N° d'ordre : 2564

THESE

50376

Présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Corinne PASQUIER

NOUVEAUX LIGANDS AMINOPHOSPHINEPHOSPHINITES ET DIPHOSPHANES A CHIRALITE METALLOCENIQUE. APPLICATION EN HYDROGENATION ENANTIOSELECTIVE DE CETONES ET APPROCHE DU MECANISME PAR MODELISATION MOLECULAIRE.

Soutenue le 01 octobre 1999 devant la commission d'examen

MM. A. MORTREUX G. JAOUEN J. MUZART F. MATHEY Mmes F. AGBOSSOU L. PELINSKI Président Rapporteur Rapporteur Examinateur Examinateur Examinateur





SOMMAIRE

The

INTRODUCTION GENERALE	7
PREMIERE PARTIE. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	
I. LA CATALYSE ASYMETRIQUE	11
I.1. La synthèse asymétrique	11
I.2. La catalyse homogène asymétrique	13
1.3. L'hydrogénation asymétrique	16
I.3.1 Les diphosphines	17
I.3.2 Les diphosphines récemment développées	20
I.3.2.1 Hydrogénation d'oléfines	20
I.3.2.2 Hydrogénation de cétones	23
I.3.3 Les ligands phosphorés mixtes	26
I.3.3.1 Hydrogénation d'oléfines	
I.3.3.2 Hydrogénation d'imines	
I.3.4 Conclusion	
II. Les AMPP	
II.1. Introduction	
II.2. Synthèse des ligands	
II.2.1 Les aryl-AMPP	
II.2.2 Les alkyl-AMPP	
II.2.3 Les aryl, alkyl-AMPP	
II.2.4 Conclusion	34
II.3. AMPP et catalyse énantiosélective	
II.3.1 Hydrosilylation de cétones et d'imines	
II.3.2 Formation de liaison C-C	
II.3.3 Hydrovinylation et cyclodimérisation de diènes conjugués	
II.3.4 Hydroformylation asymétrique	
II.3.5 Hydrogénation d'oléfines	
II.3.6 Hydrogénation de cétones	
II.3.6.1 Hydrogénation au ruthénium	

II.3.6.2 Hydrogénation au rhodium	41
III. Les complexes arènetricarbonylchrome	47
III.1. Introduction	47
III.2. Propriétés des complexes arènetricarbonylchrome	47
III.3. Chiralité métallocénique	48
III.4. Application en synthèse organométallique	50
III.4.1 Activation de la position arylique	50
III.4.2 Activation de la position benzylique	52
III.4.3 Addition stéréosélective de nucléophiles	54
III.5. Utilisation en catalyse	55
III.5.1 Substrat complexé	55
III.5.2 Ligand complexé	58
DEUXIEME PARTIE RESULTATS	62
CHAPITRE I. SYNTHESES DES AMINOALCOOLS	63
I. Introduction	64
II. Les aminoalcools précurseurs des ligands AMPP	64
II.1. Synthèses des tricarbonylchrome-indoline (Cr(CO)3-Indolinol)	67
II.2. Synthèses des tricarbonylchrome-hydroxyméthyltétrahydro-isoquinoléine (Cr(CC	<i>))3-</i>
Quinonol)	69
III. conclusion	71
CHAPITRE II. SYNTHESES DES AMPP	73
I. Introduction	74
II. Synthèse des ligands issus des aminoalcools libres	76
II.1. Les aryl-AMPP	76
II.2. Les alkyl-AMPP	77
III. Synthèse des ligands issus des aminoalcools complexés	80
IV. Etude des ligands par RMN à température variable	83
V. Conclusion	86
CHAPITRE III. HYDROGENATION ASYMETRIQUE	87
I. Introduction.	88
II. Les différents substrats	90
II.1. Précurseurs catalytiques	92
II.2. Conditions opératoires	92

III. Hydrogénation de la cétopantoyllactone.	
III.1. Influence de la structure carbonée du squelette du ligand	93
III.2. Influence du trépied Cr(CO)3	95
III.3. Influence de l'entité X	97
III.4. Influence de la pression	100
III.5. Augmentation du rapport Substrat / Rhodium	101
III.6. Complexes du ruthénium	102
III.7. Pureté optique des ligands issus du (S)-2-(hydroxyméthyl)-azétidine	103
IV. Hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide.	
IV.1. Influence de la structure du squelette carboné	108
IV.2. Influence du ligand X	109
IV.3. Influence de la pression	110
V. Autres substrats	
VI. Comparatif des résultats de cette étude aux résultats antérieurs.	
VII. Conclusion	
CHAPITRE IV. ETUDES MECANISTIQUES	
I. Rappels bibliographiques	
I.1. Introduction	
I.2. Cycle catalytique d'hydrogénation des énamides en présence de catalyseu	ırs rhodiés.
	116
I.3. Hydrogénation de cétones	
II. Nouvelle approche par CALCUL AB INITIO.	
II.1. Introduction	
II.2. Description non mathématique des méthodes et procédures utilisées	128
II.2.1 Résolution de l'équation de Schrödinger	
II.2.2 Bases de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité	130
II.2.3 Approximation de la Densité Locale (LDA)	131
II.2.4 Théorie de l'Approximation du Gradient Généralisé (GGA)	131
II.2.5 Fonctionnelles hybrides	
II.2.6 Ensemble de bases	
II.2.7 Pseudo-potentiels	132
II.2.8 Procédure d'optimisation de géométrie (minimisation)	
II.2.9 Cycle catalytique étudié	134

II.2.10 Les composés modèles13	35
II.2.11 Les intermédiaires du cycle catalytique12	36
II.2.12 Dimère précurseur	36
II.2.13 Espèce catalytique	37
II.2.14 Coordination de la cétone	38
II.2.15 Addition oxydante de H ₂ 14	40
II.2.16 Migration de l'hydrure14	43
II.2.17 Insertion du deuxième hydrure14	45
II.2.18 Cycle catalytique. Conclusion14	46
CONCLUSION GENERALE14	48
PARTIE EXPERIMENTALE15	51
I. TECHNIQUES ET ANALYSES15	52
1.1. Tests catalytiques	52
I.2. Analyses	52
1.3. Gaz et Solvants	53
I.4. Réactifs	54
1.4.1 Synthèse de la chlorodicyclopentylphosphine	54
II. SYNTHESES DES AMINOALCOOLS.	55
II.1. (S)-2-hydroxyméthylindoline15	55
II.2. (S)-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline15	56
II.3. (S)-anti- $Cr(CO)_3$ -2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline et (S)-syn- $Cr(CO)_3$	3-
2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline	57
II.4. (S)-anti-Cr(CO) ₃ -2-(hydroxyméthyl)indoline15	58
II.5. (S)-syn-Cr(CO) ₃ -2-(hydroxyméthyl)indoline15	59
II.6. (S)-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)-isoquinoléine16	50
II.7. (S)-anti–Cr(CO)3-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine et la (S)-sy	n-
$Cr(CO)_3$ -3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro) isoquinoléine	51
III. SYNTHESES DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES	53
III.1. Mode opératoire général16	53
III.2. Ligands issus du 2-(hydroxyméthyl)-indoline16	53
III.3. Ligands issus de l'anti-Cr(CO) ₃ -2-(hydroxyméthyl)-indoline	55
III.4. Ligands issus du syn-Cr(CO) ₃ -2-(hydroxyméthyl)-indoline	58
III.5. Ligands issus du (S)-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine 17	70

ŗ

ANNEXES	98
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 1	85
IV.4. 2-diméthylamino-1-phényléthanol1	83
IV.3. Lactate d'éthyle1	83
IV.2. N-benzylmandélamide1	83
IV.1. Pantoyllactone1	83
IV. Traitement des produits d'hydrogénation1	83
III.10. Ligands issus du (S)-1-pyrrolidine-2-yl-cyclopentanol1	81
III.9. Ligands issus du (R)-propranolol1	78
III.8. Ligands issus du (S)-2-(hydroxyméthyl)-azétidine1	75
isoquinoléine1	74
III.7. Ligands issus du syn-Cr(CO) ₃ -3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)-	
isoquinoléine1	73
III.6. Ligands issus de l'anti -Cr(CO)3-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)-	

Į

5

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

*	indique la chiralité
AMPP	Aminophosphinephosphinite
BOC	Tertiobutyloxycarbonyle
Bz	Benzyl
COD	Cyclooctadiène
coll.	Collaborateur
Conf.	Configuration
Ср	Cyclopentyle
Су	Cyclohexyle
d	doublet
dd	doublet dédoublé
DMSO	Diméthylsulfoxide
ee	excès énantiomérique
Ha	Hartree (627,5095 kcal.mol ⁻¹)
m	multiplet
P ₂	Diphosphine
ppm	partie par million
q	quadruplet
qt	quintuplet
rdt	rendement
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
S	singulet
t	triplet
TBDMS	Ether de diméthyltertiobutylsilyle
Temp.	température
THF	tétrahydrofuranne

INTRODUCTION G ENERALE

Le domaine d'utilisation des molécules chirales est très vaste puisqu'il regroupe les domaines pharmaceutique, alimentaire, agrochimique, cosmétologique ou encore technologique (polymères, cristaux-liquides).

A l'heure actuelle, pour des raisons essentiellement économiques, les industries tentent de développer davantage les méthodes de synthèses stéréocontrôlées. En effet, la synthèse du seul énantiomère actif pourrait contribuer à diminuer les coûts de production.

La catalyse asymétrique, qui connaît un large développement, et en particulier l'hydrogénation asymétrique, offre l'avantage de mettre en jeu une faible quantité de réactif chiral par rapport au produit formé.

Les composés phosphorés ont trouvé une large application en catalyse homogène, et la synthèse de ligands phosphorés chiraux a permis l'émergence de l'hydrogénation asymétrique. La synthèse de ligands de plus en plus performants a conduit à de nombreuses recherches. C'est ainsi qu'est née une nouvelle famille de diphosphines : les aminophosphinephosphinites issues d'aminoalcools chiraux.

La présence de plusieurs pôles de coordination sur les ligands chiraux est un des éléments qui favorise le succès de ces réactions. En effet, un des problèmes essentiels est de limiter le nombre de conformations possibles des intermédiaires du système catalytique.

La synthèse de composés diphosphorés permet de former des ligands chélatés où la contrainte du cycle formé par le ligand et le métal limite le nombre de ces conformations. De même, un ligand possédant un encombrement stérique adéquat diminuera le nombre de géométries possibles.

Des ligands possédant un noyau aromatique peuvent être complexés par un centre métallique qui est susceptible d'induire une nouvelle chiralité ainsi qu'un certain encombrement stérique. Nous avons donc synthétisé des aminoalcools complexés par un greffon tricarbonylchrome en vue de les transformer en ligands aminophosphinephosphinites qui seraient ainsi très encombrés.

8

1.2

Dans un premier temps, nous évoquerons l'historique des principales diphosphines ainsi qu'une sélection de nouveaux ligands synthétisés ces dernières années et leur application en hydrogénation d'oléfines, de cétones et d'imines. Puis nous ferons un rappel bibliographique sur la synthèse des aminophosphinephosphinites ainsi que les utilisations du greffon tricarbonylchrome.

Dans un second chapitre, nous chercherons à synthétiser de nouveaux aminoalcools possédant une certaine rigidité et à incorporer dans ceux-ci une chiralité métallocénique à l'aide du greffon tricarbonylchrome.

Nous appliquerons ensuite ces composés à la formation de ligands aminophosphinephosphinites. Leur synthèse sera présentée dans le troisième chapitre.

Pour évaluer les capacités d'induction de ces ligands, le quatrième chapitre présentera des réactions d'hydrogénation énantiosélectives catalysées par des complexes de rhodium et de ruthénium qui ont été effectuées sur quatre substrats : la cétopantoyllactone, le N-benzylbenzoylformamide, le pyruvate d'éthyle et le chlorhydrate de la 2-(N,N-diméthylamino)-acétophénone. L'influence de différents paramètres sera étudiée.

Enfin, parallèlement aux résultats expérimentaux et pour une meilleure compréhension du mécanisme réactionnel, une étude de chimie théorique sera effectuée sur des complexes modèles.

1

PREMIERE PARTI E. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. LA CATALYSE ASYMETRIQUE

I.1. La synthèse asymétrique

La chiralité est la propriété de toute molécule ou autre objet de ne pas posséder de symétrie de réflexion dans un miroir. Cette notion a été écrite pour la première fois par Pasteur¹ il y a 150 ans : "Pour qu'une molécule soit douée de pouvoir rotatoire, il faut et il suffit qu'elle ne soit pas superposable avec son image dans un miroir plan".

Cette propriété est présente dans la majorité des molécules naturelles et en particulier dans les organismes vivants puisque par exemple les protéines sont composées d' α aminoacides de configuration L et l'ADN de sucres de configuration D.

Le terme de "synthèse asymétrique" a été introduit par Marckwald² en 1904, et il se référait à la synthèse de molécules douées d'un pouvoir rotatoire.

Depuis, la synthèse de produits optiquement purs est devenue un pôle de recherches important dans différents domaines dont la chimie et en particulier la chimie pharmaceutique. En effet, la mise sur le marché de nouveaux médicaments est devenue de plus en plus rigoureuse. Pour les produits chiraux, seul un des énantiomères est souvent résponsable de l'activité biologique désirée du médicament. L'autre énantiomère peut être inactif, mais également causer des effets indésirables qui sont susceptibles avoir de graves conséquences (tragédie suite à l'utilisation de la thalidomide³). C'est pourquoi, à présent, l'activité biologique de chaque énantiomère doit être cernée avant la commercialisation de tout nouveau médicament chiral que ce soit sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique. De ce fait, les méthodes "chirotechnologiques" connaissent à l'heure actuelle un engouement particulier, surtout dans l'industrie pharmaceutique.

Les différentes méthodes d'obtention de molécules optiquement actives peuvent être rassemblées en trois groupes :

11

¹ Pasteur, L. Ann. Chim. 1861, 61, 484.

² Marckwald, W. Ber. deutsch. Chem. Ges. 1904, 37, 1369.

³ Stinson, S. C. C. & E. News 1994, September 19, 38.

>La résolution de mélanges racémiques

Le dédoublement des deux antipodes d'un mélange racémique peut être effectué par des méthodes physiques (cristallisation⁴, chromatographie⁵), par résolution cinétique enzymatique⁶ ou chimique⁷. Dans certains cas, l'addition d'un composé optiquement pur permet la séparation des diastéréoisomères qui se forment et qui possèdent des propriétés physiques différentes.

≻L'utilisation d'un synthon chiral

Le synthon chiral est généralement une molécule d'origine naturelle optiquement pure qui, après plusieurs modifications hautement stéréosélectives, permet d'obtenir l'énantiomère souhaité d'un produit.

≻La synthèse asymétrique

La synthèse asymétrique permet la création d'un centre chiral à partir d'un précurseur prochiral par méthode enzymatique ou chimique. La voie chimique peut être suivie soit en présence d'un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique, soit par utilisation d'un catalyseur chiral. Cette dernière option est une méthode de choix pour synthétiser des produits naturels ou non en utilisant de faibles quantités de catalyseur, ce qui est potentiellement la voie la plus intéressante d'un point de vue environnemental et économique.

12

⁴ Kotha, S. Tetrahedron 1994, 50,3639.

⁵ Stinson, S. C. C. & E. News 1995, October 9, 44.

⁶ Faber, K. ; Griengl, H. Chirality-From Weak Bosons to the α -Helix Janoschek, R., Ed. ; Springer-Verlag : Berlin Heidelberg, 1991.

⁷ Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 144.

I.2. La catalyse homogène asymétrique

Pour l'approche qui nous concerne, le catalyseur chiral est un complexe organométallique constitué d'un centre métallique associé à un ligand chiral et les réactions envisagées sont réalisées dans un solvant où ce catalyseur est soluble. Celui-ci contrôle la cinétique et la sélectivité de la transformation envisagée. Les métaux les plus couramment utilisés sont ceux du groupe VIII. Le cycle catalytique est constitué de plusieurs étapes élémentaires au cours desquelles les différents réactifs interagissent généralement dans la sphère de coordination du métal. Ces étapes élémentaires conduisent à la formation d'intermédiaires identifiés ou non régis par les principes de base de la chimie organométallique.

De nombreuses réactions asymétriques qui présentent un intérêt synthétique certain peuvent être catalysées en milieu homogène telles que des réactions d'oxydation, de réduction, d'isomérisation ou encore de formation de liaisons carbone-carbone.

Les travaux de recherches dans ce domaine ne cessent de se multiplier et certains ont conduit à des applications industrielles, principalement dans l'industrie agroalimentaire, pharmaceutique, des cosmétiques, ou encore des pesticides⁸.

Ainsi, par exemple, la société Sumitomo⁹ exploite la réaction de cyclopropanation asymétrique d'oléfines en présence d'un catalyseur à base de cuivre pour la synthèse de la Cilastatine, stabilisateur de l'antibiotique Imipénème (Schéma 1).

⁸ a) Ariëns, E. J.; Van Rensen, J. J.; Welling, W. Stereospecificity of Bioactive Agents : General Aspects as Exemplified by Pesticides and Drugs. Elsevier Amsterdam, 1988, 39.
b) Stinson, S. C. Chem. & Eng. News 1995, October 9, 44.

- c) Stinson, S. C. Chem. & Eng. News 1994, September 19, 38.
- d) Cannarsa, M. J. Chem. & Ind. 1996, May 20, 374.

⁹ Cornils, B.; Herrmann, W. A. Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds Weinheim: New-York, 1996.



Un autre exemple d'application industrielle concerne la réaction d'isomérisation d'allylamines¹⁰ utilisée par la société Takasago pour la synthèse du menthol (Schéma 2).



La réaction d'hydrogénation avec résolution cinétique dynamique a été exploitée par cette même société pour la synthèse d'intermédiaires d'antibiotiques de la famille des carbapénèmes¹⁰ (Schéma 3) ou encore par la société Monsanto pour la synthèse de la (S)-DOPA¹⁰ utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson (Schéma 4).

¹⁰ Noyori, R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; Wiley: New York, 1994.



Schéma 4

Plus récemment, une réaction d'hydrogénation d'imines catalysée par un complexe de l'iridium associé à la Xyliphos a été mise au point par la société Novartis pour synthétiser l'herbicide Métolachlor (Schéma 5)¹¹.

¹¹ Blaser, H. U.; Spindler, S. Topics in Catalysis 1997, 4, 274.





Compte tenu de sa simplicité relative et du développement considérable de la chimie des complexes du rhodium, la réaction d'hydrogénation asymétrique a tout particulièrement fait l'objet de travaux importants et de nombreux systèmes catalytiques ont été développés pour cette réaction.

I.3. L'hydrogénation asymétrique

L'hydrogénation asymétrique constitue une des réactions les plus attractives pour la / synthèse de composés organiques optiquement actifs. De plus, elle répond aux exigences actuelles de la chimie "verte". En effet, elle fait intervenir des catalyseurs dont les quantités à utiliser sont extrêmement petites et de plus ne conduisent pas à de grandes quantités de sousproduits et résidus à éliminer. Elle est appliquée à la réduction d'oléfines, de cétones ou d'imines. Les principaux métaux utilisés sont le rhodium, le ruthénium et l'iridium, associés à des ligands portant généralement deux atomes électrodonneurs capables de se chélater sur le métal. Depuis les premiers travaux dans ce domaine, les diphosphines ont connu un essor important et constituent la majeure partie des auxiliaires chiraux mis au point pour cette réaction. Néanmoins, et en parallèle, d'autres familles de ligands, bien souvent encore des composés diphosphorés, ont été élaborées (diphosphinites, aminophosphinephosphinites...). Récemment, on a pu constater l'émergence de nouveaux ligands : il s'agit de ligands mixtes possédant par exemple une fonction phosphine et une ou deux fonctions amines.

Les exemples les plus significatifs reportés pour chaque famille de ligands sont présentés ci-après.

I.3.1 Les diphosphines

C'est en 1966 que Wilkinson et Osborn¹² ont découvert le complexe RhCl(PPh₃)₃ qui s'est avéré un remarquable catalyseur d'hydrogénation d'oléfines simples dans des conditions douces. Puis, Horner et Knowles modifient ce complexe pour l'appliquer à la première hydrogénation asymétrique. Dans ces complexes, les triphénylphosphines sont remplacées par des monophosphines optiquement actives telles que PMePrPh. Le catalyseur qui en résulte permet d'hydrogéner des oléfines prochirales avec de faibles inductions asymétriques (3 à 15 $\% ee)^{13}$.

Les premières hydrogénations de précurseurs d'acides aminés apparaissent dans la littérature en 1971. Kagan¹⁴ démontre avec la DIOP que la chiralité peut être portée par la structure carbonée et non pas obligatoirement par l'atome de phosphore, et obtient avec cette diphosphine des excès énantiomériques de 80 %.

De nombreuses diphosphines chirales sont alors synthétisées et utilisées en / hydrogénation asymétrique d'énamides et des énantiosélectivités supérieures à 90 % sont atteintes fréquemment.

Le schéma 6 représente une sélection de diphosphines représentatives synthétisées jusque dans les années 1995 et qui ont donné de bons résultats en hydrogénation d'oléfines et de cétones prochirales (Tableau 1).

¹² Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, J. J. Chem. Soc. A. 1966, 1711.

¹³ a) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1968, 7, 942. b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1968, 1445.

¹⁴ Dang, T.; Kagan, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 481.



Schéma 6

substrat	catalyseur	ee (%), (conf.)	réf.	
	(R,R)-DIOP-Rh	85 (<i>R</i>)	14	
00011	(R,R)-DIPAMP-Rh	96 (<i>S</i>)	10	
	(S,S)-CHIRAPHOS-Rh	99 (R)	н	
Ph NHCOCH ₃	(S)-BINAP-Rh	100 (R)	н	
	(S,S)-NORPHOS-Rh	95 (<i>S</i>)	15	
	(R)-BICHEP-Rh	99 (<i>R</i>)	16	
CO ₂ Et	(S,S)-Me-DuPHOS-Rh	99 (<i>S</i>)	17	
OMe OMe	(<i>S,S</i>)-MCCPM-Rh	87 (<i>R</i>)	18	
Ph OMe	(R)-BICHEP-Ru	> 99 (<i>S</i>)	19	
OEt	(R)-BINAP-Ru	> 99 (<i>R</i>)	20	
O NMe ₂	(S)-BINAP-Ru	96 (<i>S</i>)	21	

Tableau 1 : Hydrogénation d'oléfines et de cétones prochirales

¹⁵ Brunner, H.; Pieronczyk, W.; Schönhammer, B.; Streng, B.; Bernal, I.; Korp, J. Chem. Ber. 1981, 114, 1137.

¹⁶ Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H. Tetrahedron Lett. **1991**, 32, 4745. ¹⁷ Burk, M. J. J. Am. Chem. Soc. **1991**, 113, 8518.

¹⁸ Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. Chem. Lett. 1987, 855.

¹⁹ Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H. Tetrahedron Lett. 1993, 34 (14), 2351.

²⁰ Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2931.

²¹ Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110 (2), 629.

Dans le cadre de notre travail, nous avons choisi de ne présenter ici que les développements des cinq dernières années dans cette chimie. Ceci inclut les nouveaux ligands diphosphorés et les systèmes catalytiques associés et leur utilisation en hydrogénation d'oléfines, d'imines et de cétones. De même, les transformations de nouveaux substrats impliquant certaines des phosphines précédentes seront aussi décrites.

I.3.2 Les diphosphines récemment développées

I.3.2.1 Hydrogénation d'oléfines

Depuis la percée et la versatilité d'application de diphosphines chirales à symétrie C₂ comme celles appartenant aux familles BINAP, BICHEP et DUPHOS, d'autres diphosphines ont été synthétisées et testées en hydrogénation d'énamides. Il s'agit notamment de la BICP et de son analogue bisphosphinite (BICPO), de la (R)-SpirOP, de la (R,R')-DipampSi, de la BisP*, de la (R)-PhanePHOS ou encore de la (R,R) ou (S,S)-BIPNOR. Ces deux dernières ont la particularité d'avoir chaque atome de phosphore inclus dans un cyclo-1,4-hexadiène.

Comme l'hydrogénation de précurseurs d' α -aminoacides (Schéma 7) constitue toujours la réaction de référence pour évaluer les nouveaux ligands (Schéma 8), les résultats obtenus avec les nouvelles diphosphines pour ces substrats, généralement associées à un complexe du rhodium, sont donnés dans le tableau 2.



Schéma 7





Tableau 2 : Hydrogénation de précurseurs d'α-aminoacides^a.

ligand	R ¹	R ²	S/Rh	t (h)	ee (%), (conf.)	réf.
BICP	Ph	Н	1000	24	89,2 (<i>R</i>)	22
BICPO	н	11	100	24	94,7 (<i>R</i>)	23
(R)-SpirOP	11	H	100	0,16	97,9 (<i>R</i>)	24
(S,S)-BIPNOR	"	11	100	2	>98 (S)	25
(R,R)-DipampSi	11	Me	200	1	97,7 (<i>R</i>)	26
Bis P*	11	ŧŧ	500	2	99,9 (<i>R</i>)	27
(R)-PhanePHOS	Н	**	100	0,16	99,6 (<i>R</i>)	28
(R,R)-BIPNOR	f1	Н	200	0,67	93,0 (<i>S</i>)	25

^a Tamb, Patm

²² Zhu, G.; Cao, P.; Jiang, Q.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1799.

²³ Zhu, G.; Zhan, X. J. Org. Chem. 1998, 63 (9), 3133.

²⁴ Chan, A.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (40), 9570.

²⁵ Mathey, F. ; Mercier, F. ; Robin, F. ; Ricard, L. J. Organomet. Chem. 1998, 577, 117.

²⁷ Imamoto, T. ; Watanabe, J. ; Wada, Y. ; Masuda, H. ; Yamada, H. ; Tsuruta, H. ; Matsukawa, S. ; Yamaguchi, K. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1635. ²⁸ Pye, P. ; Rossen, K. ; Reamer, R. ; Tsou, N. ; Volante, R. ; Reider, P. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (26), 6207.

²⁶ Stoop, R.; Mezzetti, A. Organometallics 1998, 17, 668.

Certains complexes Rh-diphosphine ont également été utilisés en hydrogénation asymétrique de dérivés de l'acide itaconique. Ces substrats présentent une analogie structurale avec les déhydroaminoacides puisqu'ils possèdent une fonction carbonyle en β de la double liaison C=C. Ainsi, des excès énantiomériques supérieurs à 99 % ont été atteints avec des diphosphonites dérivés du BINOL²⁹ (schéma 9).



Schéma 9

Enfin, des complexes du rhodium modifiés par des diphosphines transchélatantes³⁰ se sont avérés des catalyseurs efficaces pour l'hydrogénation de précurseurs d' α , β -diaminoacides qui sont des constituants importants d'antibiotiques (Schéma 10).



Schéma 10

²⁹ Reetz, M.; Gosberg, A.; Goddard, R.; Kyung, S.-H. Chem. Commun. 1998, 2077.

³⁰ Kuwano, R. ; Okuda, S. ; Ito, Y. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2773.

I.3.2.2 Hydrogénation de cétones

Les alcools secondaires chiraux porteurs de groupes fonctionnels sont d'importants intermédiaires pour la synthèse de molécules biologiques. Les hydrogénations de cétones activées en présence de complexes Ru-BINAP ont connu de nombreuses applications³¹. Récemment, d'autres diphosphines ont été associées à ce métal pour l'hydrogénation des βcétoesters.

Ainsi, de bonnes performances ont été observées avec les complexes PhanePHOS-Ru³² et (S.S)-Skewphos-Ru³³ (Schéma 11 et Tableau 3).



