditions standard (Conversion = 100%, ee = 63%). L'espèce catalytique qui est formée par chauffage sans intervention du substrat est donc très peu énantiosélective. Ce résultat montre que l'espèce catalytique est instable et qu'elle doit nécessairement réagir dès sa formation avec le substrat pour exhalter ses propriétés énantiosélectives dans le cycle catalytique.

Nous abordons maintenant la dernière partie de ce travail. Il s'agit de donner une explication supplémentaire aux effets de température observés sur les substrats à structure flexible. Le paragraphe qui suit est consacré à ce phénomène peu commun en catalyse asymétrique.

IV- ISOMERES CIS ET TRANS

L'effet le plus remarquable de cette étude est la variation inattendue de l'excès énantiomérique en fonction de la température et de la nature du substrat. Nous constatons que pour un substrat présentant une structure bloquée tel que la cétopantoyllactone, l'énantiosélectivité augmente quand la température diminue, ce qui correspond aux variations généralement observées en hydrogénation asymétrique.

Par contre, avec des α -cétoesters dont le squelette carboné est flexible, une élévation de température provoque une augmentation de l'énantiosélectivité. Une telle observation avait déjà été rapportée par Noyori et coll. lors de l'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters difonctionnels ¹¹⁶. Si le pyruvate d'éthyle reste sous la forme trans, il ne se coordonnera au ruthénium que par un seul groupement carbonyle, ce qui apparaît préjudiciable à l'énantiosélectivité (ee = 11%, Temp. = 20°C). Sous sa forme cis, le substrat peut se chélater et ainsi générer une bonne énantiométrie (ee = 63%, Temp. = 96°C).

Nous supposons que, dans un premier temps, le substrat se coordine au métal par le carbonyle de la cétone (Schéma 2).

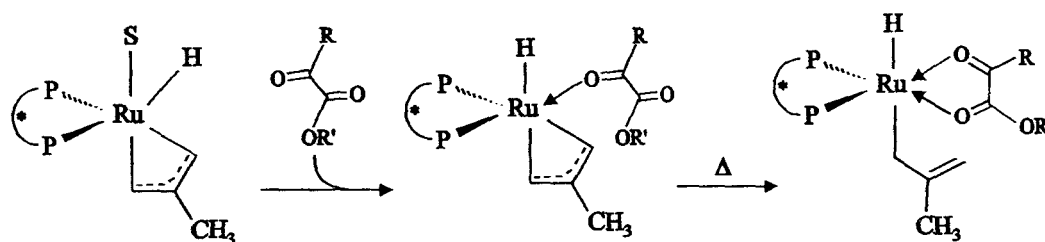


Schéma 2

Bien que des dérivés 1,2-dicarbonylés puissent s'isomériser à basse température pour se chélater à un cation Li^+ ¹⁷⁹, dans notre cas, une chélation éventuelle du carbonyle de l'ester nécessiterait un apport d'énergie en raison de l'encombrement stérique autour du centre métallique. Ceci constitue un argument supplémentaire pour justifier de l'augmentation de l'excès énantiomérique avec la température.

V- CONCLUSION

Cette approche mécanistique a donc montré que la détermination des espèces catalytiques n'était pas aisée et que de nombreux facteurs interviennent (structure de substrat, élimination de un ou deux ligands non chiraux, effet de température, vitesse de formation de l'espèce active). Il est malgré tout délicat de conclure sur le mécanisme exact qui régit l'hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters prochiraux de par les difficultés que nous éprouvons à isoler et à caractériser des espèces intermédiaires. Néanmoins, une étude systématique est en cours et devrait nous permettre de mieux préciser la structure de l'espèce hydrure, ainsi que les espèces formées par réaction de cet hydrure sur le substrat.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Nulle part ailleurs on ne trouvera une illustration plus claire de la richesse des ligands aminophosphinephosphinites que dans l'examen de leur aptitude à former une grande diversité de complexes du ruthénium.

Mais il est certain que cette diversité nous oblige à des contraintes synthétiques qui ont rendu indispensable l'élaboration de modes opératoires précis pour chaque complexe Ru(II)-AMPP. Malgré tout, ces exigences sont la clef de l'efficacité de ces nouveaux catalyseurs chiraux dont l'énantiosélectivité intrinsèque peut atteindre 80%.

Les quatre familles de complexes que nous avons étudiées diffèrent notablement de par la nature très diverse des effets électroniques et stériques dont ils sont le siège. Ainsi, il est apparu que la faible densité électronique des atomes de phosphore ainsi que la rigidité du squelette carboné du ligand favorisait de façon spectaculaire la discrimination énantiofaciale au niveau du substrat.

La diphosphine chirale joue par conséquent un rôle crucial dans le processus de transfert de chiralité.

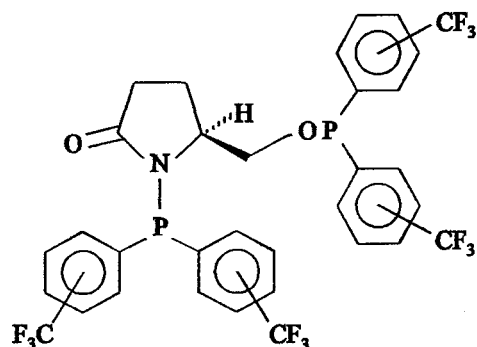
Par contre, l'influence des autres ligands coordonnés au ruthénium est encore mal définie. De fait, nous nous attacherons dans la suite de notre recherche à approfondir notre connaissance du mode d'interaction de ces ligands au sein des espèces catalytiques.

Nous sommes toutefois conscients des différences importantes existant entre les complexes Rh(I)-AMPP et les complexes Ru(II)-AMPP, tant d'un point de vue synthétique que catalytique. Néanmoins, les premiers résultats concernant l'hydrogénation asymétrique d' α -cétoesters prochiraux sont encourageants et pourraient être fortement améliorés.

En conclusion, cette étude a constitué une source d'exemples concrets des potentialités des AMPP. Pour définir au mieux les limites des complexes du ruthénium qui leur sont

associés, nous avons imaginé un ligand AMPP présentant des phosphores localement encombrés et électroniquement très déficients.

Il s'agit d'un dérivé de la (S)-Ph₂Ph-5-oxoProNOP dont les groupements phényle sont substitués par des motifs trifluorométhyles électroattracteurs.



La conception de ce ligand est en cours et devrait nous permettre prochainement de réaliser au mieux l'ajustement nécessairement toujours plus précis entre les effets stériques et les effets électroniques qui affectent la sphère de coordination, afin d'inscrire les complexes Ru(II)-AMPP dans la liste des catalyseurs possédant le caractère ultime de l'énantiosélectivité (ee # 100%).

**PARTIE
EXPERIMENTALE**

I- MATERIELS ET ANALYSES

1.1- RAMPE.

Les synthèses de complexes et les catalyses sont réalisées sous atmosphère inerte à l'aide d'une rampe composée d'une ligne à azote et d'une ligne à vide.

1.2- GAZ.

L'azote U (Air Liquide) alimente la ligne d'azote de la rampe après passage sur tamis moléculaire (3A). L'hydrogène C (Air Liquide) est utilisé pour pressuriser les autoclaves.

1.3- SOLVANTS.

L'éther, le THF et le toluène sont préalablement séchés sur CaCl_2 , déperoxydés par passage sur alumine basique WOELM superactivée, puis distillés respectivement sur amalgame sodium-potassium (1 Na / 4 K), potassium, et sodium, en présence de benzophénone.

L'éthanol est préparé par distillation magnésienne sous courant d'azote et conservé en tube de Schlenk.

La triéthylamine, séchée 48 heures sur pastilles de soude, est ensuite distillée sous courant d'azote en présence d'isocyanate de phényle (2% en masse par rapport à NEt_3).

Le dichlorométhane est porté à reflux pendant trois heures sur CaCl_2 , puis est distillé sous courant d'azote avant d'être conservé dans un tube de Schlenk.

Le *t*-butanol est distillé sur CaH_2 puis est stocké dans un tube de Schlenk sous azote.

On notera que l'on peut éviter la formation d'un grand nombre d'oxydes de phosphines en dégazant le solvant par des cycles répétés de congélation-décongélation sous vide. Un bullage d'azote dans la solution ne suffit pas. Cette technique nous a permis d'augmenter considérablement la pureté des complexes. De plus, l'interprétation des spectres $\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ s'en est trouvée grandement facilitée.

1.4- SUBSTRATS.