Schéma 11

P ₂	R	S / Rh	$P(bar) / T (^{\circ}C) / t (h)$	ee (%)
PhanePHOS	Me	250	3,5 / -5 / 18	96
И	Et	250	3,5 / -5 / 18	96
(S,S)-Skewphos	11	100	10 / 30 / 24	89
H	<i>i</i> -Pr	1	10 / 40 / 24	91

Tableau 3 : Hydrogénation de β-cétoesters

La dihydrogénation d'une dicétone a été réalisée par Stoop et coll.²⁶. Cependant, la transformation nécessite des conditions de réaction assez dures (150 bar, 80 °C) et l'énantiosélectivité reste moyenne (Schéma 12).

³¹ Ager, D. ; Laneman, S. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8* (20), 3327. ³² Pye, P. ; Rossen, K. ; Reamer, R. ; Volante, R. ; Reider, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441.

³³ Blanc, D.; Henry, J.-C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. Tetrahedron Lett. 1997, 38 (37), 6603.





Contrairement à l'hydrogénation de cétones fonctionnalisées, la réduction de cétones simples reste très peu reportée et constitue donc toujours une cible importante en raison des applications potentielles.

Une hydrogénation de l'acétophénone a été réalisée par l'équipe de Mathey²⁵ en utilisant un catalyseur au ruthénium. Une énantiosélectivité de 60,% a été reportée (Schéma 13).





Noyori et coll. ont effectué cette réaction à l'aide d'un complexe "BINAP-Ru" associé à une diamine, en présence d'une base, ont obtenu de bons excès énantiomériques³⁴ (Schéma 14).

³⁴ Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13529.



Schéma 14

Des catalyseurs à base de rhodium ont également été utilisés pour hydrogéner des cétones simples. Il est intéressant de noter que dans ce cas, la modification du système catalytique par adjonction d'une base a permis d'atteindre de très bonnes énantiosélectivités³⁵ (Schéma 15 et Tableau 4).



Schéma 15

R ¹	R ²	additif	ee (%)
Ph	Ме	lutidine	95
"	Et	lutidine/KBr	93
t-Bu	Me	11	94

Tableau 4: Hydrogénation asymétrique de cétones simples

³⁵ a) Jiang, Q.; Jiang, Y.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1100.
b) Fehring, V.; Selke, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1827.

Takaya et coll. ont obtenu des excès énantiomériques élevés en réduction de cétones cycliques³⁶ et acycliques³⁷. Ici encore, c'est la participation d'un additif non chiral qui permet d'atteindre de bonnes énantiosélectivités (Schéma 16).



Schéma 16

I.3.3 Les ligands phosphorés mixtes

Les premiers membres d'une nouvelle famille de ligands ont été décrits récemment. Il s'agit de ligands possédant une extrémité phosphine et une ou plusieurs autres fonctions capables de se coordonner à un métal.

Complexés aux précurseurs habituels de rhodium ou d'iridium, ces ligands sont utilisés dans des réactions d'hydrogénation dont quelques résultats clés sont présentés dans les paragraphes suivants.

³⁶ Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3318. ³⁷ Zhang, X.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. Tetrahedron : Asymmetry 1994, 5, 1179.

I.3.3.1 Hydrogénation d'oléfines

Des complexes de rhodium modifiés par des phosphinediamines chirales ont catalysé l'hydrogénation asymétrique d'acides acryliques avec de très bonnes énantiosélectivités³⁸ (Schéma 17).



Schéma 17

Plus récemment, des complexes de l'iridium associés à des ligands phosphanodihydrooxazole ont permis la réduction d'oléfines non fonctionnalisées³⁹ (Schéma 18).



X = PF₆, BARF (tetrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate)

Schéma 18

27

³⁸ Yamada, I.; Ohkouchi, M.; Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 1869.

³⁹ Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2897.

I.3.3.2 Hydrogénation d'imines

Les complexes de l'iridium sont souvent préconisés en hydrogénation asymétrique d'imines⁴⁰. Ainsi, des complexes [Ir(COD)(PN)]PF₆ ont été utilisés en réduction de *N*-aryl et *N*-alkyl-imines⁴¹ (Schéma 19).





L'hydrogénation de la 2-méthylquinoxaline conduit à des composés d'intérêt biologique⁴². Une équipe italienne a obtenu de hautes énantiosélectivités pour cette réaction en utilisant des diphosphine-amines⁴³ (Schéma 20).



Schéma 20

⁴⁰ a) Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 1951.

b) Morimoto, T.; Achiwa, K. Tetrahedron : Asymmetry. 1995, 6, 2661.

c) Tani, K.; Onouchi, J.-I.; Yamagata, T.; Kataoka, Y. Chem. Lett. 1995, 955.

⁴¹ Cahill, J.; Lightfoot, A.; Goddard, R.; Rust, J.; Guiry, P. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 4307.

⁴² Batistini, M.; Erba, E.; Pocar, D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1993, 339.

⁴³ Bianchini, C.; Barbaro, P.; Scapacci, G.; Farnetti, E.; Graziani, M. Organometallics 1998, 17, 3308.

I.3.4 Conclusion

De nouveaux ligands diphosphines ou phosphines mixtes ont montré de bonnes capacités d'induction asymétrique en hydrogénation de substrats fonctionnels.

Néanmoins, à l'exception de certains ligands (BINAP, BICHEP, DUPHOS) qui ont été appliqués à l'hydrogénation énantiosélective de nombreux substrats comportant des fonctions C=C, C=O et C=N, ces nouveaux ligands ne présentent pas une telle diversité d'application ou du moins, cette dernière n'a pas été décrite dans la littérature. Toutefois, nous pouvons nous attendre à voir dans le futur l'émergence de nouveaux ligands et/ou de systèmes catalytiques qui seront en mesure de transformer des substrats non fonctionnalisés avec d'excellentes énantiosélectivités.

II. LES AMPP.

II.1. Introduction.

L'élaboration de ligands chiraux a conduit à des progrès considérables en catalyse asymétrique. La mise au point de nouveaux ligands diphosphorés a permis de concevoir des catalyseurs sans cesse plus actifs et plus sélectifs.

La synthèse des premiers ligands phosphorés pouvait demander de nombreuses étapes pour un rendement total de synthèse faible comme pour la DIOP (1971)¹⁴, la DIPAMP (1977)⁴⁴, la BINAP (1980)⁴⁵. Un challenge réel existait pour un accès plus direct à des ligands différents tout aussi performants. Au laboratoire, en collaboration avec l'équipe des Professeurs G. Peiffer et G. Buono à Marseille, il a été cherché, au début des années 80, une méthode de préparation de nouveaux ligands pouvant être obtenus à partir de molécules facilement accessibles et peu onéreuses. Le choix s'est porté sur les aminoalcools et les aminoacides d'origine naturelle.

De part la grande diversité et la disponibilité de tels précurseurs, il a été possible d'explorer l'accessibilité à un grand nombre de ligands aminophosphine-phosphinites (appelés AMPP), dont la structure générale est la suivante :



Contrairement aux diphosphines usuelles telles la DIOP¹⁴ ou encore la BINAP⁴⁵ qui possèdent un axe de symétrie C_2 , les aminophosphine-phosphinites, de part leur origine, ont des squelettes carbonés intrinsèquement et invariablement dissymétriques (symétrie C_1).

 ⁴⁴ Vineyard, B.; Knowles, W.; Sabacky, M.; Bachman, G.; Weinkauff, D. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 5946.
 ⁴⁵ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7932.

De plus, la présence sur les atomes de phosphore d'une part des deux hétéroatomes que sont l'azote et l'oxygène et d'autre part, les substituants R (phényle, cyclopentyle, cyclohexyle...) va induire des propriétés intéressantes et modulables aussi bien électroniques que stériques au niveau du centre métallique sur lequel ils seront coordonnés. En effet, les effets électroniques π - attracteur des atomes de phosphore accrus de par l'électronégativité des atomes d'oxygène et d'azote en α sont plus importants que pour une phosphine classique. De plus, cet effet est encore accentué lorsque l'un des hétéroatomes peut prendre part à une conjugaison (C=O, Ar). Des effets σ -donneurs dus à la présence des doublets libres des atomes d'azote et d'oxygène peuvent également modifier les propriétés électroniques (Schéma 21).

effet σ-donneur

effet π-attracteur

Schéma 21

Ainsi, un grand nombre d'aminophosphine-phosphinites de structures et de propriétés variées a été synthétisé en intégrant ces possibilités.

II.2. Synthèse des ligands

Les aminophosphine-phosphinites peuvent être classés en trois familles, selon la nature des substituants portés par les atomes de phosphore :

- les aryl-AMPP,
- les alkyl-AMPP,
- les alkyl,aryl-AMPP (appelés AMPP "mixtes").

Nous verrons ultérieurement que des propriétés spécifiques peuvent être associées à chaque famille.

II.2.1 Les aryl-AMPP

Ces ligands sont préparés en une seule étape et à température ambiante en faisant réagir un aminoalcool avec deux équivalents de chlorodiphénylphosphine dans un solvant anhydre (éther, THF) en présence de triéthylamine qui permet de piéger l'acide formé (Schéma 22)⁴⁶.





Puis, une filtration sur alumine basique activée permet d'éliminer l'excès éventuel de chlorophosphine, les oxydes de phosphines qui sont parfois présents ainsi que le chlorure d'ammonium formé.

II.2.2 Les alkyl-AMPP

La procédure de synthèse est identique à celle utilisée pour les aryl-AMPP ; cependant, la synthèse nécessite parfois une activation thermique en raison de l'encombrement stérique et de la basicité accrue de certaines alkylchlorophosphines. De plus, la différence de réactivité des atomes N et/ou O suivant le squelette carboné peut accentuer la difficulté à réagir avec la chorodicycloalkylphosphine (Schéma 23).





46 Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 4, 631.

Dans certains cas, il a été nécessaire de faire appel à une autre stratégie : une déprotonation de OH et NH par une base forte (organolithien, amidure) suivie d'une réaction avec la chlorodialkylphosphine⁴⁷.

Enfin, pour éviter la formation de sous-produits dans de telles procédures tels que les trialkylphosphines issues d'une réaction entre la base et la chlorophosphine, l'utilisation d'additifs tels des amines secondaires a été reportée⁴⁷.

II.2.3 Les aryl,alkyl-AMPP

Ces ligands se caractérisent par des groupements différents sur les deux atomes de phosphore.



Ils sont synthétisés suivant le même mode opératoire que précédemment, mais en deux étapes successives. Dans un premier temps, l'aminophosphinite (NH-OPR₂) est obtenu par action d'un équivalent de chlorophosphine sur l'aminoalcool. En fait, lorsque la réaction est suivie par RMN ³¹P, on observe la formation des deux monophosphines (NP-OH et NH-OP). Ce mélange évolue vers le produit thermodynamique NH-OP.

La synthèse de ces monodentates OP-NH peut être intéressante en soi. En effet, de tels ligands ont trouvé des applications en catalyse asymétrique (cf. formation C-C). La deuxième étape de la synthèse des ligands mixtes consiste à additionner, sans purification intermédiaire, un équivalent d'un deuxième précurseur phosphoré (Schéma 24).

⁴⁷ Broger, E.; Burkart, W.; Hennig, M.; Scalone, M.; Schmid, R. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 4043.



II.2.4 Conclusion

La synthèse des ligands AMPP est effectuée en une ou deux étapes. L'avancement de la réaction est suivi aisément par RMN ³¹P {¹H} ce qui permet à tout moment de constater l'évolution du mélange réactionnel.

Si en théorie, la synthèse d'un grand nombre de ligands pouvait être envisagée en combinant les aminoalcools et les différentes chlorophosphines, toutes les combinaisons possibles n'ont pas été accessibles. En effet, leur obtention est essentiellement dépendante de la réactivité relative des sites N et O à substituer.

Quelques exemples de ligands types sont donnés sur le schéma 25^{46,47,48} :

⁴⁸ a) Naïli, S.; Carpentier, J.-F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Organometallics, 1995, 14, 401.

b) Mi, A.; Lou, R.; Jiang, Y.; Deng, J.; Qin, Y.; Fu, F.; Li, Z.; Hu, W.; Chan, A. Synlett, 1998, 847.

c) Krause, H. -W. ; Foken, H. ; Pracejus, H. New J. Chem. 1989, 13, 615.

d) Kreuzfeld, H.-J.; Schmidt, U.; Döbler, C.; Krause, H. Tetrahedron : Asymmetry 1996, 7, 1011.





II.3. AMPP et catalyse énantiosélective

Les ligands AMPP synthétisés ont tous été utilisés en catalyse homogène asymétrique, et de bons résultats ont été obtenus dans diverses réactions. Ces ligands ont généré des inductions asymétriques variées dans des réactions aussi diverses que
l'hydrosilylation, l'hydrovinylation et la cyclodimérisation de diènes conjugués, l'hydroformylation, et surtout l'hydrogénation d'oléfines et de cétones.

Excepté pour l'hydrogénation énantiosélective, seulement quelques exemples représentatifs seront donnés pour les autres réactions.

II.3.1 Hydrosilylation de cétones et d'imines

L'hydrosilylation asymétrique de cétones constitue une voie d'accès aux alcools chiraux. Des ligands AMPP tels que la E-ProNOP, combinés à des complexes du rhodium ont été évalués pour réduire l'acétophénone⁴⁹ (Schéma 26).



II.3.2 Formation de liaison C-C

Des ligands aminophosphinites OP-NH associés à des catalyseurs au nickel ont permis de réaliser la dimérisation linéaire du pentadiène-1,3 avec de bons excès énantiomériques (Schéma 27)^{50,51}.

⁴⁹ Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 345.

⁵⁰ Denis, P. ; Jean, A. ; Croizy, J.-F. ; Mortreux, A. ; Petit, F. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1292.

⁵¹ Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. J. Org. Chem. 1984, 49, 5274.



II.3.3 Hydrovinylation et cyclodimérisation de diènes conjugués

Des excès énantiomériques supérieurs à 90 % ont été obtenus lors de la codimérisation du cyclohexa-1,3-diène et de l'éthylène avec un complexe du nickel associé au ligand AMPP ThréoNOOP et au chlorodiéthylaluminium^{52,53} (schéma 28).





II.3.4 Hydroformylation asymétrique

L'hydroformylation asymétrique du styrène a été réalisée en présence de complexes du platine et d'étain comme cocatalyseur. Associés à des AMPP, ces complexes ont permis l'obtention de l'aldéhyde branché correspondant avec de bonnes énantiosélectivités. La réaction effectuée avec l'AMPP (S)-Cy,Cy-oxoProNOP a conduit à un excès énantiomérique de 56 %^{48a} (schéma 29).

⁵² Buono, G.; Siv, C.; Peiffer, G. Triantaphylides, C.; Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Org. Chem. 1985, 50, 1781. ⁵³ Buono, G.; Peiffer, G.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 937.



Schéma 29

L'hydroformylation en présence de complexes de rhodium permet d'effectuer la réaction à des pressions inférieures avec de meilleures chimio- et régiosélectivités⁵⁴ (Schéma 30).



Schéma 30

II.3.5 Hydrogénation d'oléfines

Pendant de nombreuses années, le test clé d'évaluation des AMPP tout comme celui de toutes nouvelles diphosphines a été l'hydrogénation asymétrique d'oléfines, et en particulier de précurseurs d'aminoacides. En présence de complexes Rh-AMPP, des énantiosélectivités supérieures à 90 % ont été atteintes aisément (Schéma 31 et Tableau 5).



⁵⁴ Agbossou, F.; Carpentier, J. -F.; Hapiot, F.; Suisse, I.; Mortreux, A. Coord. Chem. Rev. 1998, 180, 1615.

ligand	R	\mathbf{R}^{1}	R ²	ee (%)	ref.
E-ProNOP	Н	Н	CH ₃	84	55
Propraphos	Ph	н	н	86	48d
Pindophos	11	11	*1	91	48d
(1S,2R)-DPAMPP	11	CH ₃	11	98	48b

Tableau 5 : Hydrogénation de précurseurs d'aminoacides^a

 ${}^{a}P_{H_{2}} = 1$ bar, T = 20 °C.

II.3.6 Hydrogénation de cétones

Au laboratoire, et ce depuis de nombreuses années, nous nous intéressons plus particulièrement à l'élaboration d'alcools chiraux obtenus soit par transfert d'hydrogène^{56,57}, soit par hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées en présence de complexes de ruthénium⁵⁸ et de rhodium.

II.3.6.1 Hydrogénation au ruthénium

La première évaluation des catalyseurs "Ru-AMPP" en hydrogénation d' α - ou de β cétoesters a été décrite en 1994. Les substrats qui ont été testés à ce jour sont la cétopantoyllactone **A**, le pyruvate d'éthyle **B**, le phénylglyoxylate de méthyle **C** et l'acétoacétate de méthyle **D** (Schémas 32, 33 et Tableau 6)⁵⁸.

b) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1994, 5, 515.

⁵⁵ Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Organomet. Chem. 1986, 312, 375.

⁵⁶ Everaere, K.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A.; Bulliard, M. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2971.

⁵⁷ Maj, A.; Pietrusiewicz, K.; Suisse, I.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* 1999, 10, 831.

⁵⁸ a) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1997, 8, 2881.

c) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1995, 6, 11.



Schéma 33

Tableau 6 : Hydrogénation de cétones fonctionnalisées en présence de complexes
ruthéniés

substrat	ligand	v	Temp.	temps (h)	ee (%)
Substrat	liganu	Λ	(°C)*	temps (n)	(conf.)
A	(S)-Cy,Cy-ProNOP	b	20	17	6 (<i>R</i>)
	(S)-Ph,Ph-ProNOP	b	20	16	$41^{c}(R)$
	11	2-méthylallyl	20	65	40 (<i>R</i>)
	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP	11	20	65	80 (<i>R</i>)
	n	OCOCH3	20	15	65 (<i>R</i>)
В	It	2-méthylallyl	20	16	11 (<i>R</i>)
	11	11	90	16	63 (<i>R</i>)
С	11	tt	20	60	22 (<i>R</i>)
	n	11	96	16	48 (<i>R</i>)
D	" a	N	20	192	85 (<i>R</i>)

^a P = 50 bar, ^b [RuCl{AMPP}(C₆H₆)]Cl, ^c conv = 29 %, ^d P_{H2} = 145 bar

L'énantiosélectivité et l'activité des complexes Ru-AMPP sont fortement dépendantes de la nature des substituants portés par les atomes de phosphore du ligand. Il a été constaté que la présence du groupement phényle au lieu d'alkyle produisait des catalyseurs bien plus énantiosélectifs. Il a été conclu que pour les AMPP, les sites phosphorés plus acides étaient recommandés pour les catalyseurs à base de ruthénium. L'énantiosélectivité est également meilleure pour des ligands plus rigides. Les tests réalisés avec le ligand (S)-Ph,PhoxoProNOP plus rigide du fait de la présence de la fonction C=O conjuguée avec l'atome d'azote, conduisent aux meilleures énantiosélectivités. En effet, le carbone sp² du carbonyle rigidifie l'ensemble du cycle pyrrolidinique. Le nombre de conformations possibles des diastéréoisomères intermédiaires du cycle catalytique est certainement limité dans ce cas.

Les résultats observés lors de l'hydrogénation de la cétopantoyllactone montrent la plus grande efficacité des catalyseurs portant le ligand ancillaire 2-méthylallyle par rapport aux catalyseurs [$Ru{AMPP}(OCOCH_3)_2$] et [$RuCl{AMPP}(C_6H_6)$]Cl.

L'hydrogénation des substrats **B** et **C**, qui présentent des structures moins rigides d'une part et peut-être moins "différenciées" d'un point de vue stérique que dans le cas de **A**, conduit à des énantiosélectivités plus faibles. Par contre, les résultats obtenus avec le β cétoester **D** sont supérieurs aux α -cétoesters. Dans ce cas, la moindre activation de la fonction C=O à transformer par le groupement ester nécessite l'usage de conditions plus dures (entrée 14 : 145 bar, 20 °C, 192 h).

II.3.6.2 Hydrogénation au rhodium

Pour leur part, les complexes Rh{AMPP} peralkylés sont des catalyseurs bien plus sélectifs et nous verrons que l'optimisation de structures moléculaires a été propice à l'obtention des excès énantiomériques les plus élevés pour certains substrats.

Le travail initial de Schrock et Osborn⁵⁹ démontrait déjà la nécessité d'utiliser des monophosphines présentant une basicité accrue par rapport à PPh₃, telles que PPh₂Me, PPhMe₂ ou PMe₃. De même, les catalyseurs employés par Tani⁶⁰ tels que RhH(*i*-PrP)₃ réduisaient diverses cétones dans des conditions douces (T amb, P atm).

Cette équipe a ensuite synthétisé les premières dialkylphosphines chirales (alkyl-DIOP)^{60, 61} puis des diphosphines mixtes issues de l'hydroxyproline ont été décrites par

⁵⁹ Schrock, R. R.; Osborn, J. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 567.

⁶⁰ Tani, K.; Suwa, K.; Tanigawa, E.; Yoshida, T.; Okano, T.; Otsuka, S. Chem. Lett. 1982, 261.

⁶¹ Tani, K.; Suwa, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S. Chem. Lett. 1982, 265.

Achiwa et coll.^{62,18}. Celles-ci ont été utilisées dans des réactions d'hydrogénation asymétrique de la cétopantoyllactone **A**, du pyruvate d'éthyle **B**, du *N*-benzylbenzoylformamide **E** et du chlorhydrate de la 2-(N,N-diméthylamino)-acétophénone **F** (Schémas 34, 35 et Tableau 7).



⁶² a) Morimoto, T.; Takahashi, H.; Fujii, K.; Chiba, M.; Achiwa, K. Chem. Lett. 1986, 2061.

b) Takahashi, H.; Hattori, M.; Chiba, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4477.

substrat	ligand	solvent	D (har)	T (°C)	temps	ee (%)
substrat	nganu	Solvant	1 (0al)		(h)	(conf.)
Α	BCPM	THF	50	50	45	92,0 (<i>R</i>)
	(-)-Cy-DIOP	Bz/EtOH	15	20	12	45,0 (<i>R</i>)
В	МССРМ	THF	20	20	24	87,0 (<i>R</i>)
	(-)- <i>i</i> -Pr-DIOP	"	1	25	0,45 ^a	32,0 (<i>S</i>)
E	Cy-PPM		1	35	0,4 ^a	45,7 (<i>R</i>)
	(-)-Cy-DIOP	/	1	25	0,08 ^a	74,9 (<i>S</i>)

Tableau 7 : Hydrogénation de cétones fonctionnalisées avec des complexes [Rh(diène)Cl]₂

^a temps de demi-réaction.

Les recherches effectuées au laboratoire sur cette réaction ont également concerné diverses cétones fonctionnalisées (en α , β , δ ou γ)⁶³. Au cours de l'évaluation des ligands AMPP nouvellement synthétisés, il a été observé très rapidement (~1988) une nette supériorité (activité et énantiosélectivité) des alkyl-AMPP pour l'hydrogénation de ce type de substrats. De plus, certains ligands optimisés ont conduit aux catalyseurs les plus énantiosélectifs pour deux substrats (cétopantoyllactone et *N*-benzylbenzoylformamide) qui, sous forme hydrogénée, constituent des intermédiaires clés de molécules pharmacologiques.

Quelques résultats issus de l'évaluation des AMPP en hydrogénation asymétrique de cétones prochirales sont présentés dans le tableau 8⁶³.

⁶³ a) Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 4139.

b) Roucoux, A.; Agbossou, F.; Mortreux, A.; Petit, F. Tetrahedron : Asymmetry 1993, 4, 2279.

c) Agbossou, F.; Carpentier, J.-F.; Hatat, C.; Kokel, N.; Mortreux, A.; Betz, P.; Goggard, R.; Krüger, C. Organometallics 1995, 14, 2480.

d) Carpentier, J.-F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1995, 6, 39.

e) Roucoux, A.; Thieffry, L.; Carpentier, J.-F.; Devocelle, M.; Méliet, C.; Agbossou, F.; Mortreux, A.; Welch, J. Organometallics 1996, 15, 2440.

anhatnat	licond	X P (bar	P (har)	T (%C)	temps	ee (%)
substrat	nganu		r (bar)	I (C)	(h)	(conf.)
Α	(S)-Ph,Ph-ProNOP	Cl	50	50	18	60,0 (<i>R</i>)
	(S)-Cp,Cp-ProNOP	.,	1	20	1	75,6 (<i>R</i>)
	(S)-Ph,Ph-isoAlaNOP	**	50	50	18	11,0 (<i>R</i>)
	(S)-Cp,Cp-isoAlaNOP	*1	1	20	1,2	89,0 (<i>S</i>)
	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP	"	50	50	48	51,8 (<i>R</i>)
	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	**	1	20	1,2	96,0 (<i>R</i>)
	"	OCOCF ₃	1	20	0,1	98,7 (<i>R</i>)
	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Cl	1	20	18	96,6 (<i>R</i>)
В	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	OCOCF ₃	50	20	0,5	82,0 (<i>R</i>)
		Cl	50	20	0,17	82,0 (<i>R</i>)
	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	OCOCF ₃	50	20	0,75	89,0 (<i>R</i>)
	п	"	1	20	2,5	88,0 (<i>R</i>)
	n	Cl	50	20	0,4	85,0 (<i>R</i>)
E	(S)-Ph,Ph-ProNOP	Cl	50	50	18	49,0 (<i>S</i>)
	(S)-Cp,Cp-ProNOP	11	1	20	0,5	79,4 (<i>S</i>)
	(S)-Ph,Ph-isoAlaNOP	"	50	50	18	3,3 (<i>R</i>)
	(S)-Cp,Cp-isoAlaNOP	н	1	20	0,5	70,5 (<i>R</i>)
	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP	"	50	50	19	47,4 (<i>S</i>)
	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	11	1	20	2,3	79,6 (<i>S</i>)
	. "	OCOCF ₃	1	20	0,5	67,0 (<i>S</i>)
	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Cl	1	20	18	87,0 (S)
F	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Rh ⁺ -BF ₄ ⁻	50	20	24	96,0 (S)

Tableau	8: Hydrog	génation d	e cétones	fonctionnalisées	s avec de	s complexes	rhodiés [*]
						A	

^a S / Rh = 200, conv. = 100 %

Comme déjà mentionné précédemment, c'est dans la famille des alkyl-AMPP que se situent les catalyseurs les plus énantiosélectifs et actifs.

Néanmoins, le couple ligand chiral-métal n'est pas seul responsable des performances observées. En effet, on peut déduire des résultats du tableau que le ligand non chiral CF₃COO est recommandé pour l'hydrogénation de la cétopantoyllactone **A** alors que le complexe chloré l'est pour le *N*-benzylbenzoylformamide **E**. Ceci est valable dans un solvant

aprotique dipolaire tel que le toluène et le sera moins dans le méthanol puisqu'un tel solvant induit la formation de complexes cationiques.

Ces travaux, orientés vers l'optimisation des systèmes catalytiques à partir de ligands chiraux protéinogéniques, ont abouti à l'émergence de deux diphosphines ayant le même squelette chiral, en l'occurrence (S)-Cp,Cp-oxoProNOP et (S)-Cy,Cy-oxoProNOP, et ont permis d'obtenir des énantiosélectivités élevées lors des réactions d'hydrogénation de ces substrats. Des tests catalytiques ont été réalisés à l'échelle pilote pour la cétopantoyllactone par la société Hoffman-La Roche avec le ligand (S)-Cp,Cp-oxoProNOP (S/Rh = 70000, 40 °C, 40 atm d'H₂, toluène) et ont montré la viabilité industrielle du système catalytique (conv = 100 %, ee = 96,0 %).

Un tableau récapitulatif rassemble les meilleures conditions d'hydrogénation et les résultats pour chaque substrat (Tableau 9).

substrat		Ph NHCH ₂ Ph O E	OCH ₂ CH ₃ OCH ₂ CH ₃ OB
ligand	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP
précurseur	[Rh(COD)(OCOCF ₃)] ₂	[Rh(COD)Cl] ₂	[Rh(COD)(OCOCF ₃)] ₂
solvant	toluène	toluène	toluène
Temp. (° C)	20	20	-19
Pression (bar)	1	1	50
ee (%), (conf.)	98,7 (<i>R</i>)	87,0 (<i>S</i>)	95,0 (<i>R</i>)

 Tableau 9 : Optimisation des conditions opératoires d'hydrogénation

Récemment, le laboratoire a synthétisé des 2-hydroxy-4-butyrolactones obtenus directement par hydrogénation de 2,4-dioxoesters⁶⁴ (Schéma 36).

⁶⁴ a) Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2765.

b) Blandin, V.; Carpentier, J. -F.; Mortreux, A. Eur. J. Org. Chem. sous presse.



En conclusion, bien que les progrès réalisés au cours de la mise au point des AMPP aient été étroitement liés au choix et à l'accessibilité des aminoalcools "protéinogéniques" dont certains se sont montrés particulièrement prometteurs, il est envisageable d'améliorer encore les catalyseurs en explorant des structures organiques proches. C'est ce qui fera l'objet d'une partie de notre travail développé dans le chapitre III de la deuxième partie de ce mémoire.

III. LES COMPLEXES ARENETRICARBONYLCHROME

III.1. Introduction

Les premières synthèses d'arènetricarbonylchrome ont vu le jour en 1957 par Fischer et Öfele qui ont complexé le benzène avec un rendement de 27%⁶⁵. Puis Nicholls et Whiting ont décrit en 1959⁶⁶ une méthode de préparation générale en laissant à reflux (T°>150 °C) durant plusieurs jours un mélange d'hexacarbonylchrome et un arène en présence de solvant (Schéma 37).



Schéma 37

III.2. Propriétés des complexes arènetricarbonylchrome

La présence de l'entité Cr(CO)₃ modifie les propriétés chimiques de l'arène et de ses substituants. L'effet électroattracteur augmente l'acidité des protons aromatiques⁶⁷ et facilite ainsi les réactions d'addition de nucléophiles⁶⁸ et les réactions de substitution⁶⁹. Il augmente également l'acidité des protons benzyliques⁷⁰ et permet la stabilisation de charges positives ou négatives sur cette position. De plus, l'encombrement stérique confère un effet stéréochimique

⁶⁵ Fischer, E.O.; Öfele, K. Chem. Ber. 1957, 90, 2532.

⁶⁶ Nicholls, B.; Whiting, M.C. J. Chem. Soc. 1959, 551.

⁶⁷ a) Semmelhack, M. F.; Bisaha, J.; Czarny, M. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 768.

b) Card, R. J.; Trahanovsky, W. S. J. Org. Chem. 1980, 45, 2560.

⁶⁸ a) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T.; Farina, R.; Yoshifiji, M.; Clark, G.; Bargar, T.; Hirotsu, K.; Clardy, J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3535.

b) Kündig, E. P.; Desbory, V.; Simmons, D. P.; Wenger, E. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1804.

c) Djukic, J. P.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Dromzee, Y. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 6434.

⁶⁹ a) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7091.

b) Rose-Munch, F.; Mignon, L.; Souchez, J. P. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6323.

⁷⁰ Jaouen, G. Pure Appl. Chem. **1986**, *58*, 597.

au greffon, avec une attaque préférentielle des réactifs en *anti* par rapport au chrome⁷¹(Schéma 38).



Schéma 38

III.3. Chiralité métallocénique

La présence de deux substituants différents en position *ortho* ou *méta* sur un arènetricarbonylchrome induit une chiralité sur la molécule appelée chiralité métallocénique, ou encore chiralité plane (Schéma 39).



A≠B

Schéma 39

⁷¹ Caro, B.; Jaouen, G. Tetrahedron Lett. 1978, 787.

Si l'un des substituants A ou B possède un carbone asymétrique ou un autre centre de chiralité, la molécule existe alors sous forme de quatre stéréoisomères (Schéma 40).



Schéma 40

La configuration absolue des complexes organométalliques est définie suivant la convention de Schlögl⁷². Il faut considérer que tous les atomes annulaires ont une liaison avec le métal et assimiler l'atome métallique à un substituant du carbone. Par exemple dans le schéma suivant, le carbone 9 a pour substituants les carbones 8 et 10, la fonction cétone et l'atome de chrome. Le carbone 9 est donc *S* (Schéma 41).



Schéma 41

⁷² Schlögl, K. Topics in stereochemistry 1967, 1, 39.

La présence d'un centre chiral sur l'un des substituants entraîne une différenciation des deux faces de l'arène, et la complexation peut alors s'effectuer majoritairement sur une des deux faces. Dans ce cas, la complexation est dite diastéréosélective (Schéma 42).



La complexation de noyaux aromatiques portant une chaîne latérale cyclique⁷³ ou d'arènes orthodisubstitués à chaînes latérales linéaires⁷⁴, a ainsi été réalisée. Les différentes études ont permis de montrer l'influence des effets électroniques et/ou stériques des substituants sur la diastéréosélectivité de la complexation.

III.4. Application en synthèse organométallique

III.4.1 Activation de la position arylique

La présence du trépied Cr(CO)₃ accentue l'activation de la position arylique ce qui facilite l'arrachement d'un proton en présence d'un organolithien.

⁷³ a) Gracey, D. E.; Jackson, W. R.; McMullen, C. H.; Thompson, N. J. Chem. Soc. (B) 1969, 1197.

b) Davies, S. G.; Goodfellow, C. L. J. Organomet. Chem. 1988, 340, 195.

c) Ohlsson, B.; Ullenius, C.; Jagner, S.; Grivet, C.; Wenger, E.; Kündig, E. P. J. Organomet. Chem. 1989, 365, 243.

d) Kündig, E. P.; Leresche, J.; Sausan, L.; Bernardinelli, G. Tetrahedron 1996, 52, 7363.

⁷⁴ a) Uemura, M. ; Minami, T. ; Hirotsu, K. ; Hayashi, Y. J. Org. Chem. 1989, 54,469.

b) Brocard, J.; Pélinski, L.; Lebibi, J.; Mahmoudi, M.; Maciejewski, L. Tetrahedron 1989, 45, 709.

c) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Marek, I.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Semra, A. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8288.

Les dérivés lithiés formés peuvent ensuite réagir avec un grand nombre d'électrophiles comme des chlorures d'acide⁷⁵ ou encore des halogénures d'alkyle⁷⁶ (Schéma 43).



Schéma 43

La lithiation sur des composés aromatiques substitués s'effectue majoritairement en position ortho⁷⁷ (Schéma 44).



Cependant, si le substituant de l'arène est volumineux, la position méta est favorisée⁷⁸.

En présence de complexes possédant un carbone asymétrique en position benzylique, les réactions de lithiation conduisent à des diastéréoisomères. Ainsi, Uemura et coll.⁷⁹ ont hydroxyalkylé le $(N,N-diméthyl-\alpha-phényléthylamine)$ tricarbonylchrome avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 45).

⁷⁵ Uemura, M.; Nishikawa, N.; Take, K.; Ohnishi, M.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. J. Org. Chem. 1983, 48, 2349. ⁷⁶ Master, N.F. ; Widdowson, D.A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 955.

⁷⁷ a) Ghavshou, M. ; Widdowson, D.A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1983, 3065.

b) Semmelhack, M.F.; Bisaha, J.; Czarny, M. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 768.

⁷⁸ Fukui, M.; Ikeda, T.; Oishi, T. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1605.

⁷⁹ Uemura, M.; Miyake, R.; Shiro, M.; Hayashi, Y. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4569.



III.4.2 Activation de la position benzylique

L'effet électroattracteur du greffon Cr(CO)₃ augmente l'acidité des hydrogènes benzyliques et facilite ainsi la formation de carbanions. Ceux-ci sont ensuite condensés sur des électrophiles.

Trahanovsky et Card⁸⁰ ont mis en évidence la mobilité rapide des protons benzyliques par échange isotopique de complexes par le DMSO deutérié. D'autre part, ils ont montré que l'arrachement du proton s'effectue seulement sur la face *anti* du composé complexé (Schéma 46).



Schéma 46

⁸⁰Trahanovsky, W.S.; Card, R.J. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2897.

L'association d'une grande variété de systèmes basiques et d'électrophiles a permis d'élargir les applications synthétiques des carbanions formés⁸¹.

En particulier, la condensation d'aldéhydes a été étudiée par l'équipe de Synthèse Organométallique de notre laboratoire⁸² (Schéma 47).



Schéma 47

Une réaction particulière a également été étudiée par cette équipe : la transposition de Wittig qui met en jeu un carbanion en α d'un atome d'oxygène. De hautes diastéréosélectivités ont ainsi été observées à partir de complexes arènetricarbonylchrome orthodisubstitués⁸³ (Schéma 48).



Schéma 48

⁸¹a) Simmoneaux, G.; Jaouen, G. Tetrahedron 1979, 35, 2249.

b) Davies, S. G.; Goodfellow, C. L. J. Organomet. Chem. 1989, 370, C5.

c) Sénéchal-Tocquer, M.C.; Sénéchal, D.; Gentric, D.; Le Bihan, J.Y.; Caro, B. J. Organomet. Chem. 1991, 420, 185.

d) Sénéchal-Tocquer, M.C.; Sénéchal, D.; Le Bihan, J.Y.; Gentric, D.; Caro, B.; Gruselle, M.; Jaouen, G. J. Organomet. Chem. 1992, 433, 261.

e) Le Bihan, J.Y.; Sénéchal-Tocquer, M.C.; Sénéchal, D.; Gentric, D.; Caro, B.; Hallet, J. F.; Saillard, J. Y.; Jaouen, G.; Top, S. *Tetrahedron.* 1988, 44, 3565.

f) Ewin, R. A; ; Simpkins, N. S. Synlett 1996, 317.

⁸²a) Jaouen, G.; Top, S.; Laconi, A.; Couturier, D.; Brocard, J J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2207.
b) Brocard, J.; Goetgheluck, S.; Pélinski, L. J. Organomet. Chem. 1994, 476, C12.

c) Lebibi, J.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Brocard, J. Tetrahedron 1990, 46, 6011.

⁸³a) Brocard, J.; Mahmoudi, M.; Pélinski, L.; Maciejewski, L. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2549.
b) Mahmoudi, M.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Brocard, J. J. Organomet. Chem. 1991, 405, 93.

III.4.3 Addition stéréosélective de nucléophiles

La présence d'un greffon tricarbonylchrome induit une différenciation des deux faces de l'arène. La complexation permet d'effectuer un contrôle stéréosélectif lors d'addition de nucléophiles sur une fonction carbonyle en position α de l'arène^{84,85}. Ainsi, l'addition s'effectue principalement en *anti* du greffon Cr(CO)₃. Par exemple, la réduction de l'indanone tricarbonylchrome a permis d'obtenir les alcools optiquement purs (Schéma 49)⁸⁴.



Schéma 49

L'utilisation de l'entité $Cr(CO)_3$ lors de réactions radicalaires permet également le contrôle de la diastéréosélectivité. Ainsi, Merlic et Walsh⁸⁶ ont synthétisé des lactones cycliques à partir de cétones ou d'aldéhydes situés en α ou β d'un arène complexé, à l'aide d'iodure de samarium (Schéma 50). Un seul des diastéréoisomères est observé.



L'addition stéréosélective d'une grande variété de nucléophiles sur des aldéhydes arènetricarbonylchrome orthodisubstitués a été étudiée⁸⁷. En particulier, l'addition de nucléophiles fonctionnalisés a été réalisée au laboratoire : réaction de Réformatsky⁸⁸ et

⁸⁴Caro, B. ; Jaouen, G. Tetrahedron Lett. 1974, 14, 1229.

⁸⁵Schmalz, H.-G. ; Jope, H. Tetrahedron 1998, 54, 3457.

⁸⁶ Merlic, C.A.; Walsh, J.C. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2083.

⁸⁷ Solladié-Cavallo, A. Advances in Metal-Organic Chemistry 1989, JAI Press, Vol. 1, 93-133.

⁸⁸ a) Brocard, J. ; Pélinski, L. ; Lebibi, J. J. Organomet. Chem. 1987, 337, 47.

b) Brocard, J.; Mahmoudi, L.; Pélinski, L.; Maciejewski, L. Tetrahedron 1990, 46, 6995.

réaction d'aldolisation^{88b}. La présence du greffon tricarbonylchrome a, là encore, permis d'obtenir de hautes diastéréosélectivités lors de ces réactions (Schéma 51 et 52).



III.5. Utilisation en catalyse

Les complexes arènetricarbonylchrome sont par ailleurs utilisés dans différentes réactions catalytiques, soit comme substrat, soit comme ligand.

III.5.1 Substrat complexé

Au laboratoire⁸⁹, une méthoxycarbonylation de dérivés (η^6 -arène)-Cr(CO)₃ halogénés a été réalisé en présence d'un catalyseur au palladium (Schéma 53). Le rapport substitution / méthoxycarbonylation dépend des effets électroniques des substituants de

⁸⁹ Carpentier, J.-F. ; Finet, E. ; Castanet, Y. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 4995.

l'arène complexé, mais également de ceux induits par l'entité Cr(CO)₃ qui active la liaison C-X.



D'autres réactions catalysées au palladium ont par la suite été effectuées. Ainsi, Kündig et coll⁹⁰ ont réalisé des cyclisations intramoléculaires (réaction de Heck) avec de hautes diastéréosélectivités (Schéma 54).





La stéréochimie du carbone portant le groupement CH_2CO_2Me (position *anti* par rapport au greffon $Cr(CO)_3$) est imposée par l'encombrement stérique apporté par $Cr(CO)_3$.

Un autre exemple de réaction catalytique utilisant des substrats complexés par le greffon Cr(CO)₃ est la réaction d'hydroformylation asymétrique.

A partir du $(\eta^6$ -styrène)Cr(CO)₃, Jackson et coll.⁹¹ ont montré l'influence de la complexation sur cette réaction en présence de ligands chiraux tels que la Diop et la Binap (Schéma 55 et Tableau 10).

⁹⁰ Crousse, B.; Xu, L.-H.; Bernardinelli, G.; Kündig, E.P. Synlett 1998, 658.

⁹¹ Doyle, M.M.; Jackson, W.R.; Perlmutter, P. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5357.



Tableau 10 : Hydroformylation du styrène complexé

catalyseur	conversion (%)	b / n	ee (%), (conf.)
PtCl ₂ [Diop]/SnCl ₂ ^a	82	90 / 10	20 (<i>R</i>)
PtCl ₂ [Binap]/SnCl ₂	89	93 / 7	7 (R)
[RhCl(CO) ₂] ₂ /Diop	73	73 / 27	46 (<i>R</i>)
[RhCl(CO) ₂] ₂ /Binap	36	32 / 68	0

^a à titre de comparaison : hydroformylation du styrène : conversion : 90%,

b / n : 23 / 77, ee = 26%

Les auteurs ont montré que la présence de l'entité $Cr(CO)_3$ permet d'effectuer l'hydroformylation dans des conditions opératoires plus douces et d'obtenir une meilleure régiosélectivité mais au détriment de l'énantiosélectivité.

Cette réaction a également été réalisée au laboratoire, mais à partir de styrènetricarbonylchrome orthodisubstitués (Schéma 56) et d'indènetricarbonylchrome⁹². Une régiosélectivité totale en aldéhyde branché est observée, quel que soit le complexe de départ.

Une bonne diastéréosélectivité est obtenue à partir des styrènetricarbonylchrome.



⁹² Brocard, J.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Naili, S.; Bricout, H.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Organomet. Chem. 1994, 483, C1.

III.5.2 Ligand complexé

Au laboratoire⁹³, des réactions d'hydroformylation ont également été réalisées en présence d'un groupement $Cr(CO)_3$ mais porté cette fois-ci par le ligand et non pas par le substrat (Schéma 57).





Cependant, les résultats obtenus montrent une sélectivité correcte mais des excès énantiomériques proches de zéro. Il est à noter toutefois que le ligand chiral est une monophosphine.

D'autres exemples d'applications catalytiques de ligands arènetricarbonylchrome ont été décrits. Parmi eux, la condensation de dialkylzinc sur les aldéhydes représente la réaction la plus explorée. La présence d'un ligand chiral en quantité catalytique permet d'obtenir de bonnes énantiosélectivités (Schéma 58)⁹⁴.



Schéma 58

⁹³ Thèse S. Naïli, Lille, 1995.

⁹⁴ Soai, K.; Niwa, S. Chem. Rev. 1992, 92, 833.

Uemura et coll⁹⁵ ont remarqué un effet bénéfique de la complexation par le greffon $Cr(CO)_3$ sur l'énantiosélectivité de l'éthylation du benzaldéhyde. Le gain en excès énantiomérique atteint 69 points (Schéma 59 et Tableau 11).



Tableau 11 : Ethylation du benzaldéhyde

ligand	conv. (%)	ee (%)
1	71	24
2	87	93
3	89	95

De même, des études effectuées par le groupe de Synthèse Organométallique du laboratoire ont permis d'observer une augmentation de l'énantiosélectivité de cette réaction en utilisant des ligands complexés dérivés de l'indanol et du tétralol⁹⁶ (Schéma 60), mais ce phénomène d'amplification n'est toutefois pas général.

⁹⁵ a) Uemura, M.; Miyake, R.; Hayashi, Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1696.

b) Uemura, M.; Miyake, R.; Nakayama, K.; Shiro, M.; Hayashi, Y. J. Org. Chem. 1993, 58, 1238

⁹⁶ a) Malfait, S.; Pélinski, L.; Brocard, J. Tetrahedron : Asymmetry 1996, 7, 653.

b) Malfait, S.; Pélinski, L.; Brocard, J. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2595.



Le même effet a été observé par Jones et coll.^{97,98} en utilisant des dérivés complexés de la Noréphédrine. Un de ces catalyseurs a été utilisé dans une étape de la synthèse du (R)-(-)-rododendrol (Schéma 61).



Une autre application décrite par Uemura et coll.99 concerne les réactions de couplage utilisant un catalyseur au palladium (Schéma 62).

⁹⁷ Heaton, S.B.; Jones, G.B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1693. ⁹⁸ Jones, G.B.; Heaton, S.B. *Tetrahedron : Asymmetry* **1993**, *4*, 261.

⁹⁹ Uemura, M.; Miyake, R.; Nishimura, H.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. Tetrahedron : Asymmetry 1992, 3 (2), 213.



Récemment, la réaction d'hydroboration d'arènes vinyliques a été réalisée par Chung et coll. en présence d'un arènetricarbonylchrome substitué par une diamine et un groupement phosphine¹⁰⁰ (Schéma 63).





Ces rappels bibliographiques permettent d'illustrer l'apport bénéfique lié à l'utilisation d'un greffon tricarbonylchrome dans différentes réactions qu'il soit présent sur les substrats à transformer ou sur les catalyseurs. Certains ligands chiraux AMPP peuvent possèder un noyau aromatique dans le squelette carboné et sont donc susceptibles d'être modifiés par complexation. Il nous a donc paru important d'évaluer l'apport de l'entité Cr(CO)₃ sur l'activité et l'énantiosélectivité de ce type de réactions lorsque cela a été possible.

¹⁰⁰ Son, S. U.; Jang, H. Y.; Lee, I. S.; Chung, Y. K. Organometallics 1998, 17, 3236.

DEUXIEME PARTI E. RESULTATS

CHAPITRE I.

SYNTHESES DES AMINOALCOOLS

I. INTRODUCTION

A mon arrivée au laboratoire en 1996, les meilleurs résultats en hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées en présence de composés de rhodium et de ruthénium étaient obtenus avec des ligands basés sur la structure de l'oxo-5-prolinol.



Avec l'objectif d'avoir accès à des ligands hautement énantiosélectifs applicables à une plus grande diversité de substrats, il nous semblait primordial de mettre encore plus l'accent sur la rigidité des squelettes et de pouvoir faire varier finement les propriétés stériques et électroniques de l'ensemble.

II. LES AMINOALCOOLS PRECURSEURS DES LIGANDS AMPP

Dans cet esprit, deux aminoalcools ont particulièrement attiré notre attention :



Le (S)-2-hydroxyméthylindoline 1 dont la structure de base est proche de l'oxo-5prolinol. Un accroissement de la rigidité de l'ensemble du cycle est attendu du fait de la structure bicyclique. Sa synthèse est effectuée en deux étapes à partir de l'acide (S)-indolique. La première étape consiste à réduire la fonction acide en présence du complexe BH₃•SMe₂. Le dérivé boré intermédiaire est hydrolysé immédiatement à l'aide d'une solution de soude (Schéma 64).



Schéma 64

Une extraction standard permet d'obtenir l'aminoalcool 1 quantitativement sous forme d'une poudre blanche.

Le (S)-3-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (2) dont l'atome d'azote est situé dans un cycle à 6 chaînons et en β du noyau aromatique (absence de conjugaison). Des effets électroniques différents sont de ce fait attendus.

Pour effectuer sa synthèse, la stratégie précédente a été appliquée pour la réduction de l'acide (S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléique. Cependant, le complexe intermédiaire est hydrolysé plus difficilement et nous n'avons pas été en mesure d'aboutir à une procédure parfaitement reproductible. Nous avons par conséquent utilisé une autre voie de synthèse.

Pour ce faire, l'acide est estérifié par l'éthanol en présence de $SOCl_2$ puis réduit par NaBH₄ pour conduire à 2 avec un rendement de 80 % (Schéma 65).



Comme pour les autres AMPP, ces aminoalcools possèdent une chiralité en α de l'azote et les ligands qui en résultent permettent la formation d'un métallocycle à sept chaînons. La présence des noyaux aromatiques est particulièrement intéressante puisqu'elle permet de faire encore varier les propriétés électroniques et stériques en les complexant par l'entité tricarbonylchrome comme mentionné précédemment. Dans ce cas, une chiralité supplémentaire, à présent de type métallocénique, permettra de juger d'un effet diastéréomérique en catalyse.

Deux autres aminoalcools ont aussi été pris en considération pour des raisons stériques principalement. Il s'agit du (S)-1-pyrrolidine-2-yl-cyclopentanol **3** et du (S)-2-hydroxyméthylazétidine **4**:



Enfin, en raison des bonnes propriétés énantiosélectives présentées par les ligands diphosphines aryles issus du propranonol, leurs analogues cycloalkylés ont fait l'objet de la même évaluation.



II.1. Synthèses des tricarbonylchrome-indoline (Cr(CO)₃-Indolinol)

La complexation directe de 1 par l'hexacarbonylchrome $Cr(CO)_6$ conduit à un mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti*. Néanmoins, la séparation de ces derniers par colonne chromatographique de silice n'a pas été possible à ce stade. Par conséquent, la fonction alcool a été transformée en éther silylé (OSiMe₂^tBu) avant l'étape de la complexation (Schéma 66).





Cette dernière est réalisée en présence de $Cr(CO)_6$ dans un mélange de dibutyléther et de THF. Les deux diastéréoisomères *syn* et *anti* séparés sur colonne de silice sont obtenus avec un rendement global de 70 % (Schéma 67).



Schéma 67

Le rapport diastéréoisomérique des composés *syn* et *anti* est de 24/76. La formation du produit majoritaire *anti* s'explique par la gêne stérique induite par le groupement silyléther vis à vis du groupement $Cr(CO)_3$ lorsque ces deux entités se situent sur une même face de la molécule, ce qui est le cas dans l'isomère *syn* (Schéma 68).



syn

anti

Schéma 68

La fonction alcool est ensuite déprotégée par action du fluorure de tétrabutylammonium pour donner chacun des deux diastéréoisomères *syn* et *anti* avec des rendements quantitatifs (Schéma 69).



II.2. Synthèses des tricarbonylchrome-hydroxyméthyltétrahydroisoquinoléine (Cr(CO)₃-Quinonol)

La synthèse de ces complexes a été en premier lieu tentée en appliquant la stratégie précédente. Cependant, les diastéréoisomères *syn* et *anti* n'ont pu être séparés sur colonne de gel de silice. Ceci peut s'expliquer par la flexibilité de cette structure organique qui permet une disposition équatoriale pour le groupement silyléther dans les deux isomères *syn* et *anti*. Les isomères résultants ne sont alors plus suffisamment différenciés au niveau interaction Cr-silyléther pour une séparation par chromatographie.

Au travers de tentatives infructueuses, nous avons constaté que pour séparer les deux isomères, il était important de substituer la fonction amine et la fonction acide. Après transformation de ces deux fonctions respectivement en amide et ester puis complexation par l'hexacarbonylchrome, il a été possible d'obtenir les deux diastéréoisomères *syn* et *anti* correspondants (Schéma 70).



Schéma 70

Ces derniers sont obtenus avec un rendement global de 48% dans un rapport *anti / syn* de 54/46. Le diastéréoisomère *anti* reste le produit majoritaire de la complexation mais dans une moindre proportion par rapport à celui obtenu précédemment.

Enfin, après réduction simultanée par NaBH₄ des deux fonctions amide et ester, les deux aminoalcools *syn* et *anti* sont obtenus avec un rendement de 85% (Schéma 71).



Schéma 71

III. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de la (S)-2-hydroxyméthylindoline (1) et de la (S)-3-hydroxyméthyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine (2).



Ces deux aminoalccols ont été complexés en présence d'hexacarbonylchrome et les diastéréoisomères chromés correspondants ont été obtenus optiquement purs à l'aide de deux stratégies différentes.


La synthèse d'un aminoalcool possédant uniquement une chiralité planaire est à l'étude, mais la séparation des deux énantiomères n'a pu être réalisée à ce jour.

Le chapitre suivant présente la synthèse de ligands aminophosphinephosphinites à partir de ces aminoalcools.

CHAPITRE II.

SYNTHESES DES AMPP

I. INTRODUCTION

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, nous avons sélectionné certains aminoalcools pour une évaluation en catalyse des ligands diphosphorés correspondants. Le but est bien sûr de juger des effets électroniques et/ou stériques induits mais aussi de pouvoir optimiser les systèmes catalytiques basés sur les AMPP. Dans cette optique, nous avons donc cherché à effectuer la synthèse de ligands issus des 9 aminoalcools présentés dans le schéma 72 (page suivante).

Le schéma général de synthèse des ligands AMPP est le même quel que soit l'aminoalcool et la chlorophosphine considérés.

La chlorophosphine est additionnée sur l'aminoalcool dissous dans un mélange éther/triéthylamine. Après agitation à température ambiante ou à 50 °C pendant un temps variable selon le ligand, les mélanges réactionnels sont filtrés sur alumine basique activée. Cette filtration permet d'éliminer le chlorure formé au cours de la synthèse mais aussi un excès éventuel de chlorophosphine et des oxydes de phosphines, sous-produits présents fréquemment. L'évaporation du solvant permet d'obtenir le ligand souhaité (rdt = 50-80 %) sous forme d'huile ou de poudre (cf. partie expérimentale).

De manière systématique, l'avancement des réactions est suivi par RMN ³¹P {¹H}. La réaction est arrêtée lorsque les monodentates intermédiaires "OP-NH" et "OH-NP" sont totalement convertis en AMPP "OP-NP".

Trois chlorophosphines ont été utilisées : la chlorodiphénylphosphine et la chlorodicyclohexylphosphine qui sont commerciales, et la chlorodicyclopentylphosphine qui est synthétisée au laboratoire selon l'équation suivante^{63e} :

 $CpMgCl + PCl_3 \longrightarrow PCp_2Cl + MgCl_2$

La chlorodicyclopentylphosphine est ensuite isolée avec un rendement de 80% après distillation.

74



Schéma 72

II. SYNTHESE DES LIGANDS ISSUS DES AMINOALCOOLS LIBRES

II.1. Les aryl-AMPP

Généralement, la préparation de ces ligands est effectuée à température ambiante pendant une nuit. Les AMPP obtenus possèdent des groupements phényles sur les atomes de phosphore ce qui leur confèrent un caractère de ligand "acide" (Schéma 73). Leurs déplacements chimiques en RMN du phosphore sont regroupés dans le tableau 12 :



Schéma 73

Ligand	δ ³¹ P (P-O) (ppm)	δ ³¹ P (P-N) (ppm)
(S)-Ph,Ph-AzeNOP	115,4	46,7
(S)-Ph,Ph-IndoNOP	114,2	41,6
(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	114,1	61,4
(R)-Ph,Ph-PropraNOP	114,7	50,1

Tableau 12 : Les Ph, Ph-AMPP

Les spectres RMN se présentent sous forme de deux singulets. Le plus déblindé est attribué à la fonction phosphinite O-P du fait des électronégativités respectives des atomes d'oxygène et d'azote.