La cétopantoyllactone (Aldrich) est recristallisée dans l'éther (30 ml / 5 g) puis conservée sous azote.

Le pyruvate d'éthyle (Aldrich) et le phénylglyoxylate de méthyle (Aldrich) sont distillés et conservés sous azote dans des tubes de Schlenk.

1.5- PRECURSEURS ORGANIQUES ET PHOSPHORES.

Les aminoalcools chiraux ((S) -(+)-hydroxyméthyl-2-pyrrolidine (Aldrich, 99%) et (S)-(+)-5-oxo-hydroxyméthyl-2-pyrrolidine (Aldrich, 97%) sont des produits commerciaux utilisés sans purification préalable.

La chlorodiphénylphosphine (Aldrich) est préalablement distillée sous azote. La chlorodicyclohexylphosphine (Strem Chemicals) est utilisée sans purification préalable.

1.6- TESTS CATALYTIQUES.

Les tests catalytiques ont été effectués dans des autoclaves de 50 et 70 ml (Parr et Ingeneers) contenant un godet en verre ou en téflon dans lequel est placé un barreau magnétique. Les réacteurs sont munis de tubulures permettant des transferts de solution sous azote ainsi que des prises d'essais.

Le réacteur est purgé pendant une demi-heure. La solution (10 ml) dans laquelle ont été préalablement dissouts le complexe et le substrat est introduite sous azote dans l'autoclave qui est alors pressurisé sous hydrogène.

Une circulation d'eau chaude dans la double enveloppe de l'autoclave permet de stabiliser le milieu réactionnel à la température désirée.

L'agitation est alors lancée. Une prise d'essai permet de faire des prélèvements de la solution. Une fois la catalyse terminée, le réacteur est dépressurisé. La solution est transférée dans un tube de Schlenk où le solvant est évaporé.

L'addition de 5 ml d'éther fait précipiter les complexes de ruthénium. Une filtration sur silice (1 cm) permet d'isoler le produit de réduction qui est alors analysé.

1.7- ANALYSES.

1.7.1- Résonance magnétique nucléaire.

Les spectres RMN ont été obtenus à partir d'un appareil Brücker AC300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Les spectres RMN¹H (300 MHz) et RMN¹³C (75,5 MHz) ont été établis à 25°C par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du chloroforme deutérié (référence interne (RMN¹H : 7,2 ppm ; RMN¹³C : 77,0 ppm)).

Les spectres RMN³¹P{¹H}(121 MHz) sont référencés par rapport à H₃PO₄ (85% dans D₂O) (référence externe) dans divers solvants deutériés. Pour des raisons de commodités, certains spectres du phosphore ont été réalisés à champ magnétique bloqué dans des solvants non deutériés. Les valeurs de déplacement chimique sont légèrement différentes des valeurs absolues ($\Delta\delta < 5$ ppm).

Abréviations : s = singulet, d = doublet, dd = doublet dédoublé, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, majo. = diastéréoisomère majoritaire, mino. = diastéréoisomère minoritaire.

1.7.2- Analyse chromatographique.

Les analyses chromatographiques en phase vapeur ont été réalisées sur un chromatographe Delsi Série 30 à ionisation de flamme couplé à un intégrateur Delsi (Enica 21) et équipé d'une colonne capillaire FS-CYCLODEX BETA-I/P (25 m x 0,32 mm) utilisant comme phase stationnaire l'heptakis (2,3,6-tri-0-méthyl)-béta-cyclodextrine / polysiloxane. Les conditions utilisées sont les suivantes :

_ Pantolactone : 140°C iso, 0,9 bar	$t_r(S) = 762$ sec	$t_r(R) = 796$ sec
_ Lactate d'éthyle : 90°C iso, 0,6 bar	$t_r(R) = 646$ sec	$t_r(S) = 682$ sec

Les analyses HPLC ont été réalisées sur un chromatographe Shimadzu équipé d'une colonne chirale Chiralcel OD. Les conditions utilisées sont les suivantes :

_ mandélate de méthyle : hexane / <i>i</i> -propanol (90 / 10) (1 ml / min, 254 nm)	$t_r(S) = 8,8$ min	$t_r(R) = 13,3$ min
---	--------------------	---------------------

1.7.3- Spectroscopie de masse FAB.

Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil CONCEPT II H-H (Kratos Analytical Ltd) par la technique Fast Atom Bombardement (FAB). Les matrices liquides d'alcool nitro-3-benzylique (NBA) et de dichlorométhane sont préalablement désoxygénées par des cycles de congélation-décongélation sous vide. L'introduction de l'échantillon est effectuée à l'air libre. L'ionisation est obtenue par un faisceau d'atomes de xénon d'énergie d'impact de 7 keV et équivalente à un courant d'émission de 1 mA. Les massifs expérimentaux ont été comparés, pour chaque complexe, aux figures isotopiques calculées.

1.7.4- Micro-analyse élémentaire.

La microanalyse élémentaire a été réalisée par les laboratoires WOLFF (Clichy, France).

II- LIGANDS PHOSPHORES

2.1- Synthèse de la (S)-(+)-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexyl phosphinoxy)pyrrolidine ((S)-Cy,Cy-ProNOP).

La chlorodicyclohexylphosphine (662,5 mg, 2,8 mmol), préalablement mise en solution dans 10 ml d'éther, est transférée goutte à goutte sous azote sur une solution de (S)-(+)-hydroxyméthyl-2-pyrrolidine (130,9 mg, 1,3 mmol) dissoute dans un mélange éther-NEt₃ (50 ml-5 ml). Un précipité blanc de chlorure d'ammonium apparaît immédiatement. La solution est agitée sous azote à température ambiante pendant 3 jours. Après une filtration inverse par canule pour éliminer le chlorure d'ammonium, une filtration sur alumine basique WOELM superactivée (séchée 24 heures à l'étuve 110°C) permet d'éliminer les oxydes ainsi que l'excès de chlorodicyclohexylphosphine. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, la (S)-Cy,Cy-ProNOP est obtenue sous forme d'une poudre blanche (558,5 mg, 87%).

2.2- Synthèse de la (S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(métyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine ((S)-Ph,Ph-ProNOP).

La chlorodiphénylphosphine (1,4 g, 6,3 mmol), préalablement mise en solution dans 10 ml d'éther, est transférée goutte à goutte sous azote sur une solution de (S)-(+)-hydroxyméthyl-2-pyrrolidine (291,0 mg, 2,9 mmol) dissoute dans un mélange éther-NEt₃ (50 ml-5 ml). Un précipité blanc de chlorure d'ammonium apparaît immédiatement. La solution est agitée sous azote à température ambiante pendant 3 jours. Après une filtration inverse par cannule pour éliminer le chlorure d'ammonium, une filtration sur alumine basique WOELM superactivée (séchée 24 heures à l'étuve 80°C) permet d'éliminer les oxydes ainsi que l'excès de chlorodiphénylphosphine. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, la (S)-Ph,Ph-ProNOP est obtenue sous forme d'une pâte blanche (1,2 g, 89%).

2.3- Synthèse de la (S)-(+)-5-oxo-(N-diphénylphosphino)-2-(métyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine ((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP).

La chlorodiphénylphosphine (2,1 g, 9,6 mmol), préalablement mise en solution dans 10 ml de THF, est transférée goutte à goutte sous azote sur une solution de (S)-(+)-hydroxyméthyl-2-pyrrolidinone (0,5 mg, 4,3 mmol) dissoute dans un mélange éther-NEt₃ (50 ml-5 ml). Un précipité blanc de chlorure d'ammonium apparaît immédiatement. La solution est agitée sous azote à température ambiante pendant 24 heures. Après une filtration inverse par cannule pour éliminer le chlorure d'ammonium, une filtration sur alumine basique WOELM superactivée (séchée 24 heures à l'étuve 110°C) permet d'éliminer les oxydes ainsi que l'excès de chlorodiphénylphosphine. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP est obtenue sous forme d'un solide blanc (2,0 g, 86%).

2.4- Synthèse de la (S)-(+)-(N-diéthoxyphosphino)-2-(métyldiéthoxyphosphinoxy)pyrrolidine ((S)-OEt,OEt-ProNOP).