Les valeurs des déplacements chimiques des fonctions phosphinites sont quasi identiques quel que soit le ligand. Par contre, le signal de la fonction aminophosphine est plus affecté par l'environnement lié aux différents substituants. Ainsi, le signal P(N) du (S)-Ph,Ph-QuinoNOP est plus déblindé que ceux des deux autres ligands cycliques. La présence de la paire d'électrons libres du phosphore dans une orbitale s proche du noyau et l'influence des courants de cycle des noyaux aromatiques dans la molécule vont influer sur les déplacements chimiques des atomes de phosphore. La variation du déplacement chimique sera fonction de la grandeur relative de ces deux facteurs.

La structure et la flexibilité différentes des deux ligands (S)-Ph,Ph-IndoNOP et (S)-Ph,Ph-QuinoNOP place l'atome de phosphore de la fonction aminophosphine dans des environnements différents ce qui n'est pas le cas pour l'extrémité phosphinite des ligands.

II.2. Les alkyl-AMPP

La chlorodicyclopentylphosphine et la chlorodicyclohexylphosphine sont des agents phosphorés plus basiques et plus encombrants que la chlorodiphénylphosphine du fait de leurs substituants cycloalkyles. Par conséquent, la substitution du chlore devient plus difficile. A température ambiante, seuls les alkyl-AzeNOP ont pu être obtenus en 18 h de réaction. L'addition à température ambiante de deux équivalents d'alkylphosphine sur les autres aminoalcools conduit seulement aux monodentates OP-NH. Ceci peut s'expliquer par le faible encombrement stérique autour de l'atome d'azote de l'azenol par rapport aux autres précurseurs.

Cependant, lorsque les réactions sont réalisées dans le THF à 50 °C, nous avons été en mesure de synthétiser tous les alkyl-AMPP issus des précurseurs cycliques envisagés à l'exception de Cy,Cy-IndoNOP. Pour ce dernier, la combinaison de l'encombrement stérique présenté par les réactifs et de la conjugaison N-cycle aromatique qui diminue la nucléophilie de l'atome d'azote peut expliquer la difficulté à obtenir la liaison N-P de ce ligand selon cette

77

stratégie de synthèse. La structure des ligands et leurs caractéristiques RMN ${}^{31}P$ { ^{1}H } sont rassemblées dans les schémas 74 et 75 et les tableaux 13 et 14 :



Tableau 13: Les Cp, Cp-AMPP

Ligand	δ ³¹ P (P-O) (ppm)	δ ³¹ P (P-N) (ppm)	
(S)-Cp,Cp-AzeNOP	144,0	56,6	
(S)-Cp,Cp-PentaProNOP	113,5	73,0	
(S)-Cp,Cp-IndoNOP	145,3	59,6 / 66,3	
(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	143,5	78,0	

Les signaux observés en RMN ³¹P pour les sites P(O) et P(N) sont généralement des singulets très fins. Cependant, le ligand (*S*)-Cp,Cp-IndoNOP se singularise puisque le signal correspondant au "résidu" P(N) se présente sous forme de deux singulets très larges à température ambiante. Le comportement dynamique suggéré par cette observation a été étudié par RMN ³¹P à température variable et sera présenté à la fin de ce chapitre.



Tableau 14 : Les Cy, Cy-AMPP

Ligand	δ ³¹ P (P-O) (ppm)	δ^{31} P (P-N) (ppm)
(S)-Cy,Cy-AzeNOP	149,0	55,5
(S)-Cy,Cy-PentaProNOP	118,0	74,7
(S)-Cy,Cy-QuinoNOP	146,7	77,2

Contrairement aux autres ligands, les ligands alkyl-PentaProNOP possèdent une fonction alcool tertiaire et un blindage du signal ³¹P de la fonction phosphinite est observé dans ce cas.

Pour les ligands alkylés, l'influence des substituants portés par les atomes de phosphore et de la structure du squelette chiral est plus marquée que dans le cas des aryl-AMPP précédents.

Les essais de synthèse des ligands alkyl-AMPP issus du (R)-propranonol en suivant la stratégie ci-dessus n'ont permis d'obtenir que les monodentates OP-NH (Schéma 76).





En plus de la basicité de la chorophosphine, la présence du groupement isopropyle sur l'atome d'azote entraîne une gêne stérique pour l'approche de celle-ci. L'utilisation de bases plus fortes telles que la pyridine, une déprotonation par le butyllithium, ou encore une activation thermique plus importante (dans le toluène) n'ont pas conduit à l'aminophosphine au cours des différentes tentatives.

III. SYNTHESE DES LIGANDS ISSUS DES AMINOALCOOLS COMPLEXES

La synthèse des ligands complexés par le greffon $Cr(CO)_3$ s'effectue selon la stratégie classique. Cependant, pour éviter la décomplexation qui s'effectue à la lumière naturelle, les synthèses sont menées à l'abri de la lumière.

Des difficultés pour reproduire les synthèses ont été rencontrées. Malgré les précautions prises, le chrome se décomplexe parfois durant la synthèse. Il arrive également qu'un produit intermédiaire se forme en quantité importante ($\delta^{31}P = 49,6$ ppm). Dans ce cas, la réaction est bloquée systématiquement. Ce produit apparaît indépendamment de utilisé l'aminoalcool et présence de chlorodicyclopentylphosphine en ou de chlorodicyclohexylphosphine. Nous avons également remarqué que la formation de ce produit diminue lorsque la synthèse est effectuée dans des conditions plus concentrées. Cependant, ce produit n'a pas encore été identifié.

Seuls les ligands présentés dans les schémas 77 et 78 et les tableaux 15 et 16 ont été synthétisés à ce jour.

80

Cr(CO)₃-Ph,Ph-AMPP



Lizond	δ ³¹ P (P-O) (ppm)	δ^{31} P (P-N) (ppm)
Ligand	$(\delta^{31}P (P-O) \text{ ligand libre})$	(δ^{31} P (P-N) ligand libre)
(S)-anti-Cr(CO) ₃ -Ph,Ph- IndoNOP	116,9 (114,2)	43,1 (41,6)
(S)-syn-Cr(CO) ₃ -Ph,Ph-	115.2 (114.2)	47.9 (41.6)
IndoNOP	115,5 (114,2)	47,8 (41,0)
(S)-anti-Cr(CO)3-Ph,Ph- QuinoNOP	115,1 (114,1)	64,7 (61,4)
(S)-syn-Cr(CO) ₃ -Ph,Ph- QuinoNOP	116,1 (114,1)	56,7 (61,4)

Tableau 15 : Les Cr(CO)₃-Ph,Ph-AMPP

Les déplacements chimiques de ces quatre ligands sont très proches de ceux de leurs analogues non complexés. Un très faible déblindage est observé pour les fonctions phosphinites ($\Delta \delta = 1,0-2,7$ ppm) et aminophosphines ($\Delta \delta = 1,5-6,2$ ppm) à l'exception de la fonction P-N du (*S*)-*syn*-Cr(CO)₃-Ph,Ph-QuinoNOP pour laquelle le signal est légèrement blindé.

Cr(CO)₃-Cp,Cp-AMPP et Cr(CO)₃-Cy,Cy-AMPP.





(S)-anti-Cr(CO)3-Cy,Cy-IndoNOP



(S)-syn-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP



(S)-syn-Cr(CO)₃-Cy,Cy-IndoNOP

Schéma 78

Lizand	δ ³¹ P (P-O) (ppm)	δ ³¹ P (P-N) (ppm)	
Ligand	(δ^{31} P (P-O) ligand libre)	(δ^{31} P (P-N) ligand libre)	
(S)-anti-Cr(CO) ₃ -Cp,Cp-	149 5 (145 3)	55 2 (59 6 / 66 3)	
IndoNOP	117,5 (115,5)	55,2 (59,67 66,5)	
(S)-syn-Cr(CO) ₃ -Cp,Cp-	146.0 (145.3)	66 4 / 73 2 (59 6 / 66 3)	
IndoNOP	110,0 (110,0)		
(S)-anti-Cr(CO)3-Cy,Cy-	152.0	75.6	
IndoNOP	152,0	75,0	
(S)-syn-Cr(CO) ₃ -Cy,Cy-	151.4	76.4	
IndoNOP			

Tableau 16: Les Cr(CO)₃-Cp,Cp-AMPP et Cr(CO)₃-Cy,Cy-AMPP

De même que pour le (S)-Cp,Cp-IndoNOP, le signal de la fonction aminophosphine du ligand (S)-syn-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP se présente sous forme de deux singulets en RMN ³¹P.

La présence du trépied tricarbonylchrome influe certainement sur les déplacements chimiques mais pas de façon rationnelle par rapport aux déplacements chimiques du ligand libre. Un léger blindage est observé pour la fonction P-N du ligand (*S*)-*anti*-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP ($\Delta \delta = 7,7$ ppm) alors que le signal de la même fonction est déblindé pour le ligand (*S*)-*syn*-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP ($\Delta \delta = 6,8$ ppm). Le signal des fonctions phosphinites est déblindé quel que soit le ligand.

IV. ETUDE DES LIGANDS PAR RMN A TEMPERATURE VARIABLE.

Comme nous l'avons vu précédemment, le ligand (S)-Cp,Cp-IndoNOP présente un doublet sur le spectre RMN ³¹P {¹H} correspondant à l'atome de phosphore de la fonction aminophosphine. Ceci suggère un phénomène dynamique. Pour une telle molécule, deux processus sont susceptibles de conduire à des conformères en équilibre. Il s'agit d'une part de l'inversion pyramidale de l'azote et d'autre part d'un empêchement à la libre rotation du groupement CH_2OPR_2 .

Pour ce qui est du premier processus, un atome d'azote lié à trois atomes de carbone présente une géométrie pyramidale avec une barrière inversion de 6-8 kcal.mol⁻¹⁽¹⁰¹⁾. Cette inversion n'est pas observée habituellement à l'échelle de temps de la RMN (NH₃ : 2.10^{11} inversions toutes les secondes, échelle de temps RMN : 10^{-1} - 10^{-6} sec.¹⁰²). Néanmoins, dans certains cas, cette inversion peut-être ralentie voire bloquée¹⁰³. Cela se produit lorsque l'azote est dans un petit cycle ou/et voisin d'un atome disposant d'une paire d'électrons libres. Dans le ligand ci-dessus, ces deux éléments sont présents dans une certaine mesure ce qui peut justifier l'observation de deux signaux à température ambiante.

Nous avons réalisé une étude RMN ³¹P à température variable des ligands.

Lorsque le ligand (S)-Cp,Cp-IndoNOP en solution dans CDCl₃ est placé à -40° C dans la sonde, chacun des deux atomes de phosphore donne deux signaux en RMN ³¹P.

¹⁰¹ Dewey, M. A.; Arif, A. M.; Gladyst, J. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 712.

¹⁰² Crabtree, R. H. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals Wiley : New-York 1988, 220.

¹⁰³ March, J; Advanced Organic Chemistry, Third Edition, Wiley : New-York 1985, 86.

Lorsque la solution est réchauffée, les résonances s'élargissent, se déplacent et coalescent à deux températures différentes : P(O) à 18 °C et P(N) à 45 °C (Schéma 79).



Une analyse standard de ces données aboutit à la détermination des énergies d'activation des processus ΔG^{\neq} de 13,4 kcal.mol⁻¹ pour la fonction P(O) et de 13,7 kcal.mol⁻¹ pour la fonction P(N) (cf Annexes). Ces deux valeurs d'énergie sont très proches. De plus, la présence de l'atome de phosphore sur l'azote appauvrit celui-ci en électrons, et devrait donc abaisser la barrière d'énergie d'inversion de l'azote (< 6-8 kcal.mol⁻¹) et non pas l'augmenter.

84

Nous avons donc attribué ces deux dédoublements à un seul processus, à savoir la formation de deux rotamères due à l'empêchement de la libre rotation de CH₂OPR₂.

Une expérience identique a été réalisée par RMN mais dans le toluène d⁸.

Le même phénomène est observé, mais les températures de coalescence sont différentes par rapport au cas où le solvant deutérié est le chloroforme (P(O) : $Tc_1 = -25^{\circ}C$; P(N) : $Tc_2 = -45^{\circ}C$).

Ceci peut être interprété par la variation de la vitesse d'échange suivant le solvant deutérié dans lequel on effectue le spectre RMN.

Une étude identique a été réalisée avec le ligand (S)-Ph,Ph-IndoNOP. Son spectre RMN à température ambiante ne présente pas de dédoublement. Cependant, lorsque l'on diminue la température, une décoalescence du signal correspondant à la fonction OP apparaît. Le spectre RMN à -90 °C dans le toluène d⁸ montre un doublet non résolu pour cette fonction et un singulet pour la fonction NP.

Les limites inférieures et supérieures de la gamme de température étudiée sont imposées par les caractéristiques des solvants deutériés.

Par contre, le spectre RMN du ligand (S)-Cp,Cp-oxoProNOP ne présente aucune modification des signaux lorsque l'on descend en température, ce qui indique que l'échange dynamique entre les deux diastéréoisomères n'est pas ralenti, même à -90 °C.

V. CONCLUSION

Les synthèses des ligands aminophosphinephosphinites ont été réalisées en une étape à partir des aminoalcools correspondants.

La présence du greffon tricarbonylchrome implique des contraintes stériques et électroniques qui diminuent la réactivité des aminoalcools complexés sur les chlorophosphines.

De même, les alkyl-AMPP issus du propanonol n'ont pu être synthétisés à cause de l'encombrement stérique au niveau de la fonction amine. Seuls les monodentates ont été obtenus.

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

Des ligands AMPP ont déjà été associés à des catalyseurs avec efficacité dans diverses réactions de catalyse asymétrique. Les ligands synthétisés ont été utilisés comme ligand chiral associé à des précurseurs rhodiés ou ruthéniés lors de réactions d'hydrogénation asymétrique de différentes cétones fonctionnalisées. Cette étude fait l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE III.

HYDROGENATION ASYMETRIQUE

I. INTRODUCTION.

Nous avons déjà vu en introduction bibliographique que l'hydrogénation asymétrique est une méthode attractive pour obtenir des alcools optiquement actifs. Néanmoins, il existe d'autres méthodes catalytiques importantes qui sont mentionnées ci-dessous.

Parmi elles, la réduction par les boranes en présence de quantités catalytiques d'oxazaborolidines est très étudiée¹⁰⁴. Cette réaction de réduction est une étape clé de plusieurs synthèses de composés thérapeutiques. Par exemple, un intermédiaire de la synthèse de la Fluoxetine¹⁰⁵, utilisé comme antidépresseur (Prozac[®]), est obtenu par réduction à l'aide d'une oxazaborolidine dérivée de la proline (Schéma 80).





L'hydrosilylation des cétones est l'équivalent d'une réduction puisque les éthers silylés formés sont aisément hydrolysés en alcools^{10,106}. D'excellents résultats ont été observés sur les α -cétoesters et les α -cétoamides, mais également sur les arylalkylcétones. Ainsi, des énantiosélectivités supérieures à 90% ont été obtenues à l'aide de complexes bisoxazolines¹⁰⁷ (Schéma 81).

¹⁰⁴ Corey, E. J.; Helel, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986-2012.

¹⁰⁵ Corey, E. J.; Reichard, G. A. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5207-5210.

¹⁰⁶ Ojima, I. Catalytic Asymmetric Synthesis ; VCH Publishers, Inc. : New-York, 1993.

¹⁰⁷ Nishizawa, M.; Noyori, R. in Comprehensive Orgnic Synthesis, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, 8, chap.1.7.



Schéma 81

Une autre méthode est la réduction par transfert d'hydrogène catalysée généralement par des complexes Ru¹⁰⁸ et Rh¹⁰⁹. Les ligands chiraux qui ont été associés efficacement à ces métaux ont été principalement des diamines et des aminoalcools.

Les substrats qui ont été ciblés par ce procédé sont des cétones simples aromatiques^{108a} (Schéma 82) ainsi que des α -cétoesters^{109b}.





Cette réaction est également étudiée au laboratoire^{56,57}. Par exemple, des complexes à base de ruthénium associés à l'éphédrine, avec le 2-propranol comme source d'hydrogène, ont été utilisés pour catalyser la réduction de β -cétoesters. Des énantiosélectivités supérieures à 90 % ont été observées⁵⁶ (Schéma 83).

¹⁰⁸ a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562.
b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97.

¹⁰⁹ a) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1999, 64, 2186.

b) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 705.

c) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. Chem. Rev. 1992, 92, 1051.





Outre la réaction de transfert d'hydrogène, un effort certain est fait au laboratoire en direction de la réduction de dérivés carbonylés par hydrogénation asymétrique en présence de catalyseurs portant des diphosphines chirales.

Les résultats antérieurs montrent que les AMPP sont particulièrement adaptés à cette dernière réaction. Les résultats de l'évaluation des ligands présentés dans le chapitre précédent sont décrits ci-après.

II. LES DIFFERENTS SUBSTRATS

Quatre substrats ont été sélectionnés pour cette étude. Pour certains de ces substrats, les produits d'hydrogénation constituent des intermédiaires de molécules à intérêt biologique.

Ainsi, la cétopantoyllactone qui est le substrat de référence au laboratoire, est réduit en pantoyllactone (Schéma 84).





L'acide pantothénique issu de la pantoyllactone est une vitamine hydrosoluble sous forme de sel de calcium (vitamine B5) et un constituant majeur du coenzyme A^{110,111} nécessaire dans le métabolisme des protéines, matières grasses et carbohydrates.

Des excès énantiomériques de 98,7 % ont déjà été obtenus avec ce substrat.

¹¹⁰ Purko, M.; Nelson W. O.; Wood, W. A. J. Biol. Chem. 1954, 207, 51.

¹¹¹ Brown, G. M.; Reynolds, J. J. Annu. Rev. Biochem. 1963, 32, 419.

L'hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide conduit, après hydrolyse, à l'acide mandélique, dont certains esters sont utilisés comme antiseptiques urinaires et en cosmétologie (Schéma 85).







Enfin, le chlorhydrate de la 2-(N,N-diméthylamino)-acétophénone a été hydrogéné afin d'évaluer le meilleur AMPP synthétisé sur ce substrat précurseur d'époxystyrène chiral (Schéma 87).



II.1. Précurseurs catalytiques

Comme il a été mis en évidence que les complexes neutres sont plus performants que les complexes ioniques, et que le toluène, solvant peu polaire, offre le meilleur compromis entre activité et sélectivité pour l'hydrogénation de la cétopantoyllactone, du *N*-benzylbenzoylformamide et du pyruvate d'éthyle, les tests catalytiques ont été effectués à l'aide de deux précurseurs covalents : $[Rh(COD)(OCOCF_3)]_2$ et $[Rh(COD)Cl]_2$ dans le toluène.

Un complexe du ruthénium a également été utilisé pour l'hydrogénation de la cétopantoyllactone : Ru(COD)(2-méthylallyl)₂. Ces catalyses sont effectuées dans le dichlorométhane.

Les précurseurs catalytiques rhodiés sont préparés in situ. Les précurseurs catalytiques ruthéniés sont synthétisés avant la réaction de catalyse.

II.2. Conditions opératoires

Les réactions d'hydrogénation ont été effectuées sous pression atmosphérique ou sous 50 bar d'hydrogène, soit à température ambiante, soit à 50 °C. Le rapport substrat / rhodium standard est de 200.

Les excès énantiomériques sont déterminés par chromatographie chirale en phase gaz pour la pantoyllactone (130 °C ; 0,9 bar) et pour le lactate d'éthyle (80 °C ; 0,7 bar), et à partir des rotations maximales des énantiomères purs pour le (*S*)-*N*-benzylmandélamide ($[\alpha]_D = +$ 82,2° (c 1,09 ; CHCl₃)¹¹².

Tous les tests effectués avec les ligands issus de l'oxoprolinol ont été réalisés lors de précédentes thèses.

¹¹² Hatat, C. ; Karim, A. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Petit, F. New J. Chem. 1990, 14, 141.

III. HYDROGENATION DE LA CETOPANTOYLLACTONE

III.1. Influence de la structure carbonée du squelette du ligand

- aryl-AMPP

Le tableau 17 rassemble les résultats des réactions effectuées avec les aryl-AMPP.

Tableau 17 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence de complexes[Rh(aryl-AMPP)X]2ª.

entrée	Ligands	t (h)	% conv	% ee (conf.)
1	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP ^b	48	100	51,8 (<i>R</i>)
2	(R)-Ph,Ph-PropraNOP	22	100	29 (<i>S</i>)
3	(S)-Ph,Ph-AzeNOP	18	39	12 (<i>R</i>)
4	(S)-Ph,Ph-IndoNOP	66	81	50 (<i>R</i>)
5	(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	89	94	37 (<i>R</i>)

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, T = 50 °C, P_{H2} = 50 bar,

 $X = OCOCF_3$. ^b X = CI.

Ces résultats mettent en évidence les très faibles activités catalytiques obtenues avec les ligands aryl-AMPP ce qui a déjà été observé par ailleurs. Ceci est attribué à leur faible basicité. Cependant, des énantiosélectivités moyennes sont atteintes avec les ligands qui présentent les squelettes carbonés les plus rigides. Ainsi, l'excès énantiomérique atteint 50 % avec la (S)-Ph,Ph-IndoNOP, valeur proche de celle obtenue avec la (S)-Ph,Ph-oxoProNOP bien que l'hydrogénation ait été réalisée dans des conditions différentes.

De fait, la (S)-Ph,Ph-IndoNOP et la (S)-Ph,Ph-oxoProNOP peuvent être comparées si nous considérons les propriétés stériques bénéfiques que peuvent induire le cycle aromatique accolé pour le premier et la fonction carbonyle pour le second. Pour ce qui est de la (S)-Ph,Ph-QuinoNOP qui possède aussi un cycle aromatique accolé, la présence du cycle à 6 chaînons laisse néanmoins une plus grande flexibilité au squelette du ligand. De plus, la position de l'atome d'azote qui n'est à présent plus conjugué avec l'arène modifie aussi les propriétés électroniques de l'atome de phosphore qui le porte. - alkyl-AMPP

Les résultats obtenus en hydrogénation de la cétopantoyllactone sont rassemblés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Hydrogénat	ion de la cétopantoy	llactone en pré	sence de complexes
ព្	Rh(alkyl-AMPP)(OC	$COCF_3)]_2^a$.	

entrée	Ligands	t (h)	% conv	% ee (conf.)
6	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	0.1	100	98,7 (<i>R</i>)
7	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	0.17	100	>99 (<i>R</i>)
8	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	0.33	100	95 (<i>R</i>)
9	(S)-Cy,Cy-QuinoNOP	0.17	100	97 (<i>R</i>)
10	(S)-Cp,Cp-AzeNOP	17	94	0
11	(S)-Cy,Cy-AzeNOP	0.3	100	16 (<i>R</i>)
12	(S)-Cp,Cp-PentaProNOP	1	100	43 (<i>R</i>)
13	(S)-Cy,Cy-PentaProNOP	0.33	100	10 (<i>R</i>)

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, T = 20 °C, P_{H2} = 50 bar.

Le remplacement des substituants aryles sur les atomes de phosphore par des substituants alkyles permet d'augmenter les activités et les énantiosélectivités quel que soit le ligand considéré. Il est clair que la basicité des atomes de phosphore est l'une des caractéristiques essentielles qui permet un meilleur transfert de chiralité du ligand au substrat tel qu'il est observé ici. Cette basicité liée aux substituants alkyles associée à l'encombrement stérique de ces derniers influence favorablement l'énantiosélectivité, mais également l'activité des catalyseurs puisque les temps de réaction sont fortement réduits pour des conditions plus douces. Ceci est en accord avec les travaux d'Achiwa et coll.¹¹³ qui ont démontré que l'activité du catalyseur est d'autant plus grande que le groupement phosphoré est riche en électrons.

La rigidité globale de la structure carbonée chirale du ligand peut aussi être corrélée à l'énantiosélectivité des catalyseurs. Ainsi, les ligands issus des structures les plus rigides conduisent aux meilleures sélectivités (entrées 7 et 8).

¹¹³ Takeda, H.; Hosokawa; Aburatani, M.; Achiwa, K. Synlett 1991, 193.

Les ligands (S)-Cp,Cp-AzeNOP et (S)-Cy,Cy-AzeNOP conduisent à des énantiosélectivités très faibles et de façon systématique (entrées 10 et 11). Un paragraphe sera développé ultérieurement afin de comprendre ces résultats (cf. Pureté optique des ligands).

L'encombrement stérique adjacent à la fonction phosphinite des ligands (S)-Cp,Cp-PentaProNOP et (S)-Cy,Cy-PentaProNOP engendré par le cycle à 5 en α de la fonction P-O implique une moins grande différenciation des diastéréoisomères intermédiaires. Celle-ci est certainement responsable des excès énantiomériques plus modestes obtenus pour ces ligands (entrées 12 et 13).

Ces résultats montrent que l'on s'approche de l'équilibre idéal entre rigidité et encombrement stérique des squelettes carbonés pour les ligands AMPP les plus performants.

III.2. Influence du trépied Cr(CO)₃

Nous avons vu que la présence de noyaux aromatiques dans le squelette carboné des ligands IndoNOP et QuinoNOP permettait de réaliser une complexation par le trépied tricarbonylchrome et donc de faire encore varier les propriétés électroniques et stériques des ligands qui en sont issus en vue d'une optimisation des AMPP.

Les ligands complexés par $Cr(CO)_3$ en position *syn* ou *anti* qui ont pu être synthétisés ont été associés au précurseur $[Rh(COD)(OCOCF_3)]_2$ pour hydrogéner la cétopantoyllactone. Les résultats sont regroupés dans le tableau 19.

entrée	Ligands	Τ(°C)	D (har)	t (h)	Conv	ee (%),
entree		I (C)	I H2 (Dal)	τ (Π)	(%)	(conf.)
14	(S)-Ph,Ph-IndoNOP	50	50	66	81	50 (R)
15	anti-Cr(CO)3-(S)-Ph,Ph-IndoNOP	50	50	24	77	20 <i>(R)</i>
16	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(<i>S</i>)-Ph,Ph-IndoNOP	50	50	120	59	29 (R)
17	(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	50	50	89	94	37 <i>(R)</i>
18	anti-Cr(CO) ₃ -(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	50	50	69	91	72 <i>(R)</i>
19	syn-Cr(CO) ₃ -(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	50	50	69	85	17 <i>(R)</i>
20	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	20	50	0,17	100	>99 (R)
21	n	20	1	0,17	100	> 99 (R)
22	anti-Cr(CO) ₃ -(S)-Cp,Cp-IndoNOP	20	50	1,5	100	84 <i>(R)</i>
23	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(<i>S</i>)-Cp,Cp-IndoNOP	50	50	22	100	> 99 (R)
24	н	20	50	0,08	100	> 99 (R)
25	"	20	1	1	100	> 99 (R)
26	anti-Cr(CO) ₃ -(S)-Cy,Cy-IndoNOP	50	50	1,5	100	88 (R)
27	н	20	50	1,5	55	93 (R)
28	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(<i>S</i>)-Cy,Cy-IndoNOP	50	50	1	73	90 <i>(R)</i>
29	11	20	1	2	80	> 99 (R)

Tableau 19 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence de complexes [Rh(Cr(CO)₃-alkyl-AMPP)(OCOCF₃)]₂^a.

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1.