La chlorodiéthoxyphosphine (959 mg, 6,1 mmol), préalablement mise en solution dans 10 ml de THF, est transférée goutte à goutte sous azote sur une solution de (S)-(+)-

hydroxyméthyl-2-pyrrolidine (335,5 mg, 2,9 mmol) dissoute dans un mélange éther-NEt₃ (50 ml-5 ml). Un précipité blanc de chlorure d'ammonium apparaît immédiatement. La solution est agitée sous azote à température ambiante pendant 24 heures. Après une filtration inverse par cannule pour éliminer le chlorure d'ammonium, une filtration sur alumine basique WOELM superactivée (séchée 24 heures à l'étuve 110°C) permet d'éliminer les oxydes ainsi que l'excès de chlorodiéthoxyphosphine. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, la (S)-OEt,OEt-ProNOP est obtenue sous forme d'une pâte translucide (890 mg, 2,6 mmol, 90%).

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) 140,4 (s, P-O), 139,3 (s, P-N).

RMN ¹H (CDCl₃) 3,7 (2 q, ³J_{IH-IH'} = 7,2 Hz, 8H, CH₂ éthoxy), 3,6 (m, O-CHH' pyrrolidine), 3,5 (m, N-CH), 3,3 (m, O-CHH'), 3,1 (m, N-CHH'), 2,8 (m, N-CHH'), 1,8 (m, 2H, N-CH-CHH' + N-CH-CHH'), 1,6 (m, 2H, N-CH₂-CHH' + N-CH₂-CHH'), 1,1 (2 t, ³J_{IH-IH} = 7,2 Hz, CH₃ éthoxy).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃) 64,8 (dd, ²J_{13C-31P} = 3,7 Hz, ³J_{13C-31P} = 7,9 Hz, O-CH₂ pyrrolidine), 58,8 (dd, ²J_{13C-31P} = 14,0 Hz, ³J_{13C-31P} = 17,6 Hz, O-CH₂ éthoxy), 57,7 (dd, ²J_{13C-31P} = 6,7 Hz, ³J_{13C-31P} = 11,7 Hz, O-CH₂), 56,9 (dd, ²J_{13C-31P} = 4,9 Hz, ³J_{13C-31P} = 20,3 Hz, N-CH), 43,6 (d, ²J_{13C-31P} = 5,9 Hz, N-CH₂), 28,8 (s, N-CH-CH₂), 25,0 (s, N-CH₂-CH₂), 16,7 (s, CH₃ éthoxy).

III- COMPLEXES Ru(AMPP)

3.1- LES COMPLEXES CATIONIQUES [RuCl(C₆H₆)(AMPP)]Cl.

3.1.1- Préparation du chlorure de chlorobenzène[(S)-(+)-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), [RuCl(C₆H₆)(S)-Cy,Cy-ProNOP)]Cl.

A une suspension de [RuCl₂(C₆H₆)]_x (103 mg, 0,21 mmol) dans le THF (5 ml), on ajoute la (S)-Cy,Cy-ProNOP (221 mg, 0,45 mmol) en solution dans 5 ml de THF. La solution portée

à une température de 60°C est agitée vigoureusement. Après 2 heures de réaction, le solvant est évaporé et le solide rouge-bordeaux obtenu est séché sous vide pendant 1 heure. Un lavage à l'éther permet d'éliminer l'excès de ligand. Le complexe $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Cy,Cy-ProNOP})$ est obtenu sous forme d'une poudre rouge foncé (Rendement 94%, Pureté spectroscopique > 95%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3) 145,9 (s, P-O), 55,4 (s, P-N).

On dissout alors ce complexe dans l'acétonitrile (10 ml). La solution rouge-bordeaux ainsi obtenue est agitée à température ambiante. Après 18 heures de réaction, la solution a pris une couleur brune. Le solvant est évaporé sous vide offrant le complexe sous la forme d'une poudre orange-brune (Rendement = 81%, Pureté spectroscopique >90%) .

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3) 160,2 (d, P-O), 107,0 (d, P-N) (${}^2\text{J}_{\text{P-P}} = 34 \text{ Hz}$).

3.1.2- Préparation du chlorure de chlorobenzène[(S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthylidiphénylphosphinoxy)pyrrolidine]] ruthénium (II), $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})\text{Cl}]$.

A une suspension de $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_x$ (71 mg, 0,14 mmol) dans le THF (5 ml), on ajoute la (S)-Ph,Ph-ProNOP (186 mg, 0,40 mmol) en solution dans 5 ml de THF. La solution portée à une température de 65°C est agitée sous azote. Après 2 heures de réaction, le solvant est évaporé et le solide rouge-bordeaux obtenu est séché sous vide pendant 1 heure. Un lavage à l'éther permet d'éliminer l'excès de ligand. Le complexe $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})$ est obtenu sous forme d'une poudre orange (Rendement = 94%, Pureté spectroscopique > 85%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3) 115,6 (s large, monohapto (P-O libre)), 109,8 (s, monohapto (P-O coordiné)), 67,5 (s, monohapto (P-N coordiné)), 47,7 (s, monohapto (P-N libre)).

On dissout alors ce complexe dans l'isopropanol (10 ml). La solution orange ainsi obtenue est agitée à température ambiante. Après 18 heures de réaction, la solution a pris une

couleur jaune. Le solvant est évaporé et le complexe est séché sous vide poussé. On obtient une poudre de couleur jaune-orange (Rendement = 81%, Pureté spectroscopique >85%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 133,6 (d, P-O) / 75,6 (d, P-N) (²J_{P-P} = 75,5 Hz, majo.); 155,5 (d, P-O) / 84,5 (d, P-N) (²J_{P-P} = 74,7 Hz, mino.) 106, 5 (s, P-O sous-produit), 22,7 (s, oxyde), -14,6 (s, oxyde). Rapport diastéréoisomérique = 90/10.

RMN¹³C{¹H} (CDCl₃) 140 - 125 (CH phényles), 98,6 (s, CH benzène), 71,1 (s, O-CH₂), 57,1 (s, N-CH), 51,0 (s, N-CH₂), 29,7 (s, N-CH-CH₂), 25,3 (s, N-CH₂-CH₂)

3.1.3- Préparation du chlorure de chlorobenzène[(S)-(+)-5-oxo-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), [RuCl(C₆H₆)((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)]Cl.

A une suspension de [RuCl₂(C₆H₆)]_x (79 mg, 0,16 mmol) dans le THF (5 ml), on ajoute la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP (38 mg, 0,08 mmol) en solution dans 5 ml de THF. La solution est agitée sous azote à 60°C. Après 16 heures de réaction, le solvant est évaporé et le solide orange foncé est séché sous vide pendant 1 heure. Un lavage dans l'éther permet d'éliminer l'excès de ligand. (Rendement = 86%, pureté spectroscopique > 60%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 148,4 (d, P-O) / 103,5 (d, P-N) (²J_{P-P} = 51,0 Hz), 110,5 (s), 101,4 (s), 31,6 (d, oxyde), 23,0 (s, oxyde), 5,6 (d, oxyde).

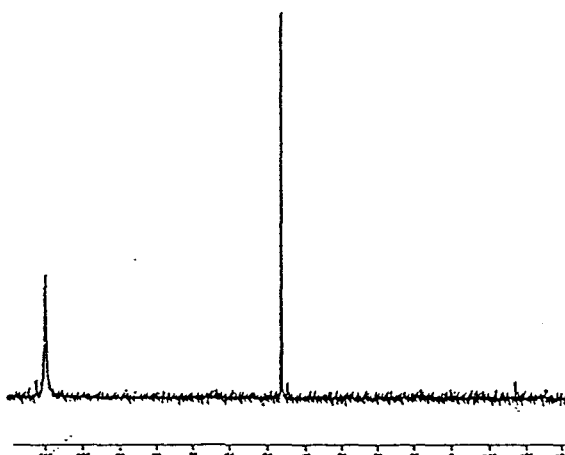
3.1.4- Préparation de l'iodure de iodo(*p*-cymène)[(S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), [RuI(*p*-cymène)((S)-Ph,Ph-ProNOP)]I.

A une suspension de [RuI₂(*p*-cymène)]₂ (157,0 mg, 0,16 mmol) dans le THF (5 ml), on ajoute la (S)-Ph,Ph-ProNOP (166,2 mg, 0,35 mmol) en solution dans 5 ml de THF. La

solution portée à une température de 65°C est agitée sous azote. Après 2 heures de réaction, le solvant est évaporé et le solide bordeaux obtenu est séché sous vide pendant 1 heure. Un lavage à l'éther permet d'éliminer l'excès de ligand.

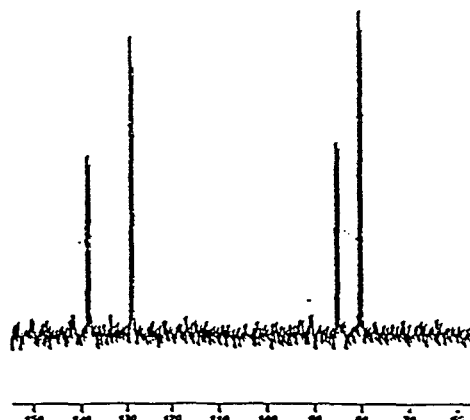
Le complexe $\text{RuI}_2(p\text{-cymène})((S)\text{-Ph}_2\text{Ph-ProNOP})$ est obtenu sous forme d'une poudre bordeaux (Rendement = 97%, pureté spectroscopique > 95%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (THF) 113,2 (s large, monohapto (P-O libre)), 48,2 (s, monohapto (P-O coordiné)).



On dissout alors ce complexe dans l'isopropanol (10 ml). La solution bordeaux ainsi obtenue est agitée à température ambiante. Après 18 heures de réaction, le solvant est évaporé et le complexe est séché sous vide poussé. On obtient une poudre de couleur bordeaux (Rendement = 84%, pureté spectroscopique >85%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CH_3CN) 138,3 (d, P-O) / 84,9 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 64,6$ Hz, mino.), 128,7 (d, P-O) / 79,9 (d, P-N) ($^2J_{\text{P-P}} = 67,1$ Hz, majo.).
Rapport diastéréoisomérique = 40/60.



3.2- LES COMPLEXES Ru(AMPP)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂.

3.2.1- Préparation du di(1-3- η -(2-méthylallyl))[(S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂.

Le précurseur Ru(COD)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂ (237 mg, 0,7 mmol) est dissout dans 5 ml d'hexane. La solution obtenue est transférée sous azote sur la (S)-Ph,Ph-ProNOP (365 mg, 0,8 mmol). La solution est agitée sous azote à 60°C. Une poudre jaune apparaît en suspension. Après 5 heures de réaction, le solide est décanté. Le surnageant est éliminé par filtration inverse par cannule. Deux lavages successifs à l'hexane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune claire pulvérulante (Rendement = 83%, Pureté spectroscopique > 98%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 150,8 (d, P-O) - 104,4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 37,7 Hz); 133,6 (d, P-O) / 90,4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 31,0 Hz). Rapport diastéréoisomérique = 50/50.

MS m/e 681 (M⁺, C₃₇H₄₃NOP₂, 25%), 626 (M⁺ - C₄H₇, 15%), 570 (M⁺ - 2 C₄H₇, 100%).

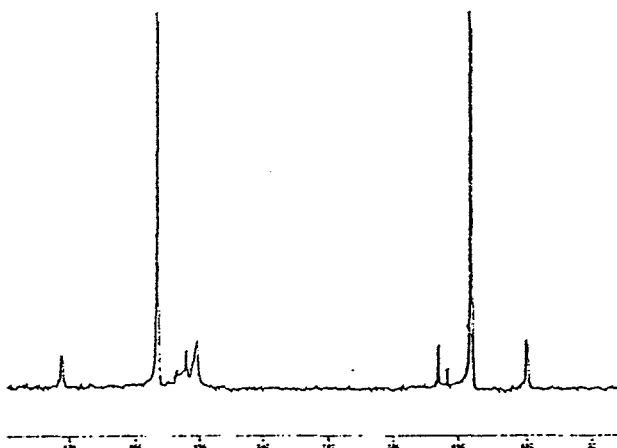
Analyse élémentaire Calculé pour C₃₇H₄₃NOP₂ : C, 65,27 ; H, 6,36 ; N, 2,06. Trouvé : C, 63,87 ; H, 6,31 ; N, 2,06.

3.2.2- Préparation du di(1-3- η -(2-méthylallyl))[(S)-(+)-5-oxo-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphényl phosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂.

Le précurseur Ru(COD)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂ (305 mg, 0,95 mmol) est dissout dans 5 ml d'hexane. La solution obtenue est transférée sous azote sur la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP (508 mg, 1,05 mmol). La solution est agitée sous azote à 60°C. Une poudre jaune apparaît en suspension. Après 5 heures de réaction, le solide est décanté. Le surnageant est éliminé par filtration inverse par cannule. Deux lavages successifs à l'hexane suivi d'un séchage sous vide

poussé permettent d'isoler une poudre jaune clair pulvérulante (Rendement = 81%, Pureté spectroscopique > 90%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 161,2 (d, P-O) / 113,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 35,8 Hz, majo.); 173,7 (d, P-O) / 103,4 (d, P-N) (²J_{P-P} = 30,0 Hz, mino.), 36,2 (d, oxyde), 30 (s, oxyde), -22,3 (d, oxyde) . Rapport diastéréoisomérique = 90/10.



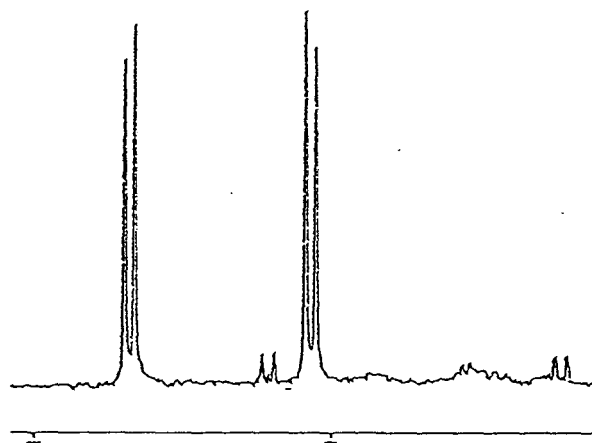
RMN¹³C (CDCl₃) 178,2 (s, C=O, maj), 177,3 (s, C=O, min), 142 - 125 (m, CH phényles), 101,6 / 98,3 / 97,7 / 95,2 (s, C tertiaires méthylallyles), 70,1 (s, O-CH₂), 67,6 (s, O-CH₂), 61,2 (s, N-CH), 58,3 (s, N-CH), 52,0 (d, ²J_{13C-31P} = 45,5 Hz, N-CH₂), 47,4 (d, ²J_{13C-31P} = 43,7 Hz, N-CH₂), 46 - 38 (s, CH₂ méthylallyles), 33,5 (s, N-CH-CH₂), 31,3 (s, N-CH-CH₂), 26,1 / 25,8 / 25,6 / 25,4 (s, CH₃ méthylallyles), 24,4 (s, N-CH₂-CH₂), 22,5 (s, N-CH₂-CH₂).

MS m/e 695 (M⁺, C₃₇H₄₁NO₂P₂, 25%), 640 (M⁺ - C₄H₇, 15%), 584 (M⁺ - 2 C₄H₇, 100%).

3.2.3- Préparation du di(1-3-η-(2-méthylallyl))[(S)-(+)-(N-diéthoxyphosphino)-2-(méthyldiéthoxyphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-OEt,OEt-ProNOP)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂.

Le précurseur Ru(COD)(H₂C=C(CH₃)CH₂)₂ (96,0 mg, 0,3 mmol) est dissout dans 5 ml d'hexane puis est transféré sous azote sur la (S)-OEt,OEt-ProNOP (113 mg, 0,33 mmol). La solution est agitée sous azote à 60°C. Aucune précipitation n'est observée. Après 5 heures de réaction, une filtration inverse par cannule permet d'éliminer les particules solides. Le solvant est évaporé. Un séchage sous vide poussé permet d'isoler une poudre jaune clair (Rendement = 86%, Pureté spectroscopique > 95%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 176,9 (d, P-O) / 171,1 (d, P-N) (²J_{P-P} = 41,3 Hz, majo.); 173,1 (d, P-O) / 162,2 (d, P-N) (²J_{P-P} = 48,7 Hz, mino.).
Rapport diastéréoisomérique = 95/05.



3.3- LES COMPLEXES Ru(AMPP)(OCOCH₃)₂.

3.3.1- Préparation du di(1-3- η -acétato)[(S)-(+)-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(OCOCH₃)₂.

Le précurseur Ru(COD)(OCOCH₃)₂ (67 mg, 0,20 mmol) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane puis est transféré sous azote sur la (S)-Cy,Cy-ProNOP (106 mg, 0,21 mmol). La solution est agitée sous azote à température ambiante. Après 18 heures de réaction, le solvant est évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre verte foncé (Rendement = 82%, Pureté spectroscopique > 85%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 189,9 (d, P-O) / 152,7 (d, P-N) (²J_{P-P} = 40,0 Hz, majo.), 181,6 (d, P-O) / 161,2 (d, P-N) (²J_{P-P} = 42 Hz, mino.).