L'analyse de ces résultats montre les très bonnes énantiosélectivités maintenues avec les ligands alkyl-AMPP complexés en position *syn*. Comme l'excès énantiomérique obtenu avec le ligand libre (S)-Cp,Cp-IndoNOP est déjà supérieur à 99 %, il n'est pas possible de conclure à un effet bénéfique du trépied tricarbonylchrome localisé en position *syn* des ligands alkyl-AMPP sur l'énantiosélectivité.

Les activités et énantiosélectivités obtenues avec les ligands alkyl-AMPP complexés en *anti* sont inférieures à celles observées avec le ligand libre ou le ligand complexé en *syn*. Ceci peut être interprété par une contribution stérique plus importante pour le ligand dont le greffon $Cr(CO)_3$ est du même coté que la fonction phosphinite ce qui diminue le nombre de conformations possibles des intermédiaires. La structure métallocyclique est alors bloquée dans sa conformation préférentielle.

Par contre, les ligands aryl-AMPP complexés conduisent à des excès énantiomériques plus faibles que le ligand libre.

L'inverse est observé dans la série aryl-QuinoNOP chromés. En effet, un résultat intéressant concerne l'augmentation de l'énantiosélectivité grâce à la complexation *anti* de $Cr(CO)_3$ sur le ligand Ph,Ph-QuinoNOP (entrées 17 et 18). L'hétérocycle azoté quinonol est beaucoup plus flexible que celui du squelette indolinol. Néanmoins, la présence de $Cr(CO)_3$ limite certainement le nombre d'isomères induisant ainsi à une meilleure énantiosélectivité. Les ligands alkyl-QuinoNOP seront donc intéressants à synthétiser pour confirmer cette hypothèse.

III.3. Influence de l'entité X

Des études antérieures ont montré la supériorité des complexes neutres par rapport aux complexes ioniques lors de réductions de cétones.

Pour notre part, nous avons comparé systématiquement les propriétés des catalyseurs issus de deux complexes neutres : $[Rh(COD)Cl]_2$ et $[Rh(COD)(OCOCF_3)]_2$ en hydrogénation de la cétopantoyllactone.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 20 :

entrée	Ligands	X	P _{H2} (bar)	t (h)	ee (%),
					(conf.)
30	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	OCOCF ₃	1	0,1	98,7 (R)
31	н	CI	1	1,2	96 (R)
32	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	OCOCF ₃	1	1	97,7 <i>(R)</i>
33	н	Cl	1	18	96,6 <i>(R)</i>
34	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	OCOCF ₃	50	0,17	> 99 (R)
35	н	Cl	50	0,5	98 (R)
36	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(<i>S</i>)-Cp,Cp-IndoNOP	OCOCF ₃	50	0,08	>99 (R)
37	n	C1	50	1	98,8 <i>(R)</i>
38	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	OCOCF ₃	50	0,33	95 (R)
39	II.	Cl	50	1	92 <i>(R)</i>

Tableau 20 : Influence de l'entité X sur l'hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence de complexes [Rh(alkyl-AMPP)X]₂.

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, T = $20 \circ$ C, conv. = 100%.

Les complexes Rh-OCOCF₃ s'avèrent plus énantiosélectifs que les homologues chlorés. Bien qu'une recherche systématique des $t_{1/2}$ n'ait pas été effectuée dans tous les cas, il apparaît que les précurseurs catalytiques trifluoroacétylés sont plus actifs que leurs analogues chlorés. Cette différence d'activité est attribuée à l'existence de différentes espèces catalytiques dépendantes de la nature du ligand X sur le rhodium.

Le cycle catalytique peut se définir en 5 étapes (Schéma 88).



S: Solvant

Schéma 88

Contrairement à l'halogène, le groupe trifluoroacétate peut exister sous deux formes durant le cycle catalytique : une forme chélatante et une forme monodentate :



Ceci pourrait aider à la formation du précurseur catalytique par dissociation du dimère $[Rh(P_2)X]_2 \rightarrow [Rh(P_2)]X$ et indiquer que le ligand X intervient au niveau cinétique global de la réaction mais aussi dans l'étape énantiodéterminante. Pour cette dernière, la présence du ligand X sur le centre métallique peut être raisonnablement déduite pendant toute

la durée du cycle catalytique. Pour ce qui est de la cinétique, le ligand OCOCF₃ peut conduire à une concentration plus grande d'espèce active par rapport au ligand chloré et/ou intervenir favorablement dans l'étape cinétiquement déterminante du cycle catalytique.

Plusieurs propriétés du ligand OCOCF3 peuvent apporter des éléments :

- La forme chélatante peut stabiliser l'intermédiaire catalytique à 16 électrons qui reste à 14 électrons dans le cas de l'halogène (Schéma 89).



Schéma 89

- Le groupement trifluoroacétate étant électroattracteur, il peut favoriser la coordination de la cétone par diminution globale de la basicité du centre métallique.

Cependant, les énantiosélectivités restent très élevées puisqu'elles sont supérieures à 90 % avec les alkyl-AMPP dans tous les cas présentés.

III.4. Influence de la pression

Cette étude a été effectuée pour les ligands alkyl-AMPP associés aux précurseurs trifluoroacétylés. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 21.

entrée	Ligands	P _{H2} (bar)	t (h)	ee (%), (conf.)
40	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	50	0,17	>99 (R)
41	"	1	0,17	> 99 (<i>R</i>)
42	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	50	0,33	95 (<i>R</i>)
43	"	1	1,5	95 (R)
44	(S)-Cy,Cy-QuinoNOP	50	0,17	97 (<i>R</i>)
45	"	1	1	97 (<i>R</i>)

Tableau 21 : Influence de la pression sur l'hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence de complexes [Rh(alkyl-AMPP)(OCOCF₃)]₂^a.

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, T = $20 \circ$ C, conv. = 100 %.

La pression d'hydrogène n'affecte pas l'énantiosélectivité de la réaction. La faible dépendance de l'énantiosélectivité vis-à-vis de ce paramètre traduit un comportement général observé avec les cétones. Cette observation laisse penser que l'étape d'addition oxydante de l'hydrogène moléculaire n'est pas une étape énantiodéterminante dans le cycle catalytique de l'hydrogénation.

III.5. Augmentation du rapport Substrat / Rhodium

Les meilleurs résultats pour cette réaction modèle ont été obtenus à l'aide du système catalytique $[Rh((S)-Cp,Cp-IndoNOP)(OCOCF_3)]_2$: Celui-ci a été utilisé pour effectuer cette réaction avec un rapport substrat / rhodium de 1000 (Tableau 22).

Tableau 22 : Influence du rapport S / Rh sur l'hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence du complexe [Rh((S)-Cp,Cp-IndoNOP)(OCOCF3)]^a.

entrée	ligand	S / Rh	temps (h)	ee (%)
46	(S) Cr Cr IndeNOD	200	0,17	> 99
47	(3)-Cp,Cp-IndoNOP	1000	1	98

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, T = 20 °C, P = 1 bar.

Le tableau montre qu'une augmentation du rapport substrat / rhodium influence très peu l'énantiosélectivité puisqu'un excès de 98% est obtenu.

III.6. Complexes du ruthénium

Il a été montré que, contrairement aux réactions menées à l'aide de complexes de rhodium, les résultats les plus intéressants en hydrogénation au ruthénium sont obtenus avec des ligands aryl-AMPP moins basiques que les alkyl-AMPP. Des tests catalytiques ont donc été effectués à l'aide de ligands aryl-AMPP synthétisés (tableau 23).

Tableau 23 : Hydrogénation de la cétopantoyllactone en présence de complexes Ru(aryl-AMPP)(2-méthylallyl)2^a.

entrée	Ligands	T (°C)	t (h)	Conv (%)	ee (%), (conf.)
48	(S)-Ph,Ph-oxoProNOP	20	65	100	79,5 <i>(R)</i>
49	(S)-Ph,Ph-IndoNOP	50	17	100	70 <i>(R)</i>
50	(S)-Ph,Ph-IndoNOP	20	42	100	70 <i>(R)</i>
51	(S)-Ph,Ph-QuinoNOP	20	48	91	43 <i>(R)</i>
52	(<i>R</i>)-Ph,Ph-PropranoNOP	20	41	90	9 <i>(S)</i>

 \overline{a} 2 mmol de substrat dans le dichlorométhane, S / Rh = 200 / 1, P_{H2} = 50 bar.

On peut remarquer dans ce tableau qu'une augmentation de température n'a pas d'influence sur l'énantiosélectivité (entrées 49 et 50).

Comme pour les hydrogénations effectuées à l'aide de complexes de rhodium, l'énantiosélectivité augmente avec la rigidité du cycle. En effet, les excès énantiomériques observés avec les ligands (S)-Ph,Ph-oxoProNOP et (S)-Ph,Ph-IndoNOP sont assez élevés, et on observe une baisse de celle-ci lorsque l'AMPP est la (S)-Ph,Ph-QuinoNOP dont la structure carbonée contient un cycle à 6 chaînons et non plus à 5 chaînons, et est donc plus flexible.

L'énantiosélectivité obtenue avec le ligand (R)-Ph,Ph-PropranoNOP est faible. Ceci peut s'expliquer par une chaîne carbonée linéaire et surtout par l'encombrement stérique au niveau de la fonction aminophosphine du ligand. Dans tous les cas, les activités et les énantiosélectivités restent inférieures à celles observées en hydrogénation effectuée à l'aide de précurseurs de rhodium associés à des alkyl-AMPP.

III.7. Pureté optique des ligands issus du (S)-2-(hydroxyméthyl)-azétidine

Les énantiosélectivités observées en présence des ligands issus du (S)-2-(hydroxyméthyl)-azétidine en hydrogénation de la cétopantoyllactone sont très faibles voire nulles. Pour enlever toute ambiguïté et bien qu'une racémisation n'ait jamais été observée lors de la synthèse des AMPP, nous avons envisagé de vérifier la pureté optique des ligands de cette série.

En effet, les conditions basiques de synthèse des AMPP peuvent conduire à une épimérisation du centre chiral dans le cas de molécules sensibles.

Différentes méthodes existent pour déterminer la pureté optique d'un produit. La majorité de ces méthodes impliquent une transformation des énantiomères en diastéréoisomères. Ceux-ci peuvent alors être analysés sur colonne chromatographique chirale en phase gaz ou en phase liquide. Contrairement aux énantiomères, les diastéréoisomères peuvent également être identifiés en RMN puisque ceux-ci vont présenter des signaux distincts.

Les complexes de palladium orthométallés comportant des amines optiquement actives sont très utilisés pour la résolution de diphosphines asymétriques¹¹⁴. Parmi ces complexes, nous avons choisi le Di- μ -chloro-bis-[(R)-diméthyl-(1-éthyl- α -naphtyl)-aminato-C2,N]-dipalladium(II) [CN*PdCl]₂ comme auxiliaire chiral pour vérifier la pureté optique des AMPP (Schéma 90).

¹¹⁴ a) Roberts, N. K.; Wild, S. B. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 6254.

b) Martin, J. W.; Stephens, F. S.; Weerasuria, K. D.; Wild, S. B. J. Am. Chem. Soc. 1989, 110, 4346.

c) Martin, J. W.; Palmer, J. A.; Wild, S. B. Inorg. Chem. 1984, 23, 2664.

d) Berens, U.; Brown, J.; Long, J.; Selke, R. Tetrahedron : Asymmetry 1996, 7, 285.



Schéma 90

Ce complexe de palladium a été synthétisé selon la méthode originale décrite par Wild et coll.¹¹⁵qui ont été les pionniers dans l'utilisation de tels complexes pour résoudre des arsines et des phosphines¹¹⁶.

La synthèse des diastéréoisomères est effectuée dans le méthanol par réaction d'un équivalent de complexe [CN*PdCl]₂ et d'un équivalent de ligand AMPP. La solution brute est ensuite analysée par RMN ^{31}P { ^{1}H }.

Une telle synthèse a été appliquée à deux ligands : la (S)-Ph,Ph-AzeNOP et la (S)-Cy,Cy-AzeNOP.

Pour un ligand AMPP non optiquement pur, quatre isomères peuvent a priori être formés. Il s'agit de complexes issus des deux énantiomères du ligand mais aussi des deux possibilités de chélation des AMPP (Schéma 91).

¹¹⁵ Roberts, N. K.; Wild, S. B. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 6254. ¹¹⁶ a) Salem, G.; Wild, S. B. Inorg. Chem. **1983**, 22, 4049.

b) Martin, J.; Palmer, J.; Wild, S. B. Inorg. Chem. 1984, 23, 2664.



Chacun des diastéréoisomères présenterait quatre signaux en RMN ³¹P {¹H} (PO (d)

-Cas du ligand (S)-Ph,Ph-AzeNOP

et PN (d)).

Le spectre RMN ³¹P {¹H} enregistré à partir d'un mélange réactionnel brut de synthèse du complexe [CN*Pd((S)-Ph,Ph-AzeNOP)] dans le méthanol présente essentiellement deux doublets à 126 ppm (PO couplé au PN) et à 118 ppm (PN couplé au PO) avec chacun une constante de couplage de 50 Hz attribués de fait à un isomère unique. D'autres signaux non attribués sont présents mais ne correspondent pas raisonnablement à un autre isomère. Aucune trace d'autre doublet n'a été détectée ce qui nous laisse penser qu'un seul diastéréoisomère s'est formé et que donc le ligand (S)-Ph,Ph-AzeNOP est optiquement pur. Bien qu'une caractérisation complète n'ait pas été réalisée, nous proposons la structure suivante pour le complexe unique formé (Schéma 92).



Schéma 92

-Cas du ligand (S)-Cy,Cy-AzeNOP

Le spectre RMN ³¹P {¹H} issu d'un milieu réactionnel de synthèse du [CN*Pd((S)-Cy,Cy-AzeNOP)] est beaucoup plus complexe que le précédent. En effet, de nombreux doublets sont observés, ce qui laisse présumer la présence de différents complexes isomères de palladium. La multiplicité du spectre suggère la formation de complexes comportant deux AMPP, l'un chélaté et l'autre monodentate (Schéma 93).



Schéma 93

La formation de ce complexe serait nettement facilitée en raison de la plus grande basicité des atomes de phosphore (portant ici des groupements cyclohexyles) qui sont en mesure de substituer l'atome d'azote coordonné. Cette étude n'a pas été approfondie, la pureté optique de ce ligand ne peut donc pas être prouvée avec cette approche. Néanmoins, il n'est pas déraisonnable de conclure à un ligand optiquement pur puisqu'il a été synthétisé selon le même protocole que la (S)-Ph,Ph-AzeNOP qui lui l'est.

En conclusion, les éléments acquis suggèrent que les ligands de la série AzeNOP sont optiquement purs et que par conséquent, les faibles énantiosélectivités présentées par les

catalyseurs qui les contiennent en hydrogénation de la cétopantoyllactone sont en relation directe avec les structures et les propriétés des ligands.
IV. HYDROGENATION DU N-BENZYLBENZOYLFORMAMIDE.

Les α -cétoamides sont généralement issus des α -cétoesters correspondants par réaction avec une amine. Cependant, la présence d'une fonction amide conduit à des résultats différents et souvent meilleurs que ceux obtenus avec les cétoesters, ce qui constitue une alternative intéressante si l'on recherche l'obtention d'hydroxyesters ou d'hydroxyacides avec des puretés optiques élevées.

IV.1. Influence de la structure du squelette carboné

Les ligands cycloalkyles ont été évalués en hydrogénation du *N*-benzylbenzoylformamide (tableau 24).

Tableau 24 : Hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide en présence de complexes [Rh(alkyl-AMPP)(OCOCF₃)]2^a.

entrée	Ligands		Conv.	ee (%),
chtree	Liganus	t (II)	(%)	(conf.)
53	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	0,5	100	67 (S)
54	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	1,5	100	61 (<i>S</i>)
55	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	2,5	100	84 (<i>S</i>)
56	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	1,5	100	95 (S)
57	(S)-Cy,Cy-QuinoNOP	1,5	100	95 (S)
58	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(<i>S</i>)-Cp,Cp-IndoNOP	2	81	91 (<i>S</i>)

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, Tamb, Patm

Les résultats présentés dans le tableau prouvent les excellentes performances des catalyseurs portant des ligands alkyl-AMPP.

Dans le cas des ligands IndoNOP et QuinoNOP, leurs structures carbonées induisent une nette amélioration de l'énantiosélectivité par rapport au ligand oxoProNOP ($67 \rightarrow 84 \rightarrow 95$ % ee). La présence du trépied tricarbonylchrome permet d'élever l'énantiosélectivité de 7 points ($84\rightarrow91\%$). L'effet bénéfique de l'entité $Cr(CO)_3$ qui n'avait pu être visible en hydrogénation de la cétopantoyllactone est observé sur cette réaction. En plus de la forte rigidité présente dans le ligand (S)-Cp,Cp-IndoNOP, le *syn*-Cr(CO)₃-(S)-Cp,Cp-IndoNOP possède une deuxième chiralité métallocénique. Cette deuxième chiralité entraine un effet stérique plus important et donc un nombre de conformations possibles plus restreint.

Par contre, l'énantiosélectivité n'est pas influencée par le type de substituant cycloalkyle des groupements phosphines.

IV.2. Influence du ligand X

De même que pour la cétopantoyllactone, nous avons étudié l'influence du ligand X sur la réaction. Nous avons, pour cela, comparé les résultats obtenus à partir de deux complexes rhodiés : $[Rh(COD)(OCOCF_3)]_2$ et $[Rh(COD)Cl]_2$ (Tableau 25).

	T : de	V	• (b)	Conv	ee (%),	
entree	Ligands	А	t (n)	(%)	(conf.)	
59	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	OCOCF ₃	0,5	100	67 (<i>S</i>)	
60	11	Cl	2,3	100	80 (<i>S</i>)	
61	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	OCOCF ₃	1,5	100	61 (<i>S</i>)	
62	н	Cl	18	100	87 (<i>S</i>)	
63	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	OCOCF ₃	2,5	100	84 (<i>S</i>)	
64	"	Cl	24	53	91 (<i>S</i>)	
65	<i>syn</i> -Cr(CO) ₃ -(S)-Cp,Cp-IndoNOP	OCOCF ₃	2	81	91 (<i>S</i>)	
66	11	Cl	3	82	97 (S)	
67	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	OCOCF ₃	1,5	100	95 (S)	
56	"	$\mathrm{Cl}^{\mathtt{b}}$	43	100	91 (<i>S</i>)	

Tableau 25 : Hydrogénation du N-benzylbenzoylformamide en présence de complexes[Rh(alkyl-AMPP)X]2^a.

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, Tamb, Patm. ^bT = 50 °C, P_{H2} = 50 bar.

Ces résultats ont permis de confirmer que l'énantiosélectivité des catalyseurs possédant un ligand chloré est nettement supérieure à celle obtenue avec un précurseur trifluoroacétate. Ce comportement est opposé à celui observé pour l'hydrogénation de la cétopantoyllactone. En effet, la fonction amide présente dans le *N*-benzylbenzoylformamide a la possibilité de former une liaison hydrogène avec le chlore, ce qui n'est pas possible avec le ligand achiral trifluoroacétate. Le nombre de géométries éventuel au niveau du substrat est alors limité.

Ainsi, un gain de 7 points est observé avec le ligand syn-Cr(CO)₃-(S)-Cp,Cp-IndoNOP (entrée 66) et permet l'obtention de l'aminoalcool dont la pureté optique est la meilleure obtenue à notre connaissance pour ce substrat tout comme cela était le cas pour la cétopantoyllactone.

Cependant, l'activité liée au précurseur chloré est inférieure à celle observée avec le précurseur trifluoroacétate. Les essais effectués avec le (S)-Cp,Cp-QuinoNOP à température ambiante et à pression atmosphérique n'ont pas permis d'hydrogéner le *N*-benzylbenzoylformamide. Malheureusement, les temps de réaction de ce tableau ne sont pas optimisés. En effet, le produit hydrogéné précipitant dans le toluène à partir de 50 % de conversion, les prises d'essais effectuées ne donnent qu'une valeur approximative de la conversion. Seul l'arrêt de l'hydrogénation peut donner la conversion exacte de la réaction.

IV.3. Influence de la pression

Les essais effectués avec le (S)-Cp,Cp-QuinoNOP à température ambiante et pression atmosphérique n'ont pas permis d'hydrogéner le N-benzylbenzoylformamide. Des essais ont donc été réalisés à partir du précurseur $[Rh(COD)Cl]_2$ en augmentant la pression (Tableau 26).

	·2 ·9 ····					
ontráo	Licondo	D (atm)	t (h)	Conv	ee (%),	-
entree	Liganus	I (atili)	((I)	(%)	(conf.)	
68	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	1	24	53	91 (<i>S</i>)	-
69	н. Н	50	24	100	>99 (S)	
70	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	50	19	100	>99 (<i>S</i>)	
71	H	50 ^b	43	100	91 (<i>S</i>)	

Tableau 26 : Influence de la pression sur l'hydrogénation du l	V-
benzylbenzoylformamide ^a	

^a 2 mmol de substrat dans le toluène, S / Rh = 200 / 1, Tamb, ^b T = 50 °C.

Une élévation de pression permet d'hydrogéner très énantiosélectivement le *N*benzylbenzoylformamide. Une énantiosélectivité quasi-totale est observée avec les ligands (*S*)-Cp,Cp-IndoNOP et (*S*)-Cp,Cp-QuinoNOP. De plus, l'activité est multipliée par 2 lorsque le ligand utilisé est le (*S*)-Cp,Cp-IndoNOP. Par contre, une élévation de température a un effet néfaste sur l'activité et l'énantiosélectivité.

V. AUTRES SUBSTRATS

Le pyruvate d'éthyle est un α -cétoester aliphatique. Les ligands présentant de bonnes performances en hydrogénation de la cétopantoyllactone ont été évalués sur ce substrat (Tableau 27).

entrée	Ligand	Temps (h)	Conv. (%)	ee (%), conf.
72	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	0,5	100	82 (<i>R</i>)
73	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	0,75	100	89 (<i>R</i>)
74	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	2	100	87 (<i>R</i>)
75	(S)-Cp,Cp-QuinoNOP	1	100	80 (<i>R</i>)
76	(S)-Cy,Cy-QuinoNOP	16	75	70 (<i>R</i>)

Tableau 27 : Hydrogénation du pyruvate d'éthyle en présence de complexes [Rh(COD)(OCOCF₃)]₂

 $T = 20 \circ C, P = 50 \text{ bar}$

Ce tableau confirme les bonnes performances des ligands alkyl-AMPP possédant une certaine rigidité. Ainsi, le pyruvate d'éthyle est réduit avec un excès énantiomérique de 87 % lorsque le ligand (*S*)-Cp,Cp-IndoNOP est associé au complexe [Rh(COD)(OCOCF₃)]₂.

Cependant, ces énantiosélectivités restent inférieures à celles observées lors de l'hydrogénation de la cétopantoyllactone, tout comme l'activité catalytique. La moindre différenciation stérique de ce substrat (CH₃/OCH₂CH₃) peut expliquer les moins bonnes inductions asymétriques par rapport à la cétopantoyllactone.

Une réaction d'hydrogénation du chlorhydrate de la 2-(*N*,*N*-diméthylamino)acétophénone a été effectuée avec le ligand (*S*)-Cp,Cp-IndoNOP (Schéma 94 et Tableau 28).



Schéma 94

entrée	ligand	X	temps (h)	conv. (%)	ee (%), conf.
77	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	$[Rh]^+$	24	65	96 (<i>S</i>)
78	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	Rh-OCOCF ₃	18	100	> 99 (S)

Tableau 28 : Hydrogénation du chlorhydrate de la 2-(*N*,*N*-diméthylamino)acétophénone.^a

Un excès énantiomérique supérieur à 99 % est observé, ce qui correspond à l'énantiosélectivité la plus élevée obtenue avec ce substrat.

VI. COMPARATIF DES RESULTATS DE CETTE ETUDE AUX RESULTATS ANTERIEURS.

Le tableau 29 regroupe les meilleures énantiosélectivités observées avec les ligands issus de l'oxoprolinol suivies de celles obtenues avec les meilleurs ligands synthétisés dans cette étude, pour chacun des quatre substrats étudiés.

Tableau 29 : Comparaison des résultats de cette étude aux résultats antérieurs

substrat	ligand	Cat*	P (bar), T (°C),	ee (%),
substrat	nganu	Cat	t (h)	(conf.)
\rightarrow	(S)-Cp,Cp-oxoProNOP	Rh-OCOCF3	1, 20, 0 1	98,7 (<i>R</i>)
000	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	Rh-OCOCF ₃	1, 20, 0,17	> 99 (<i>R</i>)
	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Rh-Cl	1, 20, 18	87,0 (<i>S</i>)
	(S)-syn-Cr(CO) ₃ -	Rh-Cl	1 20 23	970(5)
0	Cp,Cp-IndoNOP	MI-CI	1, 20, 23	77,0 (5)
OEt	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Rh-OCOCF ₃	50, 20, 0,75	89,0 (<i>R</i>)
Ŏ	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	Rh-OCOCF ₃	50, 20, 2	87,0 (<i>R</i>)
NMe ₂ .HCl	(S)-Cy,Cy-oxoProNOP	Rh ⁺ -BF ₄ ⁻	50, 20, 24	96,0 (<i>S</i>)
	(S)-Cp,Cp-IndoNOP	Rh-OCOCF3	50, 20, 18	> 99 (S)

Les meilleures énantiosélectivités observées lors de cette étude sont obtenues à partir de catalyseurs dont le ligand est issu du 2-hydroxyméthylindoline.

Pour trois des substrats, les énantiosélectivités ont été améliorées et en particulier, celle du *N*-benzylbenzoylformamide qui a été augmentée de 10 points grâce à l'introduction d'un greffon tricarbonylchrome.

VII. CONCLUSION

Les études présentées dans ce chapitre montrent l'importance de la rigidité du ligand pour observer de bonnes énantiosélectivités lors de réactions d'hydrogénation asymétrique de cétones fonctionnalisées.

Ainsi, le ligand (S)-Cp,Cp-IndoNOP dont le squelette carboné est plus rigide que celui de l'oxoprolinol, conduit à une bonne activité et une énantiosélectivité quasi totale lorsqu'il est associé à un précurseur rhodié lors de l'hydrogénation de la cétopantoyllactone et de l'aminocétone. De même, un excès énantiomérique de 70 % est observé avec son homologue (S)-Ph,Ph-IndoNOP associé à un précurseur du ruthénium.

Le *N*-benzylbenzoyformamide a été hydrogéné très énantiosélectivement grâce à l'introduction du greffon tricarbonylchrome.

La synthèse de ligands AMPP possédant seulement une chiralité métallocénique est à l'étude afin de pouvoir étudier l'influence du greffon tricarbonylchrome sans présence d'autre centre de chiralité.

Parallèlement aux études expérimentales, une approche théorique du mécanisme de l'hydrogénation de cétones a aussi été réalisée.

CHAPITRE IV. ETUDES MECANISTIQUES

I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1. Introduction

Les résultats de catalyse présentés dans le chapitre précédent décrivent les bonnes performances des ligands AMPP associés au rhodium en hydrogénation de cétones fonctionnalisées. Cependant, ces réactions peuvent être optimisées et la connaissance des étapes élémentaires du cycle catalytique peut participer à cette optimisation.

Un aspect plus fondamental mérite aussi une attention particulière. Il s'agit du mécanisme de l'hydrogénation de cétones et du mécanisme de l'énantiosélection qui lui est associé. Ces éléments sont importants pour la compréhension des processus mais aussi pour le design des futurs ligands.

Néanmoins, malgré les nombreuses mises au point de systèmes catalytiques chiraux pour la réaction d'hydrogénation énantiosélective de cétones à l'aide de catalyseurs rhodiés, le mécanisme de cette réaction a été peu étudié et reste mal connu.