3.3.2- Préparation du di(1-3- η -acétato)[(S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(OCOCH₃)₂.

Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-ProNOP)(2-méthylallyl)₂ (234 mg, 0,34 mmol) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane. La solution est agitée sous azote à température ambiante. L'acide acétique (44 μ l, 0,75 mmol) est alors ajouté à l'aide d'une seringue dans la solution.

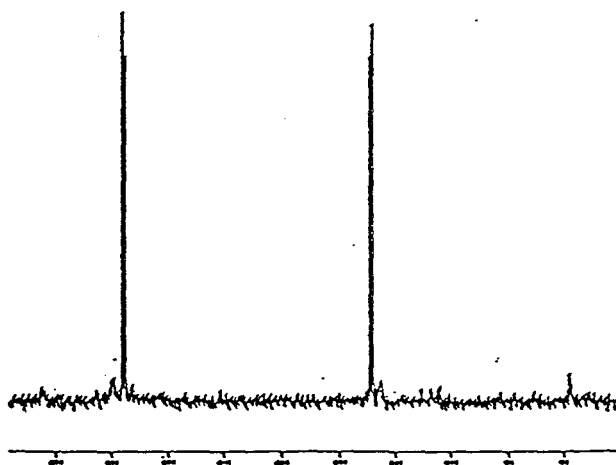
Le mélange réactionnel est porté à reflux. Après 40 minutes de réaction, le solvant est évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune vif (Rendement = 84%, Pureté spectroscopique > 95%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 168,4 (d, P-O) / 163,8 (d, P-N) (²J_{P-P} = 45,4 Hz, majo.); 129,3 (d, P-O) / 127,6 (d, P-N) (²J_{P-P} = 44,5 Hz, mino.). Rapport diastéréoisomérique = 75/25.

3.3.3- Préparation du di(1-3- η -acétato)[(S)-(+)-5-oxo-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCH₃)₂.

Le précurseur Ru(COD)(OCOCH₃)₂ (148 mg, 0,45 mmol) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane puis est transféré sous azote sur la (S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP (241,2 mg, 0,50 mmol). La solution est agitée sous azote à température ambiante. Après 18 heures de réaction, le solvant est évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune-verte (Rendement = 82%, Pureté spectroscopique > 85%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 157,7 (d, P-O) / 114,3 (d, P-N) (²J_{P-P} = 40,0 Hz), 38,2 (d, oxyde), 20,5 (s, oxyde), -21,8 (d, oxyde).



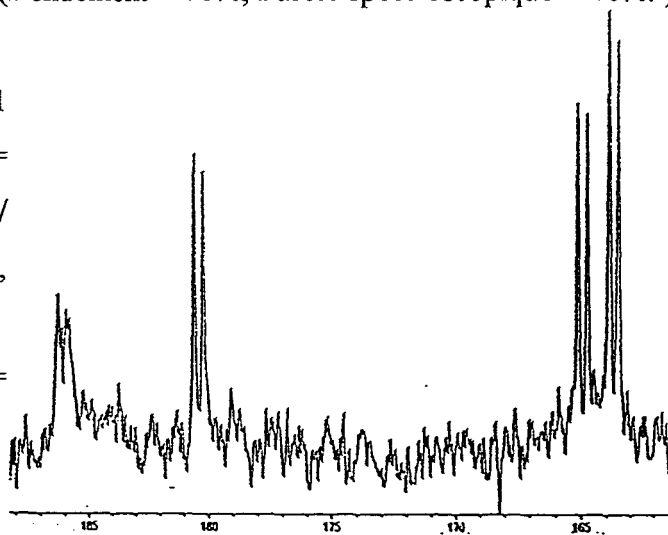
3.4- LES COMPLEXES Ru(AMPP)((OCOCF₃)₂)

3.4.1- Préparation du di(1-3- η -trifluoroacétato)[(S)-(+)-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Cy,Cy-ProNOP)(OCOCF₃)₂.

Le précurseur $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{OCOCF}_3)_2]_2$ (13,7 mg, 0,016mmol) est dissout dans 5 ml d'un mélange éther-THF (3-1), puis est transféré sous azote sur la (S)-Cy,Cy-ProNOP (17,1mg, 0,035mmol). La solution est agitée sous azote à 40°C. Après 18 heures de réaction, le solvant est évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune vif (Rendement = 76%, Pureté spectroscopique > 80%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (éther-THF) 186,1 (d, P-O) / 164,9 (d, P-N) ($^2\text{J}_{\text{P-P}} = 43,0$ Hz, majo.); 180,4 (d, P-O) / 163,6 (d, P-N) ($^2\text{J}_{\text{P-P}} = 46,6$ Hz, mino.).

Rapport diastéréoisomérique = 40/60.



3.4.2- Préparation du di(1-3- η -trifluoroacétato)[(S)-(+)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(\text{OCOCF}_3)_2$.

Le complexe $\text{Ru}((\text{S})\text{-Ph,Ph-ProNOP})(2\text{-méthylallyl})_2$ (213 mg, 0,62 mmol) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane. Le tube de Schlenk est placé dans l'azote liquide et la solution est agitée. Lorsque le dichlorométhane commence à cristalliser ($T = -97^\circ\text{C}$), l'acide trifluoroacétique (50 μl , 0,65 mmol) est ajouté à l'aide d'une seringue dans la solution. La couleur du mélange passe immédiatement du jaune clair au jaune vif. Après quelques secondes d'agitation à -100°C , le tube de Schlenk est sorti de l'azote liquide. Le solvant est alors évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune vif (Rendement = 83%, Pureté spectroscopique > 95%).

$\text{RMN}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) 151,9 (d, P-O) / 105,4 (d, P-N) ($^2\text{J}_{\text{P-P}} = 56,7$ Hz), 149,5 (d, P-O) / 103,5 (d, P-N) ($^2\text{J}_{\text{P-P}} = 59,8$ Hz), 148,3 (d, P-O) / 102,5 (d, P-N) ($^2\text{J}_{\text{P-P}} = 55,6$ Hz). Rapport diastéréoisomérique = 1 - 1 - 3 (respectivement)

3.4.2- Préparation du di(1-3- η -trifluoroacétato)[(S)-(+)-5-oxo-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)pyrrolidine] ruthénium (II), Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(OCOCF₃)₂.

Le complexe Ru((S)-Ph,Ph-5-oxoProNOP)(2-méthylallyl)₂ (334 mg, 0,48 mmol) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane. Le tube de Schlenk est placé dans l'azote liquide et la solution est agitée. Lorsque le dichlorométhane commence à cristalliser (T = -97°C), l'acide trifluoroacétique (80 μ l, 1,0 mmol) est ajouté à l'aide d'une seringue dans la solution. La couleur du mélange évolue immédiatement du jaune clair au jaune vif. Après quelques secondes d'agitation à -100°C, le tube de Schlenk est sorti de l'azote liquide. Le solvant est alors évaporé. Deux lavages successifs au pentane suivis d'un séchage sous vide poussé permettent d'isoler une poudre jaune vif (Rendement = 92%, Pureté spectroscopique > 90%).

RMN³¹P{¹H} (CDCl₃) 151,7 (d, P-O) / 112,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 56,5 Hz), 151,3 (d, P-O) / 111,2 (d, P-N) (²J_{P-P} = 51,0 Hz), 150,5 (d, P-O) / 107,0 (d, P-N) (²J_{P-P} = 54,0 Hz), 150,3 (d, P-O) / 107,9 (d, P-N) (²J_{P-P} = 54,7 Hz), 148,1 (d, P-O) / 111,8 (d, P-N) (²J_{P-P} = 57,3 Hz), 147,2 (d, P-O) / 110,5 (d, P-N) (²J_{P-P} = 57,2 Hz).