Dans ce chapitre, après un rappel sur le mécanisme d'hydrogénation asymétrique des énamides, nous résumerons les différents travaux réalisés et les hypothèses avancées pour le cycle catalytique d'hydrogénation de cétones puis nous présenterons notre propre approche de ce mécanisme à l'aide d'une étude de chimie théorique.

I.2. Cycle catalytique d'hydrogénation des énamides en présence de catalyseurs rhodiés

Le mécanisme d'hydrogénation des déhydroaminoacides catalysés par des complexes cationiques du rhodium a été élucidé dans les années 1980 par Halpern¹¹⁷ et Brown¹¹⁸ qui ont défini les différentes étapes du cycle catalytique (Schéma 95).

¹¹⁷ Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5952.

¹¹⁸ a) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 344.

b) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3040.





Deux cycles catalytiques "diastéréoisomériques" coexistent et conduisent respectivement aux produits d'hydrogénation des énantiomères R et S. Ces deux cycles sont en compétition et tous les intermédiaires respectifs sont des diastéréoisomères.

Les étapes successives sont :

- coordination réversible de l'énamide (chélation par C=C et C=O)
- addition oxydante irréversible de H₂
- insertion de l'oléfine
- élimination réductrice conduisant au produit d'hydrogénation.

Ces études ont aussi démontré que l'addition oxydante du dihydrogène constitue l'étape cinétiquement et énantiosélectivement déterminante. Le fait le plus remarquable découvert par Halpern et coll. est que le produit majoritaire provient d'un intermédiaire catalytique minoritaire qui réagit plus rapidement avec l'hydrogène moléculaire que le diastéréoisomère majoritaire (Schéma 96).





La première étape de coordination du substrat étant réversible, le diastéréoisomère majoritaire est isomérisé pour former le produit d'hydrogénation au travers du cycle "minoritaire" (Schéma 95).

Cependant, les espèces hexacoordonnées résultant de l'addition oxydante de H₂ sur les complexes Rh n'ont jamais pu être observées directement. Néanmoins, des travaux récents

publiés par Bargon et coll.¹¹⁹ sur l'hydrogénation de diméthylitaconate avec des catalyseurs cationiques de rhodium modifiés par des diphosphinites font état de l'observation de complexes dihydrures par RMN ¹H grâce à la technique dite de PHIP ou PASADENA. Cette technique particulière peut être mise en œuvre dès lors que des produits peuvent se former par l'addition sur une même espèce des deux atomes de la même molécule H₂, cette dernière étant issue d'un mélange d'isomères de H₂ sous forme ortho et para. L'étude du comportement des catalyseurs en présence de p-H₂ (3 bar, -15 °C) et du substrat a permis d'observer en RMN des signaux caractéristiques dans la région des hydrures résultant de l'addition simultanée des deux atomes de la molécule d'hydrogène moléculaire sous forme para.

L'accès aux intermédiaires dihydrures a aussi été envisagé à l'aide de la modélisation moléculaire. Trois équipes se sont tout particulièrement investies dans cette approche.

Brown et Evans¹²⁰, d'une part, avec un outil de mécanique moléculaire qui ne prenait en compte que des interactions de Van der Waals, ont modélisé les diastéréoisomères majoritaires et minoritaires Rh(I)-énamides de l'hydrogénation, puis les dihydrures résultants de l'addition de H₂ selon plusieurs trajectoires par rapport au plan carré P₂-Rh-substrat des précurseurs les plus stables. L'ordre de stabilité des diastéréoisomères et des dihydrures trouvé par modélisation respecte celui déduit des études expérimentales (E diastéréoisomère majoritaire < E diastéréoisomère minoritaire et E_{Rh-H2} minoritaire < E_{Rh-H2} majoritaire) (Schéma 97).

 ¹¹⁹ Harthun, A.; Kadyrov, R.; Selke, R.; Bargon, J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1103.
 ¹²⁰ Brown, J. M.; Evans, P. L. Tetrahedron 1988, 44, 4905.



Schéma 97

Bosnich et coll.¹²¹, d'autre part, avec un outil de "graphique moléculaire" centré sur la minimisation d'énergie de Van der Waals, ont modélisé l'approche de H₂ selon les mêmes trajectoires pour conclure qu'il n'y en avait qu'une de raisonnable (approche de H₂ du dessous et parallèle à P-Rh-O) pour chaque diastéréoisomère. Le complexe dihydrure qui en résulte présente une bonne disposition des atomes pour le transfert d'un hydrure sur le carbone β de l'oléfine.

Enfin, Landis et coll.¹²² ont utilisé la combinaison des données RX des complexes Rh-P₂-énamide, des effets NOE en RMN et la mécanique moléculaire afin d'analyser les complexes Rh(I)-énamide-diphosphine. Toutes les données résultantes relatives aux diastéréoisomères majoritaire et minoritaire issus de la complexation des énamides sur les complexes cationiques de Rh sont cohérentes avec les données expérimentales. A l'aide de la mécanique moléculaire, ces chercheurs ont aussi modélisé les intermédiaires octaédriques dihydrures. Outre des géométries octaédriques très distordues, les valeurs d'énergie calculées par mécanique moléculaire sont situées à $\Delta E = 40$ kcal.mol⁻¹ par rapport aux diastéréoisomères précurseurs ce qui impose une énergie d'activation encore supérieure et donc peu raisonnable et peu compatible avec les vitesses observées expérimentalement.

¹²¹ a) Bogdan, P. L.; Irwin, J. J.; Bosnich, B. Organometallics 1989, 8, 1450.

b) Bosnich, B. Pure & Applied Chem. 1990, 62, 1131.

¹²² Giovannetti, J. S. ; Kelly, C. M. ; Landis, C. R. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4040.

En résumé, si le mécanisme de l'hydrogénation des énamides avec des complexes cationiques du rhodium portant des diphosphines chirales a été élucidé, la recherche d'éléments qui aideraient à la compréhension du mécanisme intime de l'énantiosélection est toujours d'actualité.

I.3. Hydrogénation de cétones

La connaissance du mécanisme d'hydrogénation des cétones par les complexes du rhodium est bien moins avancée que dans le cas des oléfines.

Un mécanisme d'hydrogénation de cétones en présence d'un catalyseur de type Wilkinson a été proposé en 1970 par Schrock et Osborn⁵⁹. Ils proposaient la formation d'un complexe dihydrure sur lequel l'atome d'oxygène de la cétone vient se coordonner (étape lente de la réaction), puis subit l'attaque d'un hydrure avant l'élimination du produit d'hydrogénation qui s'effectue avec la participation d'une molécule d'eau qui peut être présente dans le milieu réactionnel ou ajoutée (Schéma 98).



Schéma 98

Les études effectuées par Ojima et coll.¹²³ avec des diphosphines chélatantes à la place de la monophosphine ont abouti à la proposition d'un cycle catalytique modifié. Il préconise que le produit hydrogéné est obtenu par l'intermédiaire d'un complexe σ -céto-Rh(III)-dihydrure puis un complexe de type Rh(III)-alcoxy, sans l'assistance du solvant protique (Schéma 99).

Ces résultats sont en accord avec ceux proposés par Marko et coll. basés sur l'hydrogénation de l'acétophénone catalysée par un complexe rhodium-DIOP¹²⁴ (Schéma 99).



Il a aussi été observé que les tests d'hydrogénation de cétones effectués en présence de diphosphines possédant des groupements alkyles sur les atomes de phosphore conduisent à de meilleures cinétiques que ceux menés avec des aryl-diphosphines ce qui permet de réaliser des réactions sous pression atmosphérique de H_2 et à température ambiante. Cette observation a conduit l'équipe de Tani¹²⁵ à étudier l'hydrogénation de cétones simples ou fonctionnalisées en présence de complexes de rhodium cationiques ou neutres associés à des diphosphines alkylées. Ils ont observé que les cétones fonctionnalisées étaient hydrogénées plus rapidement que les cétones simples (cyclohexanone) dans des conditions douces.

¹²³ Ojima, I.; Kogure, T. J. Organomet. Chem. 1980, 195, 239.

¹²⁴ Torös, S. ; Heil, B. ; Marko, L. J. Organomet. Chem. **1978**, 159, 401.

¹²⁵ Tani, K.; Tanigawa, E.; Tatsuno, Y.; Otsuka, S; J. Organomet. Chem. 1985, 279, 87.

Ils ont suggéré que l'étape de coordination de la cétone était préalable à l'addition oxydante de H₂. De plus, ils ont caractérisé par IR et RMN ³¹P deux complexes dont les structures sont représentées sur le schéma 100 :



Schéma 100

Ils ont proposé un cycle catalytique qui met en jeu une coordination σ de la fonction carbonyle du substrat et un transfert d'hydrure pour former une espèce alcoxy-hydrure ainsi que l'addition oxydante de l'hydrogène comme étape déterminante.

Reprenant le mécanisme proposé par Osborn, Zhang et coll.^{35a} ont étudié l'influence d'additifs et notamment de bases dans le milieu réactionnel sur le mécanisme d'hydrogénation de cétones simples avec un complexe chlororhodié associé à une diphosphine. Cette base faciliterait l'élimination réductrice du produit hydrogéné en arrachant un proton à l'intermédiaire Rh(III)-alcoxy. L'acide conjugué protone ensuite l'alcoxy qui est ainsi plus facilement éliminé (Schéma 101).



Schéma 101

Au laboratoire¹¹², un cycle catalytique a été proposé pour l'hydrogénation de cétones activées en présence de catalyseurs rhodium-AMPP. Un intermédiaire substrat-Rh(III)dihydrure a été postulé (Schéma 102).



Schéma 102

Une approche de ces complexes dihydrures a été réalisée par modélisation moléculaire, l'hypothèse de base étant qu'un contrôle thermodynamique de l'énantiosélectivité est effectué au niveau de l'intermédiaire dihydrure¹²⁶. En d'autres termes, les complexes dihydrures les plus stables conduisent après migrations successives des deux hydrures au produit hydrogéné majoritaire observé. Par conséquent, la recherche des intermédiaires les plus stables et la définition de l'hydrure qui va migrer en premier lieu doit conduire à

¹²⁶ a) Agbossou, F.; Carpentier, J. -F.; Mortreux, A.; Surpateanu, G.; Welch, New J. Chem. 1996, 20, 1047.

b) Surpateanu, G.; Agbossou, F.; Carpentier, J. -F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2259.

déterminer la configuration du produit majoritaire selon une addition de cet hydrure sur la face ProS ou ProR de la cétone.

Sur la base de travaux antérieurs, il a aussi été proposé que le ligand achiral présent dans le précurseur catalytique reste coordonné au rhodium neutre tout au long du cycle.

A partir de ces éléments, des complexes octaédriques dihydrures de Rh(III) portant un chlore, la diphosphine et la cétopantoyllactone ont été modélisés. Tous les isomères possibles ont été minimisés énergétiquement en faisant appel à une combinaison de calcul de mécanique moléculaire et d'Hückel étendu (logiciel CAChe 3.9). Il s'avère que les entités pour lesquelles la cétone, un hydrure et la diphosphine sont dans le plan carré sont les plus stables. Les sites apicaux sont occupés par le chlore et le deuxième hydrure.

La définition du premier hydrure à migrer qui contrôle la configuration du produit final a été réalisée à partir de deux paramètres obtenus par modélisation :

- l'hydrure à plus forte densité de charge associé à la distance la plus courte le séparant de l'atome de carbone,

- la superdélocalisabilité qui permet de calculer la prédisposition des électrons de la molécule à réagir avec un électrophile (par extension, le site le plus nucléophile de la molécule).

Ces deux éléments permettent d'accéder à la configuration du produit d'hydrogénation issu des intermédiaires les plus stables (Schéma 103).



Schéma 103

Les ligands sélectionnés pour ces calculs sont ceux qui ont conduit à des inversions de configuration du produit d'hydrogénation lors de la modification des substituants des atomes de phosphore (exemples : Schéma 104).

125



La configuration des produits d'hydrogénation déduite de la modélisation est en bon accord avec les résultats expérimentaux. Néanmoins, cet accord n'est pas observé pour la détermination de l'excès énantiomérique par modélisation moléculaire. En effet, nous avons considéré la différence des énergies attendues entre les deux complexes octaédriques les plus proches énergétiquement mais qui doivent conduire aux produits de configuration opposée. Cette différence d'énergie qui doit conduire à la valeur de l'excès énantiomérique est trop grande (Schéma 105 et Tableau 30). Par conséquent une telle approche ne peut être que qualitative.



Schéma 105

Système	Structure type	Energie totale relative (kcal/mol)	conf. calculée (ee)	conf. expérimentale (ee)
(S)-Ph,Cp-	1	0	R	R
isoAlaNOP	2	+3,8	R	(81%)
	2 ^a	0	S	S
(<i>R</i>)-Ph,Cp-	2 ^a	+2.5	R	(81 %)
isoAlaNOP				(01/0)
	3	0	$R>S^{b}$	S
(S)-Cp,Cp- isoAlaNOP	2	+0,6	S	(89 %)
	2	0	R	R
(S)-Ph,Cp- ProNOP	1	+17,3	S	(85 %)
	1	0	R	R
(S)-Cp,Cp- ProNOP	2	+3,0	R	(75 %)

Tableau 30 : Structures dihydrure-Rh(III). Comparaison des résultats théoriques etexpérimentaux

^a Les deux structures diffèrent par la coordination de la cétone.^b face pro*R* ou pro*S* pas définie sans ambiguité avec légère préférence pour la pro*R*.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié le mécanisme par calcul *ab initio* dans le but d'approcher le cycle catalytique complet incluant les états de transition. Ces derniers sont cruciaux pour la détermination de l'étape cinétiquement limitante. Les résultats préliminaires sont décrits ci-après.

II. NOUVELLE APPROCHE PAR CALCUL AB INITIO

Les calculs réalisés et présentés dans cette partie sont le fruit d'une collaboration avec le Dr. J. –F. Paul (Maître de Conférence spécialiste de chimie théorique dans notre laboratoire) initiée dans le cadre de cette thèse. L'ensemble des calculs a été réalisé par le Dr. J. –F. Paul.

II.1. Introduction

Nous avons rappelé précédemment les travaux de modélisation moléculaire qui ont été réalisés avec les systèmes catalytiques comportant des AMPP en hydrogénation de cétones. L'ensemble des calculs était basé sur des hypothèses issues de l'analyse de données de la bibliographie et sur les déductions qui ont pu être faites à partir des nombreux résultats de catalyse. Comme il a été mentionné précédemment, les résultats issus du calcul (mécanique moléculaire associée à la méthode semi-empirique de type Hückel étendu) sont cohérents d'un point de vue qualitatif notamment pour ce qui est de la prédiction de la configuration du produit d'hydrogénation en fonction des substituants portés par les atomes de phosphore. Néanmoins, de très nombreux points restent à être élucidés au niveau aussi bien du cycle catalytique lui-même que des états de transition et par là-même du mécanisme de l'induction asymétrique. Pour poursuivre dans cette approche plus fondamentale et complémentaire, nous avons continué cette étude par modélisation moléculaire. En particulier, nous avons entrepris une étude de chimie théorique afin d'appréhender au mieux le mécanisme de la réaction catalytique et plus précisément l'enchaînement des étapes élémentaires du cycle.

II.2. Description non mathématique des méthodes et procédures utilisées

Les théories *ab initio* permettent de prédire certaines propriétés des atomes et des molécules. Elles sont basées sur les lois fondamentales de la mécanique quantique et utilisent une variété de transformations mathématiques et de techniques d'approximation pour résoudre les équations fondamentales. De cette résolution, on peut obtenir des données observables des systèmes moléculaires que l'on étudie.

II.2.1 Résolution de l'équation de Schrödinger

L'énergie et différentes propriétés d'une molécule peuvent être obtenues en résolvant l'équation de Schrödinger (ici nous considérons l'équation indépendante du temps)¹²⁷ :

$$H\Psi = E\Psi$$

E est l'énergie du système, Ψ est la fonction d'onde qui est une fonction des positions des électrons et des noyaux, H est l'opérateur Hamiltonien. Cet opérateur est composé d'un terme d'énergie cinétique et d'énergie potentielle V qui est la répulsion de Coulomb entre chaque paire d'entités chargées et qui peut être divisée en trois termes (V = V_{en} + V_{ee} + V_{nn})

$$H = T + (V_{en} + V_{ee} + V_{nn})$$

Le premier terme correspond au terme attraction électrons-noyau, le deuxième à la répulsion électrons-électrons et le troisième à la répulsion noyau-noyau. Toutefois la résolution exacte de cette équation est inaccessible, à l'exception de petits systèmes comme H et H_2^+ par exemple, et des approximations sont nécessaires pour approcher une résolution qui sera néanmoins utilisable.

Trois grandes classes de méthodes existent pour approcher cette résolution :

- méthodes semi-empiriques telles que Hückel étendu (utilisées précédemment) qui reposent sur des paramètres expérimentaux et qui donnent des descriptions qualitatives raisonnables des systèmes,

- méthodes *ab initio* Hartree Fock basées sur des calculs quantiques avec approximations mathématiques rigoureuses et qui conduisent à des résultats de bonne qualité quantitative. Toutefois, cette dernière méthode ne prend pas en compte les effets dus aux corrélations électroniques (contribution à l'énergie des électrons qui interagissent les uns avec les autres).

¹²⁷ Parr, E. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules Oxford University Press, New-York 1989.

- La théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) qui permet de réaliser des calculs en des temps raisonnables et qui conduit notamment à des résultats fiables pour les métaux de transition.

II.2.2 Bases de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité est née avec la publication des deux théorèmes de Hohenberg et Kohn¹²⁸. Le premier théorème établit que l'état fondamental d'un système électronique ne dépend que de sa seule densité ρ . Le deuxième théorème montre que la densité est stationnaire pour l'état fondamental.

Malgré ceci, il n'était pas encore possible d'effectuer des calculs précis parce que les théorèmes ne donnent pas la forme des fonctionnelles. C'est la méthode proposée par Kohn et Sham qui va rendre possible des calculs qui deviennent à la fois moins lourds que les calculs Hartree-Fock, et d'une précision convenable. La méthode (fonctionnelle de la densité) consiste à partager l'énergie électronique en plusieurs termes qui sont calculés séparément. L'expression de l'énergie électronique est :

 $\mathbf{E} = \mathbf{E}^{\mathrm{T}} + \mathbf{E}^{\mathrm{V}} + \mathbf{E}^{\mathrm{J}} + \mathbf{E}^{\mathrm{XC}}$

 E^{T} est l'énergie cinétique (provenant du mouvement des électrons) qui peut être obtenue à partir d'orbitales représentant un système d'électrons sans interaction ayant la même densité et qui vont obéir à une équation de type Schrödinger. E^{V} comporte des termes qui décrivent l'énergie potentielle due à l'attraction noyau-électrons et à la répulsion entre les paires de noyaux. E^{J} est le terme correspondant à la répulsion électrons-électrons, et E^{XC} est l'énergie d'échange-corrélation. Elle contient l'énergie d'échange E^{X} qui trouve son origine dans la nature quantique des électrons, l'énergie de corrélation E^{C} qui traduit la nonindépendance des électrons dans leurs mouvements, et la différence entre l'énergie cinétique calculée à partir des orbitales représentant un système sans interaction et l'énergie cinétique réelle du système d'électrons en interaction.

La résolution du système doit s'effectuer de façon auto-cohérente par itérations successives. La procédure permettant de réaliser ceci est appelée la méthode SFC (Self-

¹²⁸ Hohenberg, P.; Kohn, W. Phys. Rev. B 1964, 136, 864.

Consistent-Field). De façon extrêmement simplifiée, une suite de calculs est réalisée jusqu'à l'obtention du minimum d'énergie.

II.2.3 Approximation de la Densité Locale (LDA)

A ce stade de la résolution, l'expression de l'énergie d'échange-corrélation E^{XC} demeure inconnue.

$$E^{XC} = E^X + E^C$$

L'idéal serait d'avoir une forme explicite des termes E^X et E^C , pour permettre la résolution du système de Kohn et Sham. Dans le cas où les fonctionnelles ne dépendent que de la densité électronique ρ , plusieurs auteurs ont donné des expressions à ces fonctionnelles.

II.2.4 Théorie de l'Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

L'une des difficultés d'application de l'Approximation de la Densité Locale (LDA) réside dans la non prise en compte des effets d'inhomogénéité de la densité électronique. Pour pallier ce défaut, une correction de gradient a été élaborée. La théorie de l'Approximation du Gradient Généralisé (GGA) essaie de modifier l'expression de E^{XC}, qui est la principale source d'erreur en LDA. Des corrections non locales ont donc été introduites dans les expressions des énergies d'échange et de corrélation. Les fonctionnelles corrigées dépendent de la densité électronique et du gradient de la densité.

II.2.5 Fonctionnelles hybrides

Pour ce qui est d'usage courant maintenant, les calculs DFT de type "self-consistent Kohn-Sham" sont réalisés de façon itérative en analogie avec les calculs SFC (self consistent field). La théorie de Hartree Fock comporte aussi un terme échange dans son formalisme mais ne prend pas en compte la corrélation.

131

Récemment, Becke a décrit des fonctionnelles hybrides qui incluent une combinaison de termes d'échange Hartree-Fock et DFT associés à une corrélation DFT qui permet de donner une expression nouvelle au terme E^{XC} . Une de ces fonctionnelles (B3LYP) a été utilisée pour nos calculs (3 paramètres de Becke pour l'échange et des paramètres de Lee, Young et Parr pour la corrélation DFT).

II.2.6 Ensemble de bases

Néanmoins, en plus des procédures décrites ci-dessus à définir pour les calculs, il faut aussi définir le système orbitalaire à considérer. Une approximation implique l'expression des orbitales moléculaires comme des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques sont représentées par des combinaisons linéaires de fonctions gaussiennes formant ce que l'on appelle une base de fonctions. Plus le nombre de gaussiennes est élevé, meilleure est la base. Les bases que nous employons sont des bases double ζ et triple ζ . Dans les premières, chaque orbitale est représentée par une combinaison linéaire de deux orbitales, l'une plus contractée, l'autre plus diffuse. La seconde comporte trois tailles de fonctions pour chaque orbitale.

II.2.7 Pseudo-potentiels

Si tous les électrons de chaque atome sont pris en considération, cela signifie que les fonctions d'onde de l'ensemble des électrons doivent être considérées dans le calcul, ce qui a des conséquences directes sur le temps de résolution numérique du problème. Afin de réduire les temps de calcul, des pseudo-potentiels peuvent être utilisés. Deux types d'électrons peuvent être distingués : les électrons de cœur qui restent localisés près du noyau et les électrons de valence. La méthode des pseudo-potentiels gèle les électrons de cœur en les considérant comme liés au noyau. Leur fonction d'onde ne sera pas déterminée mais leurs effets sur les autres électrons seront pris en considération sous forme d'un potentiel. Seules les fonctions d'onde de valence seront incluses dans la résolution.

Pour le rhodium, nous avons utilisé le pseudo-potentiel de Hay et Wadt¹²⁹ contenant les orbitales de cœur jusqu'aux 3d. Une base double ζ a été établie pour les orbitales de valence 4s, 4p, 4d, 5s et 5p du rhodium.

Pour les atomes d'hydrogène, de carbone, d'azote et d'oxygène, une base polarisée 6-31G* a été utilisée qui est en fait une base double ζ dans laquelle les atomes de C, N et O sont dotés de fonctions de polarisation d.

Pour les atomes de phosphore et de chlore, c'est une base 6-311G* à laquelle ont été ajoutées trois tailles de fonctions pour les orbitales s et p (triple ζ).

II.2.8 Procédure d'optimisation de géométrie (minimisation)

La procédure de minimisation est réalisée à partir d'une structure moléculaire avec une géométrie définie. L'énergie et le gradient (première dérivée de l'énergie par rapport aux positions des atomes) sont calculés. Le gradient permet de déterminer la direction de l'étape suivante et les forces agissant sur le système. Ce gradient indique également la diminution d'énergie la plus rapide sur cette surface.

L'optimisation de la géométrie (molécule dans sa conformation de plus basse énergie) est réalisée suivant la méthode suivante :

- Calcul de l'énergie totale et des forces agissant sur le système
- Modification de la position des atomes en fonction du gradient
- Calcul de l'énergie totale et des forces agissant sur le système
- Test de convergence. A la convergence, la géométrie optimisée de la structure est obtenue. Si ce test échoue, une nouvelle itération commence.

II.2.9 Cycle catalytique étudié

Le cycle catalytique schématique proposé pour l'hydrogénation asymétrique des cétones par des complexes de rhodium portant des AMPP est rappelé dans le schéma 106.

¹²⁹ Hay, P. J.; Wadt, W. R. J. Chem. Phys. 1985, 85, 299.



Schéma 106

Les étapes successives sont :

- clivage du dimère 1
- coordination de la fonction carbonyle pour former 3
- addition oxydante d'H2 pour conduire à 4
- insertion de C=O qui aboutit à 5
- élimination réductrice qui mène à $\mathbf{6}$
- dissociation qui libère 2

Il paraît bien évident qu'une approche théorique complète d'un tel cycle catalytique doit prendre en compte toutes les possibilités d'accès aux intermédiaires et états de transition selon les différents mécanismes envisageables et doit permettre de définir la séquence des étapes élémentaires ainsi que l'étape cinétiquement déterminante¹³⁰. Néanmoins, l'approche théorique que nous avons envisagée est basée sur le cycle dominant présenté sur le schéma 106. Notre première cible, dans ce contexte, a été d'optimiser et de déterminer les structures des intermédiaires impliqués dans le cycle ci-dessus et de déterminer la courbe d'énergie potentielle du mécanisme proposé.

II.2.10 Les composés modèles

Afin de pouvoir effectuer les calculs dans des temps raisonnables, nous avons été obligés d'utiliser des molécules modèles. L'aminophosphinephosphinite a été remplacée par deux entités $OH-PH_2$ et NH_2-PH_2 modèles des deux coordinats phosphorés du ligand. Durant les calculs, la proximité des fonctions OH et NH_2 a favorisé la création d'une liaison hydrogène dont nous avons bénéficié puisqu'elle permet de garder un *simili* cycle de chélation avec des atomes de phosphore en position *cis*. Le formaldéhyde et dans certains cas l'acétone ont été utilisés comme modèle pour la cétone (Schéma 107).



II.2.11 Les intermédiaires du cycle catalytique

Dans le cycle catalytique proposé, les intermédiaires ont des structures tri, tétra, penta et hexacoordonnées.

Le passage d'une géométrie à une autre se fait par coordination $(2\rightarrow 3)$, addition oxydante de H₂ $(3\rightarrow 4)$, insertion $(4\rightarrow 5)$, élimination réductrice $(5\rightarrow 6)$ et dissociation $(6\rightarrow 2)$.

¹³⁰ Matsubara, T.; Koga, N.; Ding, Y.; Musaev, D.; Morokuma, K. Organometallics 1997, 16, 1065.

De fait, des isomères existent pour chacun des intermédiaires. Nous avons par conséquent réalisé une optimisation de géométrie pour les intermédiaires qui interviennent dans le cycle catalytique. Nous avons négligé les effets de solvant dans les complexes 2 et 5.

II.2.12 Dimère précurseur

Le précurseur catalytique 1 est généré *in situ* à partir d'un complexe diénique par déplacement de l'oléfine par le ligand phosphoré. La structure du dimère modèle optimisé est représentée ci-dessous (Figure 1 et Tableau 31):



Figure 1 : Structure modèle du dimère optimisé.

Liaison	Distance	Distance	Distance
	calculée(Å)	RX ^a	\mathbf{RX}^{b}
Rh-Cl ₁	2,52	2,40	2,40
Rh-Cl ₂	2,52	2,41	2,42
Rh-PN	2,31	2,19	2,18
Rh-PO	2,26	2,16	2,16
"Rh-Rh"	3,27	/	/
Angle	Angle (°)	Angle (°)	Angle (°)
PO-Rh-PN	96	92	93

^a RhCl-(S)-Ph,Ph-Méthylmandélamide^{63e}, ^b RhCl-(S)-Ph-tLANOP¹³¹

Les distances déduites du calcul ainsi que l'angle PO-Rh-PN sont supérieurs à ceux observés sur un complexe RhCl-(S)-Ph,Ph-Méthylmandélamide^{63e} ainsi que RhCl-(S)-Ph-tLANOP¹³¹ déterminés par RX.