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Borman, S.,
Chem. Eng. News, **1990**, 9, 9.
- 2- Polastro, E.,
Informations Chimie, **1990**, 322, 222.
- 3- Enders, D.,
(a) *Chemica scripta*, **1985**, 25, 139.
(b) *ChemTech*, **1981**, 504.
- 4- (a) Kilbanov, A. M.,
Acc. Chem. Res., **1990**, 23, 114.
(b) Jones, J. B.,
Tetrahedron, **1986**, 42, 3351.
(c) Jones, J. B.,
Pure Appl. Chem., **1992**, 64, 1055.
- 5- (a) Morrison, J. D.,
Chem.Rev, **1992**, 92, 739.
(b) Apsimon, W. P.; Collier, T. L.,
Tetrahedron, **1986**, 42, 5157.
(c) Blaser, H.-V.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, 2, 843.
(d) Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C.,
Tetrahedron, **1989**, 45, 6901.
- 6- (a) Wenzel, T. J.; Morin, C. A.; Brechting, A.A.,
J. Org. Chem., **1992**, 57, 3594.
(b) Pirke, W.H.; Welch, C. J.; Lamm, B.,
J. Org. Chem., **1992**, 57, 3854.
- 7- Roy, A. J.; Sharpless, K. B.,
dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I.;
Ed., **1993**, 103-158.
- 8- Noyori, R.,
Science, **1990**, 248, 1194.
- 9- Knowles, W. S.,
Acc. Chem. Res., **1983**, 16, 106.
- 10- Brunner, H.,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1992**, 31, 1183.
- 11- Noyori, R.,
ChemTech, **1992**, 360.
- 12- Kotha, S.,
Tetrahedron, **1994**, 50, 3639.
- 13- (a) Collet, A.; Brienne, M.-J.; Jacques,
J. Chem. Rew., **1980**, 80, 215.
(b) Wilen, S. H.; Collet, A.; Jacques, J.,
Tetrahedron, **1977**, 33, 2725.
- 14- Reinhold, D. F.; Firestone, R. A.;
Gaines, W.A.; Chemerda, J. M.; Slettinger, M.,
J. Org. Chem., **1968**, 33, 1209.
- 15- Zaugg, H. E.,
J. Am. Chem. Soc., **1977**, 77, 2910.
- 16- Amiard, G.,
Experientia, **1959**, 15, 1.
- 17- Sheldon, R.,
Chem. Ind., **1990**, 212.
- 18- (a) Kagan, H. B.; Fiaud, J. C.,
Topics in Stereochemistry, **1988**, 18, 249.
(b) Brown, J. M.,
Chem. Brit., **1988**, 612.
- 19- (a) Oppolzer, W.,
Tetrahedron, **1987**, 43, 43.
(b) Money, T.,
Natural Products, Reports, **1985**, 253.
(c) Metha, G.,

- Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1263.
- (d) Mori, K.,
Tetrahedron, **1989**, *45*, 3233.
- (e) Nestler, H. J.,
Br. Patent, **1980**, 2 042 503.
- 20- Goodhue, C. T., Rosazza, J. P., Peruzzotti, G. P.,
dans *Industrial Microbiology and Biotechnology*, Eds., Demain, A. L.; Solomon, N. A. American Society for Microbiology, Washington, D. C., **1986**, 97-121.
- 21- Evans, D. A.; Gage, J. R.
Org. Synth., **1989**, *68*, 83.
- 22- Partridge, J. J.; Chadha, K.; Usdkovic, M. R.
Org. Synth. Coll., **1990**, *7*, 339.
- 23- Seyden-Penne, J.,
Synthèse et catalyse asymétriques, Savoirs Actuels, InterEditions/ CNRS Editions, **1994**, 1-35.
- 24- Curtin, D. Y.,
Record Chem. Progr, **1954**, *15*, 111.
- 25- Eliel, E. L.,
Stereochemistry of Carbon Compounds, Mc Graw Hill, New York, **1962**.
- 26- Iguti, M.,
J. Chem. Soc. Jap., **1939**, *60*, 1787.
- 27- Halpern, J.,
Inorg. Chim. Acta, **1981**, *50*, 11.
- 28- Henrici-Olive, G.,
Advan. Polym. Sci., **1969**, *6*, 421.
- 29- (a) Kagan, H. B.,
dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, (G. Wilkinson & F.G.A. Stone, eds.), Pergamon, Oxford, **1982**, *8*, 463-498.
(b) Pino, P.; Consiglio, G.,
Pure Appl. Chem., **1983**, *55*, 1781.
(c) Brunner, H.,
J. Organomet. Chem., **1986**, *300*, 39.
- 30- Lipkin, D.; Steward, T.D.,
J. Am. Chem. Soc., **1939**, *61*, 3295.
- 31- Izumi, Y.,
Adv. Cat., **1983**, *32*, 215.
- 32- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1968**, 1445.
- 33- Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H.,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1968**, *7*, 942.
- 34- Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, J.,
J. Chem. Soc. A, **1966**, 1711.
- 35- Dang, T. P.; Kagan, H. B.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1971**, 481.
- 36- Dumont, W.; Poulin, J. -C.; Dang, T. P.; Kagan, H. B.,
J. Am. Chem. Soc., **1973**, *95*, 8295.
- 37- Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J.,
J. Am. Chem. Soc., **1977**, *99*, 5946.
- 38- Kagan, H. B.; Dang, T.-P.,
J. Am. Chem. Soc., **1972**, *94*, 6429.
- 39- Fryzuk, M. D.; Bosnich, B.,

- J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6262.
- 40- Fryzuk, M. D.; Bosnich, B.,
J. Am. Chem. Soc., **1978**, *100*, 5491.
- 41- Brunner, H.; Pieronczyk, W; Schönhammer, B.; Streng, K.; Bernal, I.; Korp, J.,
Chem. Ber. **1981**, *114*, 1137.
- 42- McNeil, P. A.; Roberts, N. K.; Bosnich, B.,
J. Am. Chem. Soc., **1981**, *103*, 2280.
- 43- Achiwa, K.,
J. Am. Chem. Soc., **1976**, *98*, 8265.
- 44- Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R.,
J. Am. Chem. Soc., **1980**, *102*, 7932.
- 45- Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Prescher, G.,
Chem. Ber., **1986**, *119*, 3326.
- 46- Hayashi, T.; Konishi, M.; Fukushima, M.; Mise, T.; Kagotani, M.; Tajika, M.; Kumada, M.,
J. Am. Chem. Soc., **1982**, *104*, 180.
- 47- (a) Schmid, R.; Cereghetti, M.; Heiser, B.; Schönholzer, P.; Hansen, H.-J.,
Helv. Chim. Acta, **1988**, *71*, 897.
(b) Miyashita, A.; Karino, H.; Shimamura, J.-I.; Chiba, T.; Nagano, K.; Nohira, H.; Takaya, H.,
Chem. Lett., **1989**, 1849.
- 48- (a) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L.,
Organometallics, **1990**, *9*, 2653.
(b) Burk, M. J.,
J. Am. Chem. Soc., **1991**, *113*, 8518.
- 49- Halpern, J.,
« *Asymmetric Catalytic Hydrogenation : Mechanism and Origin of Enantioselection* » dans J. D. Morrison, ed., *Asymmetric Synthesis*, **1985**, Vol. 5, Chap.2, Academic Press, New York.
- 50- (a) Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J.,
J. Am. Chem. Soc., **1980**, *102*, 5952.
(b) Halpern, J.
Inorg. Chim. Acta., **1981**, *50*, 11.
(c) Halpern, J.,
Acc. Chem. Res., **1982**, *15*, 332.
(d) Halpern, J.,
Pure Appl. Chem., **1983**, *55*, 99.
(e) Landis, C. R.; Halpern, J.,
J. Am. Chem. Soc., **1987**, *109*, 1746.
- 51- (a) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.,
Tetrahedron Lett., **1987**, 1877.
(b) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1978**, 321.
(c) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1980**, 344.
(d) Brown, J. M.; Murrer, B.A.,
Tetrahedron Lett., **1980**, *21*, 581.
(e) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.,
J. Am. Chem. Soc., **1980**, *102*, 3040.
(f) Brown, J. M.; Murrer, B.A.,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, **1982**, 489.
(g) Brown, J. M.; Parker, D.,
Organometallics, **1982**, *1*, 950;
(h) Brown, J. M.; Chaloner, P. A.; Morris, G. A.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1983**, 664.
(i) Brown, J. M.; Maddox, P. J.
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1987**, 1276.
- 52- Koenig, K. E.