Dans le système réel, l'encombrement stérique des groupements PR_2 en position *cis* ainsi que les contraintes stériques liées à la conformation du squelette carboné chiral associés aux propriétés électroniques intrinsèques des atomes de phosphore conduisent aux valeurs déduites des études par RX. Les écarts observés peuvent être attribués à la non prise en compte de tous ces éléments dans le calcul.

II.2.13 Espèce catalytique

Cette espèce est obtenue par dissociation du dimère. Elle est représentée ci-dessous (Figure 2) :



Figure 2 : Structure modèle de l'espèce catalytique optimisée.

La molécule est plane. L'étape de dissociation est endothermique (ΔE = + 22 kcal.mol⁻¹).

II.2.14 Coordination de la cétone

Pour cette étape, outre les deux isomères avec la cétone coordonnée en *trans* par rapport au site P(N) ou P(O), nous avons pris en considération les modes de coordination η^1 (coordination par l'atome d'oxygène) et η^2 (coordination par la liaison $\pi_{C=O}$) de la fonction C=O du composé modèle. De plus, l'acétone a aussi été prise en compte comme composé

¹³¹ Feiken, N.; Pregosin, P.; Trabesinger, G. Organometallics, 1998, 17, 4510.

modèle pour rechercher le mode de coordination favorisé (η^1 ou η^2) à partir de l'isomère *cis* ou *trans* le plus stable issu des calculs réalisés avec le formaldéhyde.

Les quatre isomères issus de la coordination de H_2CO sont représentés dans le schéma 108 avec leur énergie par rapport à l'isomère le plus stable.



Ces quatre isomères présentent tous une conformation plan carré, la forme tétraédrique n'étant pas stable.

La différence d'énergie entre ces quatre structures reste faible, mais les deux complexes les plus stables sont les deux isomères comportant une coordination η^1 de C=O.

La coordination de la cétone est en position *trans* par rapport à la fonction phosphinite (isomère (a)). En effet, cette dernière présente un caractère acide π -accepteur plus élevé que celui de la fonction aminophosphine (Figure 3) et est en accord avec le schéma catalytique proposé avec les AMPP (Schéma 102).



Figure 3 : Coordination de la cétone. Structure la plus stable.

Deux géométries ont aussi été minimisées avec l'acétone à la place du formaldéhyde coordonné en η^1 ou η^2 . Les deux isomères présentent une différence d'énergie ΔE de 0,7 kcal.mol⁻¹ en faveur du mode η^1 (Schéma 109).



Il existe de nombreuses données expérimentales pour la coordination des cétones et des aldéhydes sur des centres métalliques. Des composés ont été isolés et caractérisés par RX ou encore étudiés par IR¹³².

Les deux types de coordination ont été observés de même que la coexistence des deux en équilibre aussi bien pour les cétones que pour les aldéhydes. Des calculs de type Hückel étendus ont été réalisés pour rationnaliser ces comportements¹³³. Le mode de coordination final est dépendant du métal, de son état d'oxydation, des ligands ancillaires et des substituants de la molécule organique^{133,134}. Le mode de coordination favorisé σ de C=O est en bon accord avec ces données.

 ¹³² Huang, Y. H.; Gladysz, J. A. J. Chem. Ed. 1988, 65, 298.
 ¹³³ Delbecq, F.; Sautet, P. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 2446.

¹³⁴ a) Wang, X.; Agbossou, F.; Dalton, D. M.; Liu, Y.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. Organometallics 1993, 12, 2699.

b) Quiros Mendez, N.; Seyler, J. W.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2323.

L'étape de coordination est exothermique ($\Delta E = -24,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

II.2.15 Addition oxydante de H₂

L'étape suivante est la formation du complexe hexacoordonné 4 par addition oxydante d'hydrogène sur le complexe tétracoordonné 3. Puisque l'hydrogène peut s'additionner endessous et en-dessus du plan carré de façon parallèle ou perpendiculaire à la liaison Rh- $O=CH_2$, tous les isomères *cis* dihydrures sont à prendre en considération. Nous avons aussi optimisé des structures octaédriques possédant des C=O π coordonnées et un complexe avec les deux hydrures en *trans*.

Onze géométries optimisées sont données dans le schéma 110.





Après optimisation totale, les formes les plus stables présentent les deux hydrures en position *cis* : l'un dans le plan carré RhP₂ en *trans* de la fonction phosphinite et l'autre en position apicale. Les structures dont les deux hydrures sont soit en position basale, soit en position apicale (H en *trans*) sont beaucoup moins stables ($\Delta E > 14$ kcal.mol⁻¹).

La cétone est coordonnée suivant un mode σ pour les quatre intermédiaires les plus stables.

L'énergie la plus faible est observée pour le complexe dont la fonction cétone est en position apicale, le chlore se trouvant en trans du P(N) (figure 4).

Nous pouvons supposer que l'addition de la molécule de dihydrogène s'est effectuée parallèlement à l'axe O-Rh-PO en repoussant le formaldéhyde en position apicale ce qui est bien connu pour l'addition oxydante de H_2 sur des complexes plans carrés¹³⁵ (schéma 111).



Figure 4 : Addition oxydante de H₂. Structure la plus stable.

¹³⁵ a) Saillard, J. -Y.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2006.
b) Ziegler, T.; Tschinke, V.; Fa, L.; Becke, A. D. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9177.

Angles	Angle (°)
PO-Rh-PN	99
Cl-Rh-PO	83
Ha-Rh-Cl	90
Hb-Rh-PN	86
Hb-Rh-Cl	90
Ha-Rh-PO	92
Ha-Rh-Hb	81
Ha-Rh-PN	88
O-Rh-PN	92
O-Rh-Ha	174
O-Rh-Hb	93

Tableau 32 : Angles de la structure optimisée

a : apicale, b : basale

La longueur de liaison Rh-P(O) est plus grande que celle de Rh-P(N). Ceci est dû à l'effet *trans* de l'hydrure¹³⁶. On peut également observer un allongement de la distance Rh-O=C en raison de l'effet *trans* de l'autre hydrure.

L'hydrure placé en *cis* de l'atome de chlore est repoussé vers l'autre hydrure à cause de l'effet stérique du groupement OCH₂ (Ha-Rh-Hb : 81° ; O-Rh-Hb : 93°). De même, l'hydrure en position apicale est éloigné des atomes de phosphore (Ha-Rh-PO : 92° ; Ha-Rh-PN : 88°).

En considérant que l'addition oxydante de H₂ sur le composé plan carré le plus stable aboutit au complexe octaédrique le plus stable, cette étape est exothermique avec $\Delta E = -5.8$ kcal.mol⁻¹.

II.2.16 Migration de l'hydrure

L'intermédiaire pentacoordonné est le produit de l'insertion de la fonction C=O dans la liaison Rh-H. La minimisation de l'énergie a été effectuée sur les six isomères de

¹³⁶ Appleton, T. G.; Clark, H. O.; Manzer, L. E. Coord. Chem. Rev. 1973, 10, 335.
conformation pyramide à base plan carré envisageables (les formes bipyramides trigonales n'ont pas été envisagées) (Schéma 112).



Les deux structures les plus stables observées sont celles où l'hydrure se trouve en position apicale. Les structures possédant l'alcoolate en position apicale sont beaucoup moins stables ($\Delta E > 15 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

La structure la plus stable est représentée sur la figure 5.



Figure 5 : Migration de l'hydrure. Structure la plus stable.

Cette étape d'insertion est exothermique ($\Delta E = -3.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

II.2.17 Insertion du deuxième hydrure

Deux structures sont envisageables à l'issue de l'insertion du deuxième hydrure (Schéma 113).





L'alcool est localisé en position *trans* de la fonction phosphinite et le chlore en position *trans* de la fonction aminophosphine pour la structure la plus stable (figure 6). Cette étape est exothermique ($\Delta E = -19.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$).



Figure 6 : Insertion du deuxième hydrure. Structure la plus stable.

L'étape suivante de dissociation de l'alcool CH₃OH qui régénère l'espèce catalytique **2** est endothermique ($\Delta E = +27,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

II.2.18 Cycle catalytique. Conclusion

La succession des différentes structures des intermédiaires les plus stables du cycle dominant (Schéma 114) permet de proposer le profil énergétique suivant (Schéma 115) :



Schéma 115

L'énergie de la réaction obtenue par calcul DFT est de $\Delta E = -25,44$ kcal.mol⁻¹. L'énergie obtenue à partir des chaleurs de formation est de -20,9 kcal.mol^{-1 137}. Le résultat observé par calcul est donc cohérent. De plus, il n'apparaît pas de complexes intermédiaires trop stables.

Les énergies des états de transition ne sont pas connues, exception faite de l'étape d'insertion de O=C dans Rh-H où une barrière de 15 kcal.mol⁻¹ a été calculée.

La structure des intermédiaires les plus stables contredit les hypothèses émises à partir de l'approche précédente faite par modélisation moléculaire (mécanique moléculaire associée à Hückel étendu).

En effet, nous avions suggéré que la cétone était coordonnée en *trans* du site P(O) ce qui semble être vérifié pour le complexe plan carré **3** à l'issu de la coordination de la cétone mais ne l'est plus pour le dérivé issu de l'étape suivante (**4**).

Cependant, il ne semble pas inexact de dire que les calculs effectués par la méthode de Hückel étendu sont beaucoup moins fiables que ceux effectués par calcul DFT. La première méthode reste qualitative et est moins performante que la deuxième.

Pour les résultats observés lors de cette étude, il n'est pas exclu aussi que dans les composés réels, l'ordre de stabilité des complexes à chaque étape du cycle soit différent de celui calculé ici en tenant compte des effets stériques et électroniques complets. L'utilisation de méthode de calculs mixtes (calculs quantiques et mécanique moléculaire) pourrait se faire en faisant participer l'ensemble du ligand et du substrat. La précision des calculs devrait s'en trouver améliorée et les résultats encore plus précis.

¹³⁷ Handbook of Chemistry and Physics-66th Edition 1985-1986, D58.

CONCLUSION GEN ERALE

L'obtention d'alcools optiquement purs est très recherchée pour leur importance dans la synthèse de molécules naturelles et pharmaceutiques. Parmi les différentes méthodes d'accès existantes, la catalyse asymétrique est particulièrement efficace et attrayante.

Ce mémoire rapporte la synthèse de ligands aminophosphinephosphinites AMPP issus d'aminoalcools libres ou complexés par le greffon tricarbonylchrome. Des catalyseurs rhodiés ou ruthéniés modifiés par ces ligands ont été mis en jeu dans des réactions d'hydrogénation asymétriques de cétones fonctionnalisées pour la production d'alcools chiraux.

Les aminoalcools complexés par le tricarbonylchrome, précurseurs des ligands, ont été synthétisés suivant deux stratégies différentes à l'issue desquelles chaque diastéréoisomère a été isolé optiquement pur.

Les synthèses des ligands aminophosphinephosphinites correspondants ont été réalisées en une étape. Les effets électroniques et stériques induits par ces ligands AMPP influencent considérablement l'énantiosélectivité et la cinétique des réactions d'hydrogénation de cétones fonctionnalisées.

Contrairement aux complexes ruthéniés où un ligand acide (aryl-AMPP) favorise l'énantiosélectivité, les alkyl-AMPP, ligands plus basiques, conduisent à de meilleurs excès énantiomériques lorsqu'ils sont associés au rhodium. En particulier, la (S)-Cp,Cp-IndoNOP a permis d'obtenir des produits hydrogénés quasi optiquement purs et cela sur trois substrats (cétopantoyllactone, *N*-benzylbenzoylformamide et chlorhydrate de la 2-(N.Ndiméthylamino)-acétophénone). De plus, l'effet bénéfique du greffon tricarbonylchrome a permis d'augmenter les énantiosélectivités l'hydrogénation lors de du Nbenzylbenzoylformamide.

Un cycle catalytique de l'hydrogénation des cétones à l'aide de complexes Rh-AMPP a été proposé à l'aide de calculs DFT inclus dans le programme Gaussian 94.

149

Pour ce qui est des perspectives, il semble important de diversifier les substrats d'hydrogénation et de tester ces nouveaux ligands AMPP dans d'autres réactions asymétriques (formation de liaison C-C par exemple).

En ce qui concerne le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique, les calculs sont à poursuivre avec notamment la recherche des états de transition afin de déterminer les étapes cinétiques et énantiosélectives de la réaction.

PARTIE EXPERIM ENTALE

I. TECHNIQUES ET ANALYSES

I.1. Tests catalytiques

Les tests catalytiques sous pression atmosphérique ont été effectués dans un erlen muni d'un robinet à trois voies reliant une ligne à vide et une ligne à azote ou à hydrogène.

Les tests catalytiques sous pression ont été effectués dans un autoclave muni d'un godet en verre de 40 ml dans lequel est placé un barreau magnétique.

Le réacteur est muni d'entrées permettant les transferts de solutions sous azote ainsi qu'une prise d'échantillon.

Le substrat est placé dans le godet puis l'autoclave est mis sous vide et placé sous courant d'azote.

La solution catalytique est préparée en tube de Schlenk puis transférée sur le substrat. Le mélange réactionnel est ensuite mis sous hydrogène.

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

I.2. Analyses

Résonance magnétique nucléaire.

Les spectres RMN ont été obtenus à partir d'un appareil BRUKER AC 300 ou BRUKER AC 200.

Les spectres RMN ¹H (300 MHz) et RMN ¹³C (75,5 MHz) ont été réalisés à 25 °C et référencés par rapport au TMS en utilisant le signal résiduel du solvant deutérié.

Les spectres RMN ${}^{31}P{}^{1}H$ (121 MHz) sont référencés par rapport à H₃PO₄ (85% dans D₂O).

Certains spectres ont été réalisés à champ magnétique bloqué dans des solvants non deutériés. Les valeurs des déplacements chimiques peuvent alors être légèrement différentes des valeurs absolues.

L'étude RMN à température variable a été effectuée sur un spectrophotomètre BRUKER AC.400.

Analyses chromatographiques

Les analyses HPLC ont été réalisées par utilisation d'un chromatographe Shimadzu SCL 6A couplé à un intégrateur Shimadzu C-R3A et équipé d'une colonne chirale Chiralcel OD.

Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil Finnigan MAT 311A (70eV) ou Concept II H-H (Kratos Analytical Ltd) (FAB).

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

Les analyses chromatographiques en phase gaz ont été réalisées sur un chromatographe Delsi série 30 à ionisation de flamme, équipé d'une colonne CP Sil 5 CB.

Les excès énantiomériques ont été déterminés par chromatographie en phase gaz sur une colonne capillaire FS-Cyclodex β -I/P (30 m x 0,32 mm) utilisant comme phase stationnaire l'Heptakis (2,3,6-tri-O-méthyl)- β -cyclo dextrine/Polysiloxane.

Calculs de chimie théorique

Les calculs de chimie théorique ont été effectués à l'aide des logiciels Gaussian 94 et CAChe 3.9.

I.3. Gaz et Solvants

۰.,

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

L'éther éthylique, le THF et le toluène sont préalablement séchés sur CaCl₂, déperoxydés par passage sur alumine basique WOELM superactivée, puis distillés respectivement sur amalgame sodium-potassium (1Na/4K), potassium et sodium, en présence de benzophénone.

L'éthanol et le méthanol sont obtenus par distillation magnésienne sous courant d'azote et conservés en tube de Schlenk.

153

Le dichlorométhane est distillé sur CaH_2 sous atmosphère d'azote et stocké en tube de Schlenk.

La triéthylamine est séchée pendant 48 heures sur pastilles de soude puis distillée sous courant d'azote en présence d'isocyanate de phényle (2% en masse/ NEt₃).

Tous les solvants utilisés pour les synthèses de ligands et les réactions d'hydrogénation sont préalablement dégazés par plusieurs cycles de congélation-décongélation sous vide.

I.4. Réactifs

La trichlorophosphine, la chlorodiphénylphosphine et la chlorodicyclopentylphosphine sont distillées avant utilisation. La chlorodicyclohexylphosphine est utilisée sans purification préalable (Strem Chemicals).

Le di- μ -chloro-bis-[(R)-diméthyl-(1-éthyl- α -naphtyl)aminato-C2,N]-dipalladium(II) est synthétisé suivant la méthode décrite par Wild¹¹⁵.

I.4.1 Synthèse de la chlorodicyclopentylphosphine

Dans un tricol, on place 21 ml (0,23 mol) de trichlorophosphine diluée dans 200 ml d'éther éthylique. A une température voisine de -50 °C, on additionne en 30 mn la solution de chlorure de cyclopentylmagnésium, placée dans l'ampoule à brome. On observe la formation d'un précipité blanc correspondant à MgCl₂. Le mélange réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température ambiante pendant une nuit. On filtre la partie surnageante sur un verre fritté recouvert de 2 cm de sable de Fontainebleau. Le précipité est lavé avec 150 ml d'éther éthylique. Après évaporation du solvant, la chlorodicyclopentylphosphine est distillée sous pression réduite (100 °C / 1mmHg, 31,67 g, 67 %).

M=205

RMN ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (CDCl₃) : δ =121 ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,42-1,73 (m, 12H), 1,78-1,93 (m, 4H), 2,06-2,22 (m, 2H).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃) : 26,5-29,0 (m).

II. SYNTHESES DES AMINOALCOOLS

II.1. (S)-2-hydroxyméthylindoline



Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un barreau aimanté, est introduit 2,5 g (15 mmoles) d'acide (S)-(-)-indoline carboxylique dilué dans 80 ml de THF.

Le complexe réducteur (BH₃•SMe₂) (12,5 ml, 0,13 mol), placé dans l'ampoule à brome, est additionné goutte à goutte à température ambiante. Une décoloration et un dégagement gazeux sont observés. En fin d'addition, le milieu réactionnel est hydrolysé à l'aide de 80 ml d'une solution aqueuse de soude 0,5 M, additionnée lentement, puis porté à reflux pendant 3h.

La solution est saturée avec K_2CO_3 . La phase organique est extraite avec 50 ml d'éther. Après évaporation des solvants, la (S)-2-hydroxyméthylindoline est obtenue sous forme d'une poudre blanche (1,34 g, 59 %).

M=149

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2,8 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=15,9 Hz, ³J=7,9 Hz), 3,1 (dd, 1H, CH₂-Ph, ³J=9,0 Hz), 3,6 (dd, 1H, CH₂-OH, ²J=10,7 Hz, ³J=6,3 Hz), 3,7 (dd, 1H, CH₂-OH, ³J=3,5 Hz), 4,0 (qt, 1H, CH), 6,65 (d, 1H, H-6', ³J=7,6 Hz), 6,7 (t, 1H, H-4', ³J=7,3 Hz), 7,0 (t, 1H, H-5', ³J=7,6 Hz), 7,1 (d, 1H, H-3', ³J=7,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 32,1 (s, *C*H₂-Ph), 60,3 (s, *C*H), 65,2 (s, *C*H₂-OH), 110,1 (s, *C*6'), 119,3 (s, *C*4'), 124,9 (s, *C*5'), 127,5 (s, *C*3'), 128,9 (s, *C*2'), 150,5 (s, *C*1').

II.2. (S)-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline



Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau aimanté, sont introduits 487,2 mg (3,3 mmol) de (S)-2-hydroxyméthylindoline, 507 mg (3,4 mmol) de chlorure de tertbutyldiméthylsilane et 38 mg (0,3 mmol) de 4-diméthylaminopyridine. Après bullage d'azote quelques minutes dans le ballon, 25 ml de dichlorométhane et 0,4685 ml (3,4 mmol) de triéthylamine sont additionnés. La solution est agitée à température ambiante pendant une nuit.

20 ml d'une solution saturée en NH₄Cl sont ajoutés puis la phase aqueuse est lavée avec 3x15 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant, le *(S)*-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)méthylindoline est purifié à l'aide d'une colonne de silice. Le produit de la réaction est obtenu par évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif et séchage prolongé sous vide de la pompe à palettes (789 mg , 90 %).

M=263

RMN ¹H (D₂O) : δ (ppm) 0,1 (s, 6H, CH₃-Si), 0,9 (s, 9H, CH₃-C), 2,6 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=15,8 Hz, ³J=5,6 Hz), 3,1 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=15,8 Hz, ³J=5,6 Hz), 3,6 (m, 2H, CH₂-OH), 3,9 (m, 1H, CH), 6,6 (d, 1H, H6', ³J=7,75 Hz), 6,7 (t, 1H, H4', ³J=7,40 Hz), 7,0 (t, 1H, H5', ³J=7,60 Hz), 7,1 (d, 1H, H3', ³J=7,30 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) -5,1 (s, CH₃-Si), 14,5 (s, C(CH₃)₃), 26,1 (s, 3C, CH₃-C), 32,3 (s, CH₂-CH), 60,6 (s, CH), 66,7 (s, CH₂-OH), 109,8 (s, C6'), 118,8 (s, C4'), 125,0 (s, C5'), 127,5 (s, C3'), 128,3 (s, C2'), 150,6 (s, C1'). MS (m:z, rel.int.) : 263 (5,8 %, M⁺), 206 (12,4 %, M⁺ - *t*Bu), 118 (100 %, M⁺ - CH₂-OSiMe₂*t*Bu).

II.3. (S)-anti-Cr(CO)₃-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline et (S)-syn-Cr(CO)₃-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline.



La (S)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)méthylindoline (789 mg, 3 mmol) et $Cr(CO)_6$ (862 mg, 3,9 mmol) sont placés dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, puis 15 ml de dibutyléther et 5 ml de THF sont additionnés (le $Cr(CO)_3$ est insoluble).

Après barbotage d'azote quelques minutes dans la solution, celle-ci est mise à reflux (135°C) pendant 72 h (la solution devient jaune lorsque $Cr(CO)_3$ est dissout). La solution est filtrée sur fritté afin d'éliminer les particules de $Cr(CO)_6$ restantes puis la solution est évaporée.

Les deux diastéréoisomères sont séparés sur une colonne de silice avec un mélange éther de pétrole/éther (80/20) comme éluant.

Après évaporation des solvants, 620 mg de diastéréoisomère *anti* (1,55 mmol) et 220 mg (0,55 mmol) de diastéréoisomère *syn* (rdt global : 70 %) sont obtenus sous forme d'huiles jaunes.

(S)-anti-Cr(CO)₃-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline

M=399

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,06 (s, 6H, CH₃-Si), 0,88 (s, 9H, CH₃-C), 2,58 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=14,9 Hz, ³J=10,6 Hz), 2,84 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=14,9 Hz, ³J=8,5 Hz), 3,59 (t, 1H, CH₂-OH, ²J=9,77 Hz), 3,73 (dd, 1H, CH₂-OH, ²J=9,77 Hz, ³J=4,15 Hz), 3,90 (s large, 1H, NH), 4,09 (m, 1H, CH), 4,80 (t, 1H, H4', ³J=6,1 Hz), 4,92 (d, 1H, H6', ³J=6,3 Hz), 5,37 (t, 1H, H5', ³J=6,3 Hz), 5,59 (d, 1H, H3', ³J=5,9 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) -5,3 (s, *C*H₃-Si), 18,3 (s, *C*(CH₃)₃), 25,9 (s, 3C, *C*H₃-C), 31,0 (s, *C*H₂-CH), 60,9 (s, *C*H), 66,0 (s, *C*H₂-OH), 73,2 (s, *C*6'), 83,8 (s, *C*4'), 93,1 (s, *C*5'), 94,7 (s, *C*3'), 97,6 (s, *C*2'), 133,6 (s, *C*1'), 234,7 (s, *C*O).

(S)-syn-Cr(CO)₃-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl)indoline

M=399

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,08 (s, 6H, CH₃-Si), 0,90 (s, 9H, CH₃-C), 2,61 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=16,2 Hz, ³J=3,3 Hz), 3,07 (dd, 1H, CH₂-Ph, ²J=16,2 Hz, ³J=9,6 Hz), 3,56 (d, 1H, CH₂-OH, ²J=4,91 Hz), 3,96 (m, 2H, CH₂-OH +CH), 4,07 (s large, 1H, NH), 4,82 (t, 1H, H4', ³J=6,1 Hz), 4,97 (d, 1H, H6', ³J=6,6 Hz), 5,34 (t, 1H, H5', ³J=6,1 Hz), 5,57 (d, 1H, H3', ³J=6,35 Hz).

II.4. (S)-anti-Cr(CO)₃-2-(hydroxyméthyl)indoline.



620 mg (1,55 mmol) de *(S)-anti*-Cr(CO)₃-2-((tert-butyldiméthylsilyloxy)méthyl) indoline sont placés dans un erlen de 50 ml. 30 ml de THF sont additionnés ainsi que 1,86 ml (1,86 mmol) de *t*-Bu₄NF 1M. Après barbotage d'azote dans la solution quelques minutes, l'erlen est laissé à 0° C pendant 4 h. La phase organique est alors extraite avec une solution de NH₄Cl saturée, lavée à l'eau, puis séchée avec Na₂SO₄.

Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'heptane, la *(S)-anti*-Cr(CO)₃-2-(hydroxyméthyl)indoline est obtenue sous forme d'une poudre jaune (350 mg, 80 %).

M=285

RMN ¹H (D₂O): δ (ppm) 2,8 (d, 2H, CH₂Ph, ²J=8,7 Hz), 3,6 (s, 1H, CH₂OH), 3,8 (d, 2H, CH₂OH + NH), 4,2 (s, 1H, CH), 4,8 (s, 1H, H4'), 5,0 (d, 1H, H6', ³J=5,5 Hz), 5,4 (s, 1H, H5'), 5,6 (d, 1H, H3', ³J=5,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 30,6 (*C*H₂Ph), 60,6 (*C*H-N), 63,9 (*C*H₂OH), 74,0 (*C*6'), 84,5 (*C*4'), 94,6 (*C*5'), 94,6 (*C*3'), 98,3 (*C*2'), 133,1 (*C*1'), 234,6 (*C*O).

MS (m:z, rel.int.) : 285 (7,7 %, M⁺), 219 (9,8 %, ?), 201 (4,8 %, M⁺ - 3CO), 149 (10,6 %, M⁺ - Cr(CO)₃), 118 (100 %, M⁺ - Cr(CO)₃ - CH₂OH).

II.5. (S)-syn-Cr(CO)₃-2-(hydroxyméthyl)indoline.



Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la synthèse de la (S)-anti-Cr(CO)₃-2-(hydroxyméthyl)indoline.

La (S)-syn-Cr(CO)₃-2-(hydroxyméthyl)indoline est obtenue sous forme d'une poudre jaune (157 mg, 100 %).

M=285

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2,6 (d, 1H, CH₂Ph, ²J=14,4 Hz), 3,1 (dd, 1H, CH₂Ph, ³J=10,3 Hz), 3,6 (d, 1H, CH₂-OH, ²J=7,3 Hz), 4,1 (m, 2H, CH + CH₂-OH), 4,8 (s, 1H, H4'), 5,0 (d, 1H, H6', ³J=6,4 Hz), 5,4 (s, 1H, H5'), 5,6 (d, 1H, H3', ³J=5,6Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 32,7 (*C*H₂Ph), 60,5 (*C*H-N), 65,3 (*C*H₂OH), 76,2 (*C*6'), 86,5 (*C*4'), 96,0 (*C*5'), 97,0 (*C*3'), 98,7 (*C*2'), 135,3 (*C*1'), 237,4 (*C*O).

MS (m:z, rel.int.) : 285 (5,0 %, M⁺), 219 (11,5 %, ?), 201 (3,0 %, M⁺ - 3CO), 149 (10,9 %, M⁺ - Cr(CO)₃), 118 (100 %, M⁺ - Cr(CO)₃ - CH₂OH).