- « *The Applicability of Asymmetric Homogeneous Catalytic Hydrogenation*, » dans *J. D. Morrison, ed., Asymmetric Synthesis, 1985, Vol. 5, Chap. 3, Academic Press, New York.*
- 53- (a) Hayashi, T.; Katsumara, A.; Konishi, M.; Kumada, M.,
Tetrahedron Lett., **1979**, 425.
(b) Hayashi, T.; Mise, T.; Kumada, M.,
Tetrahedron Lett., **1976**, 4351.
- 54- Takahashi, H.; Sakuraba, S.; Takeda, H.; Achiwa, K.,
J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112, 5876.
- 55- Takeda, H.; Hosokawa, S.; Abutarani, M.; Achiwa, K.,
Synlett, **1991**, 193.
- 56- Sakuraba, S., Achiwa, K.,
Synlett, **1991**, 689.
- 57- Takeda, H.; Tachinami, T.; Aburatani, M.; TakaHashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K.,
Tetrahedron Lett., **1989**, 363.
- 58- Takeda, H.; Tachinami, T.; Aburatani, M.; TakaHashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K.,
Tetrahedron Lett., **1989**, 367.
- 59- Achiwa, K.; Kogure, T.; Ojima, I.,
Tetrahedron Lett., **1977**, 4431.
- 60- Ojima, I.; Kogure, T.; Terasaki, T.; Achiwa, K.,
J. Org. Chem., **1978**, 43, 3444.
- 61- Takahashi, H.; Hattori, M.; Chiba, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K.,
Tetrahedron Lett., **1986**, 27, 4477.
- 62- Morimoto, T.; Takahashi, H.; Fujii, K.; Chiba, M.; Achiwa, K.,
Chem. Lett., **1986**, 2061.
- 63- TakaHashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K.,
Chem. Lett., **1987**, 855.
- 64- Hatat, C.; Karim, A.; Kokel, N.; Mortreux, A.,
Tetrahedron Lett., **1988**, 3675.
- 65- Hatat, C.; Kokel, N.; Mortreux, A.; Petit, F.,
Tetrahedron Lett., **1990**, 29, 4139.
- 66- Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B.; Szalontai, G.; Parkanyi, L.; Fülöp, V.,
J. Organomet. Chem., **1989**, 370, 263.
- 67- Kang, G. -J.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R.; Kutney, J. P.,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1988**, 1466.
- 68- Becalski, A. G.; Cullen, W. R.; Fryzuk, M. D.; James, B. R.; Kang, G. -J.; Rettig, S. J.,
Inorg. Chem., **1991**, 30, 5002.
- 69- Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D.,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., **1991**, 1684.
- 70- Willoughby, C. A., Buchwald, S. L.,
J. Am. Chem. Soc., **1992**, 114, 7562.
- 71- Spindler, F; Pugin, B; Blaser, H.-U.,
Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **1990**, 29, 558.
- 72- Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A.,
J. Am. Chem. Soc., **1990**, 112, 9400.

- 73- (a) Halpern, J.; Harrod, J. F.; James, B. R.,
J. Am. Chem. Soc., **1961**, *83*, 753.
(b) Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.;
Wilkinson, G.,
Nature, **1965**, *208*, 1203.
- 74- (a) James, B. R.; Wang, D. K. W.; Voigt, R.
F.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975**, 574.
(b) James, B. R.; McMillan, R. S.; Morris, R.
H.; Wang, D. K. W.,
Adv. Chem. Ser., **1978**, *167*, 122.
(c) Ball, R. G.; James, B. R.; Trotter, J.; Wang,
D. K. W.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1979**, 460.
- 75- Botteghi, C.; Gladiali, S.; Bianchi, M.;
Matteoli, U.; Frediani, P.; Vergamini, P. G.;
Benedetti, E.,
J. Organomet. Chem., **1977**, *140*, 221.
- 76- Matteoli, U.; Menchi, G.; Frediani, P.;
Bianchi, M.; Piacenti, F.,
J. Organomet. Chem., **1985**, *285*, 281.
- 77- Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.;
Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, 922.
- 78- Noyori, R.; Otha, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.;
Ohta, T.; Takaya, H.,
J. Am. Chem. Soc., **1986**, *108*, 7117.
- 79- Otha, T.; Takaya, H.; Noyori, R.,
Inorg. Chem., **1988**, *27*, 566.
- 80- Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo,
N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. J.; Otha,
T.; Takaya, H.; Noyori, R.,
J. Am. Chem. Soc., **1988**, *110*, 629.
- 81- Mashima, K.; Kusano, K.; Otha, T.; Noyori,
R.; Takaya, H.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1989**, 1208.
- 82- Genêt, J. -P.; Mallart, S.; Pinel, C.; Juge, S.;
Laffitte, J. A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 43.
- 83- Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 51.
- 84- (a) Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Rose, M.;
Wienand, A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 47.
(b) Brown, J. M.; Brunner, H.; Leitner, W.;
Rose, M.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 331.
- 85- Manimaran, K.; Wu, T.-C.; Klobucar, W. D.;
Kolich, C. H.; Stahly, G. P.; Fronczek, F. R.;
Watkins, S. E.,
Organometallics, **1993**, *12*, 1467.
- 86- Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Noyori, R.; Takaya,
H.,
Tetrahedron Lett., **1987**, *28*, 4829.
- 87- Lubell, W. D.; Kitamura, M.; Noyori, R.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 543.
- 88- Yamamoto, N.; Murata, M.; Morimoto, T.;
Achiwa, K.,
Chem. Pharm. Bull, **1991**, *39*, 1085.
- 89- Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.;
Noyori, R.,
J. Org. Chem., **1987**, *52*, 3174.

- 90- Zhang, X.; Uemura, T.; Matsumara, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H.,
Synlett, **94**, 501.
- 91- (a) Saburi, M.; Takeuchi, H.; Ogasawara, M.; Tsukahara, T.; Ishii, Y.; Ikariya, T.; Takahashi, T.; Uchida, Y.,
J. Organomet. Chem., **1992**, *428*, 133-147.
(b) Shao, L.; Takeuchi, H.; Ikemoto, M.; Kawai, T.; Ogasawara, M.; Takeuchi, H.; Kawano, H.; Saburi, M.,
J. Organomet. Chem., **1992**, *428*, 155.
- 92- Saburi, M.; Shao, L.; Sakurai, T.; Uchida, Y.,
Tetrahedron Lett., **1992**, *33*, 7877.
- 93- Genêt, J. P.; Pinel, C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Mallart, S.; Pfister, X.; Bischoff, L.; Cano De Andrade, M. C.; Darses, S.; Galopin, C.; Laffitte, J. A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1994**, *5*, 675.
- 94- Kawano, H.; Ishii, Y.; Ikariya, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H.,
Tetrahedron Lett., **1987**, *28*, 1905.
- 95- Genêt, J. -P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Cailhol, N.; Laffitte, J. A.,
Tetrahedron Lett., **1992**, *33*, 5343.
- 96- (a) Ashby, M.; Halpern, J.
J. Am. Chem. Soc., **1991**, *113*, 589;
(b) Ashby, M.; Khan, M. A.; Halpern, J.
Organometallics, **1991**, *10*, 2011.
- 97- Otha, T.; Takaya, H.; Noyori, R.,
Tetrahedron Lett., **1990**, *31*, 7189.
- 98- Bakos, J.; Karaivanov, R.; Laghmari, M.; Sinou, D.,
Organometallics, **1994**, *13*, 2951.
- 99- Inoue, S.-I.; Osada, M.; Koyano, K.; Takaya, H.; Noyori, R.
Chem. Lett., **1985**, 1007.
- 100- Takaya, H.; Otha, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R.,
J. Am. Chem. Soc., **1987**, *109*, 1596, 4129.
- 101- Imperiali, B.; Zimmerman, J. W.
Tetrahedron Lett., **1988**, *29*, 5343.
- 102- Kitamura, M.; Nagai, K.; Hsiao, Y.; Noyori, R.
Tetrahedron Lett., **1990**, *31*, 549.
- 103- Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, Y.; Noyori, R.,
Tetrahedron Lett., **1991**, *32*, 4163.
- 104- Cesarotti, E.; Antognazza, P.; Pallavicini, M.; Villa, L.,
Helv Chim Acta, **1993**, *76*, 2344.
- 105- Cesarotti, E.; Mauri, A.; Pallavicini, M.; Villa, L.,
Tetrahedron Lett., **1991**, *32*, 4381.
- 106- Genêt, J. -P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1991**, *2*, 555.
- 107- Taber, D. F.; Silverberg, L. J.,
Tetrahedron Lett., **1991**, *32*, 4227.
- 108- Hoke, J. B.; Hollis, L. S.; Stern, E. W.,
J. Organomet. Chem., **1993**, *455*, 193.

- 109- King, S. A.; Thompson, A. S.; King, A. O.; Verhoeven, T. R.,
J. Org. Chem., **1992**, *57*, 6689.
- 110- Shao, L.; Seki, T.; Kawano, H.; Saburi, M.,
Tetrahedron Lett., **1991**, *32*, 7699.
- 111- Shao, L.; Kawano, H.; Saburi, M.; Uchida, Y.,
Tetrahedron, **1993**, *49*, 1997.
- 112- Kawano, H.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Uchida, Y.
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1988**, 87.
- 113- Cesarotti, E.; Antognazza, P.; Mauri, A.; Pallavicini, M.; Villa, L.,
Helv. Chim. Acta, **1992**, *75*, 2563
- 114- Mashima, K.; Hino, T.; Takaya, H.,
J. Chem. Soc., Dalton Trans., **1992**, 2099.
- 115- Murata, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K.
Synlett, **1991**, 827.
- 116- Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Takaya, H.; Noyori, R.,
Tetrahedron Lett., **1988**, *29*, 1555.
- 117- Nishi, T.; Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R.,
Tetrahedron Lett., **1992**, *32*, 4381.
- 118- Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H.,
Tetrahedron Lett., **1993**, *34*, 2351.
- 119- Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhelm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H.,
J. Am. Chem. Soc. **1989**, *111*, 9134.
- 120- Le Maux, P.; Massoneau, V.; Simonneaux, G.,
Tetrahedron, **1988**, *44*, 1409.
- 121- Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Kuwabara, T.; Saito, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.,
J. Am. Chem. Soc., **1990**, *112*, 7820.
- 122- Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, J. D.
Chem. Rev., **1973**, *73*, 21.
- 123- Dobson, G. R.; Smith, L. A.
Inorg. Chem., **1970**, *9*, 1001.
- 124- Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G.,
Bull. Soc. Chim. France, **1987**, *4*, 631.
- 125- Mutez, S.; Mortreux, A.; Petit, F.,
Tetrahedron Lett., **1988**, *29*, 1911.
- 126- Pottier, Y.; Mortreux, A.; Petit, F.,
J. Organomet. Chem., **1989**, *370*, 333.
- 127- Buono, G.; Peiffer, G.; Mortreux, A.; Petit, F.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1980**, 937.
- 128- Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G.,
J. Org. Chem., **1984**, *49*, 5276.
- 129- Cros, P.; Buono, G.; Peiffer, G.; Denis, D.; Mortreux, A.; Petit, F.,
New J. Chem., **1987**, *11*, 573.
- 130- Buono, G.; Siv, C.; Peiffer, G.; Triantaphylides, C.; Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F.,

- J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1782.
- 131- El Amrani, M. A.; Mortreux, A.; Petit, F.,
Tetrahedron Lett., **1989**, *30*, 6515.
- 132- Denis, P.; Jean, A.; Croisy, J. -F.; Mortreux,
A.; Petit, F.,
J. Am. Chem. Soc., **1990**, *112*, 1292.
- 133- Suisse, I.; Bricout, H.; Mortreux, A.,
Tetrahedron Lett., **1994**, *35*, 413.
- 134- Petit, M.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.;
Peiffer, G.,
New J. Chem, **1983**, *7*, 593.
- 135- Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F.,
J. Organomet. Chem., **1986**, *312*, 375.
- 136- Hatat, C.; Karim, A.; Kokel, N.; Mortreux,
A.; Petit, F.,
Tetrahedron Lett., **1988**, *30*, 3675.
- 137- Hatat, C.,
Thèse, Lille, **1990**.
- 138- Roucoux, A.,
Thèse, Lille, **1992**.
- 139- Roucoux, A.; Agbossou, F.; Mortreux, A.;
Petit, F.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1993**, *4*, 2279.
- 140- Hoffmann-La Roche & Co
- 141- Kokel, N.; Mortreux, A.; Petit, F.,
J. Mol. Catal., **1989**, *57*, L5.
- 142- Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F.,
Tetrahedron Lett., **1986**, *27*, 345.
- 143- Petit, M.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.;
Peiffer, G.,
New. J. Chem, **1983**, *7*, 593.
- 144- Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.;
Peiffer, G.
J Org. Chem., **1984**, *49*, 5274.
- 145- Purko, M.; Nelson, W. O.; Wood, W. A.,
J. Biol. Chem., **1954**, *207*, 51.
- 146- Brown, G. M., Reynolds, J. J.,
Annu. Rev. Biochem., **1963**, *32*, 419.
- 147- (a) Broger, E. A., Crameri, Y., EP 0 158 875,
1985, F. Hoffmann-La Roche AG.
(b) Broger, E. A., Crameri, Y., EP 0 218 970,
1986, F. Hoffmann-La Roche AG.
- 148- Résultats non publiés.
- 149- Winkhaus, G., Singer, H.,
J. Organomet. Chem., **1967**, *7*, 487.
- 150- Zelonka, R. A.; Baird, M. C.,
Can. J. Chem., **1972**, *50*, 3063.
- 151- Gould, R. O., Jones, C. L., Stephenson, T. A.,
Tocher, D. A.,
J. Organomet. Chem., **1984**, *264*, 365.
- 152- Bennett, M. A.; Wilkinson, G.,
Chemistry And Industry, **1959**, *28*, 1516.
- 153- Powell, J.; Shaw, B. L.,
J. Chem. Soc. (A), **1968**, 159.
- 154- Schrock, R.R., Johnson, B. F. G., Lewis, J.,
J. Chem.Soc., Dalton Trans., **1974**, 951.

- 155- Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1993**, *5*, 515.
- 156- Roundhill, D. M.; Joslin, F. L.,
Organometallics, **1992**, *11*, 1749.
- 157- (a) Stanley, K.; Baird, M. C.,
J. Am. Chem. Soc., **1975**, *97*, 6598.
(b) Sloan, T.,
Top. Stereochem., **1981**, *12*, 1.
- 158- Le Bozec, H.; Touchard, D.; Dixneuf, P.,
Adv. Organomet. Chem., **1989**, *29*, 163.
- 159- Börner, A.; Kadyrov, R.; Michalik, M.;
Heller, D.,
J. Organomet. Chem., **1994**, *470*, 237.
- 160- Fogg, D. E.; James, B. R.,
J. Organomet. Chem., **1993**, *462*, C21-C23.
- 161- McCormick, F. B.; Cox, D. D.; Gleason, W.
B.,
Organometallics, **1993**, *12*, 610.
- 162- Kitamura, M.; Togunaga, M.; Ohkuma, T.;
Noyori, R.,
Tetrahedron Lett., **1991**, *32*, 4163.
- 163- Johnson, T. H.; Siegle, A. L.; Chaffin, V. J.
K.,
J. Mol. Catal., **1970**, *9*, 307.
- 164- Genêt, J. P.; Ratovelomanana-Vidal, V.;
Pinel, C.,
Synlett, **1993**, 478.
- 165- Ojima, I.; Kogure, T.; Achiwa, K.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977**, 428.
- 166- Massonneau, V.; Le Maux, P.; Simonneaux,
G.,
J. Organomet. Chem., **1987**, *327*, 269.
- 167- Osakada, M.; Obana, M.; Ikariya, T.; Saburi,
M.; Yoshikawa, S.,
Tetrahedron Lett., **1981**, *22*, 4297.
- 168- Wan, K.-t., Davis, M., E.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1993**, *4*, 2461.
- 169- Achiwa, K.; Chalonnier, P.A.; Parker, D.,
J. Organomet. Chem., **1981**, *218*, 249.
- 170- Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A.,
Tetrahedron : Asymmetry, **1994**, sous presse.
- 171- Genêt, J. P.; Juge, S.; Laffitte, J. A.; Mallart,
S.; Pinel, C., BF 9016413, 1990.
- 172- Finocchiaro, P.; Librando, V.; Maravigna, P.;
Recca, A.,
J. Organomet. Chem., **1977**, *125*, 185.
- 173- Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.,
Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.;
Akutagawa, S.,
J. Am. Chem. Soc., **1987**, *109*, 5856.
- 174- Kawano, H.; Ikariya, T.; Ishii, Y.; Saburi, K.;
Yoshikawa, S.; Uchida, Y.; Kumobayashi, H.,
J. Chem. Soc., Perkin Trans, **1989**, 1571.
- 175- Ohta, T.; Miyake, T.; Takaya, H.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1992**, 1725.
- 176- Ikariya, T.; Ishii, Y.; Kawano, H.; Arai, T.;
Saburi, M.; Yoshikawa, S.; Akutagawa, S.,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, 923.

- 177- Noyori, R.,
dans *Asymmetric Catalysis in Organic
Synthesis*, Wiley Inter-Science.
- 178- King, S. A.; DiMichele, L., *15th Conference
on Catalysis of Organic Reactions*, Phoenix,
Arizona, 1994.
- 179- Soai, K.; Isoda, T.; Hasegawa, H.; Ishizaki,
M.,
Chem. Lett., **1986**, 1897.