II.6. (S)-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)-isoquinoléine



L'acide (S)-(1,2,3,4-tétrahydro)-3-isoquinoléine (1 g, 5,6 mmol) et 20 ml d'éthanol sont placés dans un bicol muni d'un réfrigérant et d'une agitation magnétique. Le chlorure de thionyle (620 μ l, 8,4 mmol) est lentement additionné et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures. L'éthanol est évaporé puis le précipité est dissout dans le dichlorométhane. La solution est saturée avec K₂CO₃ jusqu'au passage en milieu basique. La phase organique est extraite avec du dichlorométhane. Après évaporation des solvants, le (S)-(1,2,3,4-tétrahydro)-3-isoquinoléine carboxylate d'éthyle est obtenu sous forme d'une huile marron (1,1 g, 96 %).

Ce dernier (700 mg, 3,4 mmol) est dissout dans le méthanol et la solution est placée dans un erlen muni d'une agitation magnétique. Un excès de NaBH₄ est additionné puis le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. La solution est hydrolysée et extraite avec du dichlorométhane.

La (S)-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)-isoquinoléine est obtenue après évaporation des solvants sous forme d'une poudre blanche (489 mg, 88 %).

M=163

¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2,1 (s, 2H, *H* acide), 2,6 (dd, 1H, C*H*₂Ph, ²J=16,3 Hz, ³Jtrans=10,7 Hz), 2,7 (dd, 1H, C*H*₂Ph, ³Jcis=4,2 Hz), 3,1 (m, 1H, C*H*), 3,5 (dd, 1H, C*H*₂OH, ²J=10,8 Hz, ³Jtrans=8,1 Hz), 3,8 (dd, 1H, C*H*₂OH, ³Jcis=3,7 Hz), 4,0 (s, 2H, C*H*₂N), 7,0 (m, 1H, H7), 7,1 (m, 1H, H5), 7,13 (m, 2H, H6 + H8).

¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 31,1 (CH₂Ph), 47,9 (CH₂N), 55,1 (CH), 66,0 (CH₂OH), 126,0 (C7), 126,1 (C6), 126,3 (C5), 129,4 (C8), 134,1 (C9), 135,9 (C10).

II.7. (*S*)-*anti*-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4tétrahydro)isoquinoléine et la (*S*)-*syn*-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine



Le (S)-(1,2,3,4-tétrahydro)-3-isoquinoléine carboxylate d'éthyle (0,444 g; 2,3 mmol)est mis en solution dans 10 ml de CH₂Cl₂ puis 0,54 ml (6,6 mmol) de pyridine et 0,74 ml (5,06 mmol) d'anhydride trifluoroacétique sont additionnés.

Après une agitation à 0°C pendant 1 h, l'aminoester protégé est extrait avec CH_2Cl_2 et purifié sur une colonne de gel de silice. Il est obtenu sous forme d'huile (503 mg, 76%).

Celui-ci (503 mg; 1,67 mmol) est complexé suivant le même mode opératoire que celui décrit pour la (S)-2-(tert-butyldiméthylsilyloxy)méthylindoline. Les deux diastéréoisomères sont séparés sur une colonne de silice et obtenus sous forme de poudre jaune (48 %, *anti / syn* : 54/46).

Chaque diastéréoisomère est mis en solution dans le méthanol puis un excès de NaBH₄ est additionné. Après une agitation à température ambiante de 2 h, suivie d'une hydrolyse, une extraction à l'éther permet d'obtenir la (S)-anti-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-

(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine (142 mg, 85%) et la (S)-syn-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine (110 mg, 90%) sous forme de poudre jaune.

(S)-anti-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine

M = 299

¹H (acétone d₆): δ (ppm) 2,4 (dd, 1H, CH₂CH, ²J=16,86 Hz, ³Jtrans=10,74 Hz), 2,6 (dd, 1H, CH₂CH, ³Jcis=4,62 Hz), 2,8 (sext, 1H, CH), 3,5 (m, 2H, CH₂OH), 3,7 (d, 1H, CH₂N, J=16,35 Hz), 3,9 (d, 1H, CH₂N, J=16,35 Hz), 5,5 (m, 4H, H arom).

¹³C (acétone d₆): δ (ppm) 29,3 (CH₂CH), 47,5 (CH₂N), 54,8 (CH), 64,9 (CH₂OH), 93,2 (C7), 93,6 (C6), 94,0 (C5), 95,5 (C8), 108,5 (C9), 111,3 (C10), 235,1 (CO).

(S)-syn-Cr(CO)₃-3-(hydroxyméthyl)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine

M = 299

¹H (acétone d₆): δ (ppm) 2,4 (dd, 1H, CH₂-CH, ²J=16,11 Hz, ³Jtrans=3,42 Hz), 2,5 (dd, 1H, CH₂CH, ³Jcis=10,50 Hz), 2,8 (m, 1H, CH), 3,4 (m, 1H, CH₂OH), 3,6 (m, 1H, CH₂OH), 3,8 (d, 1H, CH₂N, J=16,35 Hz), 3,9 (d, 1H, CH₂N, J=16,35 Hz), 5,6 (m, 4H, H arom).

¹³C (acétone d₆): δ (ppm) 31,1 (CH₂CH), 46,6 (CH₂N), 54,6 (CH), 65,1 (CH₂OH), 93,2 (C7), 93,6 (C6), 94,1 (C5), 95,5 (C8), 110,0 (C9), 110,4 (C10), 235,1 (CO).

III. SYNTHESES DES AMINOPHOSPHINE-PHOSPHINITES

III.1. Mode opératoire général

L'aminoalcool est pesé à l'air, mis sous azote, puis solubilisé dans un mélange solvant / triéthylamine. La chlorophosphine est pesée sous azote puis transférée sur l'aminoalcool. Pour la synthèse des ligands complexés, la solution est protégée de la lumière naturelle à l'aide de papier aluminium pour empêcher la décomplexation du trépied tricarbonylchrome. Le mélange réactionnel est ensuite placé sous agitation magnétique.

L'excès de chlorophosphine, les oxydes ainsi que le chlorure d'ammonium formé sont éliminés par filtration sur alumine basique avec 20 ml d'éther éthylique. Après évaporation des solvants et séchage sous vide, l'aminoalcool est obtenu sous forme d'huile et conservé sous azote à -40 °C.

III.2. LIGANDS ISSUS DU 2-(HYDROXYMETHYL)-INDOLINE

III.2.1 (S)-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)indoline-((S)-Ph,Ph-IndoNOP)



La solution réactionnelle comportant 314 mg (2,1 mmol) d'aminoalcool et 1,38 g (6,3 mmol) de chlorodiphénylphosphine dans 3 ml d'un mélange éther éthylique-triéthylamine (2/1) est agitée à température ambiante pendant 20 h suivant le mode opératoire ci-dessus.

La (S)-Ph-Ph-indoNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (861 mg, 79 %).

M=518

RMN ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (CDCl₃) : 41,6 (s, P(N)), 114,2 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,13 (d, 1H, CH₂Ph, J=16,1 Hz), 3,40 (dd, 1H, CH₂Ph, J=16,1 Hz, J=9,7 Hz), 3,60-3,70 (m, 1H, CH₂OH), 3,70-3,85 (m, 1H, CH₂OH), 4,33 (m, 1H, CH), 6,60 (d, 1H, H-6', J=7,9 Hz), 6,75 (td, 1H, H-4', J=7,3 Hz, J=0,8 Hz), 6,91 (t, 1H, H-5', J=7,6 Hz), 7,13 (d, 1H, H-3', J=7,1 Hz), 7,30-7,54 (m, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 33,3 (s, CH₂Ph), 64,1 (dd, CH, J=15,2 Hz, J=8,9 Hz), 71,9 (d, CH₂OH, J=17,4 Hz), 111,8 (d, C-6', J= 8,5 Hz), 119,4 (s, C-4'), 124,8 (s, C-5'), 126,8 (s, C-3'), 128,2-132,2 (m, C-2'+C Phényl), 136,8 (dd, C-P), 141,8 (dd, C-P), 149,5 (d, C-1', J=3,2 Hz).

> III.2.2 (S)-(N-dicyclopentylphosphino)-2-(méthyldicyclopentylphosphinoxy)indoline ((S)-Cp,Cp-IndoNOP)



La méthode précédente a été appliquée sur 150 mg (1 mmol) d'aminoalcool, 550 mg (2,7 mmol) de chlorodicyclopentylphosphine avec 5 ml de THF et 2 ml de triéthylamine. La solution est agitée à température ambiante pendant 4 jours. La (S)-Cp,Cp-IndoNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (371 mg, 90%).

M=486

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 63,.0 (s, P(N)), 145,9 (s, P(O));

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,2-2,0 (m, 36 H, *H* Cyclopentyle), 2,97 (d, 1H, C*H*₂Ph, J=15,9 Hz), 3,18 (dd, 1H, C*H*₂Ph, J=15,9 Hz, J=9,1 Hz), 3,50 (dd, 1H, C*H*₂OH, J=17,8 Hz, J=9,5 Hz), 3,75 (m, 1H, C*H*₂O), 4,01 (m, 1H, C*H*), 6,60 (d, 1H, *H*-6', J=7,8 Hz), 6,66 (td, 1H, *H*-4', J=7,3 Hz, J=1,0 Hz), 7,00 (td, 1H, *H*-5', J=7,6 Hz, J=1,2 Hz), 7,05 (d, 1H, *H*-3', J=7,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 27,7-30,4 (m, 16C, C Cyclopentyle), 33,1 (s, *C*H₂Ph), 40,6 (d, 2C, *C*H Cyclopentyle, J=12,8 Hz), 40,8 (d, 2C, *C*H Cyclopentyle, J=13,4 Hz), 66,0 (d, *C*H-N, J=15,3 Hz), 72,7 (d, *C*H₂OH, J=11,0 Hz), 110,9 (d, *C*-6', J= 9,2 Hz), 118,5 (s, *C*-4'), 124,9 (s, *C*-5'), 126,9 (s, *C*-3').

<u>III.3. LIGANDS ISSUS DE L'ANTI-Cr(CO)₃-2-(HYDROXYMETHYL)-</u> <u>INDOLINE</u>

III.3.1 (S)-anti-Cr(CO)₃-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)indoline ((S)-anti-Cr(CO)₃-Ph,Ph-IndoNOP)



L'aminoalcool (53,8 mg, 0,19 mmol), la chlorodiphénylphosphine (133 mg, 0,6 mmol) et 4 ml d'un mélange THF-NEt₃ (3/1) sont agités à 50 °C pendant 46 h suivant le mode opératoire général. On obtient la (*S*)-*anti*-Cr(CO)₃-Ph,Ph-IndoNOP sous forme d'une huile jaune (44 mg, 36%).

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃): 43,1 (s, P(N)), 116,9 (s, P(O));

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,0 (dd, 1H, CH₂-CH, J=16,0 Hz, J=5,5 Hz), 3,2 (dd, 1H, CH₂-CH, J=16,0 Hz, J=9,9 Hz), 3,7 (td, 1H, CH₂-O, J=7,5 Hz, J=2,6 Hz), 3,9 (m, 1H, CH₂-O), 4,1 (m, 1H, CH), 4,8 (td, 1H, H5', J=6,1 Hz, J=0,7 Hz), 5,0 (dd, 1H, H-6', J=6,6 Hz, J=1,4 Hz), 5,1 (td, 1H, H-4', J=6,5 Hz, J=1,1 Hz), 5,4 (d, 1H, H-3', J=6,0 Hz), 7,2-7,5 (m, H Phényl).

III.3.2 (S)-anti-Cr(CO)₃-(N-dicyclopentylphosphino)-2-(méthyldicyclopentylphosphinoxy)-indoline ((S)-anti-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP)



Le même protocole est utilisé avec 60,2 mg (0,2 mmol) d'aminoalcool, 94,6 mg (0,46 mmol) de chlorodicyclopentylphosphine dans 3 ml d'un mélange THF / NEt₃ (2/1), avec une agitation à température ambiante durant 4 jours. La (*S*)-*anti*-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP (68,3 mg, 55 %) est obtenue sous forme d'une huile jaune.

M=621

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 55,2 (s, P(N)), 149,5 (s, P(O));

III.3.3 (S)-anti-Cr(CO)₃-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)-indoline ((S)-anti-Cr(CO)₃-Cy,Cy-IndoNOP)



La solution composée de 79,5 mg (0,28 mmol) d'aminoalcool et 170,0 mg (0,73 mmol) de chlorodicyclohexylphosphine dans 2 ml de THF et 1 ml de triéthylamine est agitée à température ambiante pendant 3 jours. La (*S*)-*anti*-Cr(CO)₃-Cy,Cy-IndoNOP (101,7 mg, 53 %) est obtenue sous forme d'une huile jaune.

M=678

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 75,6 (s, P(N)), 152,0 (s, P(O)).

III.4. LIGANDS ISSUS DU SYN-Cr(CO)₃-2-(HYDROXYMETHYL)-INDOLINE

III.4.1 (S)-syn-Cr(CO)₃-(N-diphénylphosphino)-2-(méthyldiphénylphosphinoxy)-indoline ((S)-syn-Cr(CO)₃-Ph,Ph-IndoNOP)



Le mode opératoire général est appliqué sur 50 mg (0,17 mmol) d'aminoalcool, 83 mg (0,38 mmol) de chlorodiphénylphosphine et 3 ml de mélange éther éthylique / triéthylamine (2/1). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 jours.

La (S)-syn-Cr(CO)₃-Ph,Ph-IndoNOP est obtenue sous forme d'une huile jaune (112 mg, 100%).

M=653

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 46,5 (s, P(N)), 113,9 (s, P(O)) ;

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,0 (dd, 1H, CH₂-CH, J=16,3 Hz, J=2,9 Hz), 3,2 (dd, 1H, CH₂-CH, J=16,3 Hz, J=9,5 Hz), 3,3 (m, 1H, CH₂-OH), 4,0 (m, 1H, CH₂-OH), 4,1 (m, 1H, CH), 4,8 (t, 1H, H arom, J=6,1 Hz), 5,2 (td, 1H, H arom, J=6,8 Hz, J=1,2 Hz), 5,4 (dd, 1H, H arom, J=6,8 Hz, J=1,7 Hz), 5,5 (d, 1H, H arom, J=5,8 Hz), 7,2-7,3 (m, 20 H, H phényl).

III.4.2 (S)-syn-Cr(CO)₃-(N-dicyclopentylphosphino)-2-(méthyldicyclopentylphosphinoxy)indoline ((S)-syn-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP)



L'aminoalcool (67 mg, 0,235 mmol), la chlorodicyclopentylphosphine (204,5 mg, 1 mmol) et le mélange 2 ml d'éther éthylique / 1 ml de triéthylamine constitue la solution réactionnelle qui est agitée à température ambiante pendant 4 jours. La (S)-syn-Cr(CO)₃-Cp,Cp-IndoNOP est obtenue sous forme de poudre jaune (60 mg, 40%).

M=621

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 67,3 (s, P(N)), 146,0 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,9-2,3 (m, 36H, *H* Cyclopentyle), 2,7 (dd, 1H, C*H*₂-CH, J=16,5 Hz, J=2,4 Hz), 3,0 (dd, 1H, C*H*₂-CH, J=16,5 Hz, J=9,6 Hz), 3,6 (m, 1H, C*H*₂-OH), 3,8 (m, 1H, C*H*₂-OH), 3,9 (m, 1H, C*H*), 4,6 (t, 1H, *H* arom, J=6,1 Hz), 5,2 (m, 2H, *H* arom), 5,4 (d, 1H, *H* arom, J=6,1 Hz).

MS (m/z, rel. int.) : 593 (1,1%, M⁺-CO), 537 (5,8%, M⁺-3CO), 416 (2,5%, M⁺-Cr(CO)₃-Cp), 103 (52,6%), 69 (100%, M⁺-Cp).

III.5. LIGANDS ISSUS DU (S)-3-(HYDROXYMETHYL)-(1,2,3,4-TETRAHYDRO)ISOQUINOLEINE

III.5.1 (S)-(N-dicyclophénylphosphino)-3-(méthyldicyclophénylphosphinoxy)-(1,2,3,4tétrahydro)isoquinoléine ((S)-Ph,Ph-QuinoNOP)



Le protocole général est appliqué avec 148,2 mg (0,9 mmol) d'aminoalcool, 436,9 mg (2,0 mmol) de chlorodiphénylphosphine et 5 ml d'un mélange éther éthyliquetriéthylamine. La solution est agitée à température ambiante pendant 48 h.

La (S)-Ph-Ph-QuinoNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (414,7 mg, 86%).

M=532

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 61,4 (s, P(N)), 114,1 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 3,0 (d, 1H, CH₂-Ph, J=16,1 Hz), 3,2 (dd, 1H, CH₂-Ph, J=16,1 Hz, J=5,6 Hz), 3,7-4,2 (m, 5H), 6,9-8,0 (m, 24 H, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 31,5 (d, *C*H₂-CH, J=5,5 Hz), 45,7 (d,*C*H, J=6,1 Hz), 58,8 (dd, *C*H₂-N, J=34,2 Hz, J=8,4 Hz), 70,1 (dd, *C*H₂-O, J=16,6 Hz, J=5,5 Hz), 125,7-141,9 (30 C, *C* arom).

III.5.2 (S)-(N-dicyclopentylphosphino)-3-(méthyldicyclopentylphosphinoxy)-(1,2,3,4tétrahydro)isoquinoléine ((S)-Cp,Cp-QuinoNOP)



L'aminoalcool (107,0 mg, 0,6 mmol) solubilisé dans 2 ml de THF et 1 ml de triéthylamine, et la chlorodicyclopentylphosphine (295,3 mg, 1,4 mmol) sont agités à 50 °C pendant 3 jours suivant le mode opératoire général.

La (S)-Cp,Cp-QuinoNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (214,5 mg, 72%).

M=499

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 78,0 (s, P(N)), 143,5 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,1-2,2 (m, 36H, *H* Cyclopentyle), 2,8 (dd, 1H, CH₂-CH, J=15,9 Hz, J=2,4 Hz), 2,9 (dd, 1H, CH₂-CH, J=15,9 Hz, J=5,4 Hz), 3,5 (m, 1H, CH₂-O), 3,6 (m, 1H, CH), 3,7 (m, 1H, CH₂-O), 4,1 (s, 2H, CH₂-N), 6,9 (m, 1H, *H* arom), 7,1 (m, 3H, *H* arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 25,7-31,1 (21C, CH2-CH + C Cyclopentyle), 38,2 (d, 1C, CH Cyclopentyle, J=13,6 Hz), 38,7 (d, 1C, CH Cyclopentyle, J=10,5 Hz), 40,5 (d, 1C, CH Cyclopentyle, J=15,9 Hz), 44,9 (s, 1C, CH₂-CH), 58,3 (dd, 1C, CH, J=29,3 Hz, J=7,9 Hz), 71,8 (dd, 1C, CH₂-O, J=14,8 Hz, J=5,3 Hz), 125,4 (s, 1C, C5'), 125,5 (s, 1C, C4'), 126,0 (s, 1C, C3'), 129,5 (s, 1C, C6'), 134,0 (s, 1C, C1'), 135,2 (s, 1C, C2').

III.5.3 (S)-(N-dicyclohexylphosphino)-3-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)-(1,2,3,4tétrahydro)isoquinoléine ((S)-Cy,Cy-QuinoNOP)



103,0 mg (0,6 mmol) d'aminoalcool solubilisé dans 2 ml de THF et 1 ml de triéthylamine et 323,1 mg (1,4 mmol) de chlorodicyclohexylphosphine sont agités à 50 °C pendant 3 jours suivant le même protocole.

La (S)-Cy,Cy-QuinoNOP (189,0 mg, 56 %) est obtenue sous forme d'une huile blanche.

M=556

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 77,2 (s, P(N)), 146,7 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,8-2,0 (m, 44H, *H* Cyclohexyle), 2,8 (dd, 1H, C*H*₂-CH, J=15,4 Hz, J=1,6 Hz), 2,9 (dd, 1H, C*H*₂-CH, J=15,4 Hz, J=4,9 Hz), 3,4 (m, 1H, CH₂-O), 3,5 (m, 1H, C*H*), 3,7 (m, 1H, CH₂-O), 4,1 (m, 2H, C*H*₂-N), 6,9-7,1 (m, 4H, *H* arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 26,1-30,7 (24C, *C*H2-CH + *C* Cyclopentyle), 35,0 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=15,9 Hz), 36,1 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=13,4 Hz), 37,7 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=15,9 Hz), 37,9 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=16,6 Hz), 46,1 (s, 1C, *C*H₂-CH), 59,0 (dd, 1C, *C*H, J=23,5 Hz, J=7,3 Hz), 73,0 (d, 1C, *C*H₂-O, J=23,5 Hz), 125,4 (s, 1C, *C*5'), 125,5 (s, 1C, *C*4'), 125,9 (s, 1C, *C*3'), 129,6 (s, 1C, *C*6'), 133,9 (s, 1C, *C*1'), 135,2 (s, 1C, *C*2').

172

III.6. LIGANDS ISSUS DE L'ANTI Cr(CO)₃-3-(HYDROXYMETHYL)-(1,2,3,4-TETRAHYDRO)ISOQUINOLEINE

III.6.1 (S)-Anti-Cr(CO)₃-(N-diphénylphosphino)-3-(méthyldiphénylphosphinoxy)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine ((S)-anti-Cr(CO)₃-Ph,Ph-QuinoNOP)



La solution réactionnelle comportant 60,0 mg (0,2 mmol) d'aminoalcool et 97,6 mg (0,44 mmol) de chlorodiphénylphosphine dans 3 ml d'un mélange éther éthyliquetriéthylamine (2/1) est agitée à température ambiante pendant 48 h suivant le mode opératoire ci-dessus.

La (S)-anti-Cr(CO)₃-Ph,Ph-QuinoNOP est obtenue sous forme d'huile jaune (80,1 mg, 60 %).

M=667

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 64,7 (s, P(N)), 115,1 (s,P(O)).

III.7. LIGANDS ISSUS DU SYN-Cr(CO)₃-3-(HYDROXYMETHYL)-(1,2,3,4-TETRAHYDRO)-ISOQUINOLEINE

III.7.1 Syn-(S)-Cr(CO)₃-(N-diphénylphosphino)-3-(méthyldiphénylphosphinoxy)-(1,2,3,4-tétrahydro)isoquinoléine (syn-(S)-Cr(CO)₃-Ph,Ph-QuinoNOP)



L'aminoalcool (51,0 mg; 0,17 mmo) solubilisé dans 2 ml d'éther éthylique et 1 ml de triéthylamine, et la chlorodiphénylphosphine (83,1 mg; 0,38 mmol) sont agités à pendant 2 jours à température ambiante suivant le mode opératoire général.

La syn-(S)-Cr(CO)₃-Ph,Ph-QuinoNOP est obtenu sous forme d'huile jaune (60,0 mg, 53 %).

M=667

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 56,7 (s, P(N)), 116,1 (s,P(O)).

III.8. LIGANDS ISSUS DU (S)-2-(HYDROXYMETHYL)-AZETIDINE

III.8.1 (S)-(N-diphénylphosphino)-2(méthyldiphénylphosphinoxy)azétidine-((S)-Ph,Ph-AzeNOP)



Un mélange de chlorodiphénylphosphine (796,8 mg, 3,6 mmol) et d'aminoalcool (143 mg, 1,6 mmol) solubilisé dans 7 ml d'une solution de THF / triéthylamine (5/2) est agité à température ambiante pendant une nuit suivant le mode opératoire général.

La (S)-Ph,Ph-AzeNOP est obtenue sous forme d'huile blanche (981.1 mg, 60 %).

M=455

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 46,7 (s, P(N)), 115,4 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 2,1 (m, 1H, CH₂-CH), 2,25 (m, 1H, CH₂-CH), 3,2 (quintd, 1H, CH₂-N), 3,5 (m, 1H, CH₂-N), 4,0 (m, 2H, CH₂-O), 4,1 (m, 1H, CH), 7,2-7,5 (m, 20H, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 22,5 (d, *C*H₂-CH, J=13,4 Hz), 46,3 (d, *C*H₂-N, J=3,0 Hz), 63,5 (dd, *C*H, J=20,1 Hz, J=7,9 Hz), 72,9 (d, *C*H₂-O, J=16,5 Hz), 128,5 (m, *C* arom), 129,2 (d, J=20,1 Hz), 130,4 (dd, J=21,4 Hz, J=3,0 Hz), 131,7 (d, J=18,13 Hz), 133,3 (d, J=20,1 Hz), 138,4 (d, ipso, J=18,9 Hz), 139,1 (d, ipso, J=4,9 Hz), 142,4 (d, ipso, J=18,3 Hz), 142,5 (d, ipso, J=18,9 Hz).

III.8.2 (S)-(N-dicyclopentylphosphino)-2(méthyldicyclopentylphosphinoxy)azétidine-((S)-Cp,Cp-AzeNOP)



La solution réactionnelle composée de l'aminoalcool (54,5 mg, 0,6 mmol) et de la chlorodicyclopentylphosphine (281,4 mg, 1,4 mmol) solubilisés dans 2 ml d'éther et 1 ml de triéthylamine est agitée une nuit à température ambiante selon le mode opératoire général.

La (S)-Cp,Cp-AzeNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (139,6 mg, 55 %).

M=423

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 56,6 (s, P(N)), 144,0 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,2-2,0 (m, 36 H, Cp), 2,1 (m, 1H, C*H*₂-CH), 2,3 (m, 1H, C*H*₂-CH), 3,5 (m, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 23,6 (d, CH₂-CH, J=11,9 Hz), 25,0-30,7 (m, 16 C, Cp), 37,0 (d, C ipso, J=13,4 Hz), 37,8 (d, C ipso, J=6,0 Hz), 40,6 (d, C ipso, J=3,7 Hz), 40,9 (d, C ipso, J=4,5 Hz), 47,0 (s, CH₂-N), 63,7 (dd, CH-N, J=14,1 Hz, J=7,1 Hz), 75,3 (d, CH₂-O, J=14,5 Hz).

III.8.3 (S)-(N-dicyclohexylphosphino)-2-(méthyldicyclohexylphosphinoxy)azétidine ((S)-Cy,Cy-AzeNOP)



Le protocole général est appliqué à 129,9 mg (1,5 mmol) d'aminoalcool, 762,9 mg (3,3 mmol) de chlorodicyclohexylphosphine et un mélange de 2 ml d'éther et 1 ml de triéthylamine. La solution est agitée à température ambiante pendant une nuit.

La (S)-Cy,Cy-AzeNOP est obtenue sous forme d'une huile blanche (393,6 mg, 54 %).

M=480

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃) : 55,5 (s, P(N)), 149,0 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,0-1,9 (m, 44 H, H Cy), 2,1 (m, 1 H, C*H*₂-CH), 2,3 (m, 1 H, C*H*₂-CH), 3,5-3,8 (m, 4 H), 3,9 (m, 1 H, C*H*₂-O).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 23,9 (d, *C*H₂-CH, J=11,5 Hz), 24,9-30,1 (m, 20 C, Cy), 33,2 (d, *C* ipso, J=14,1 Hz), 35,6 (d, *C* ipso, J=7,1 Hz), 38,0 (d, *C* ipso, J=5,2 Hz), 38,3 (d, *C* ipso, J=5,6 Hz), 47,7 (s, *C*H₂-N, J=5,2 Hz), 64,9 (dd, *C*H-N, J=20,1 Hz, J=8,2 Hz), 75,9* (d, *C*H₂-O).

*Constantes de couplage masquée par le solvant deutérié.

III.8.4 Détermination de la pureté optique de la (S)-Ph,Ph-AzeNOP et de la (S)-Cy,Cy-AzeNOP



Le di- μ -chloro-bis-[(*R*)-diméthyl-(1-éthyl- α -naphtyl)-aminato-C2,N]-dipalladium-(II) (46 mg, 0,1 mmol) et le ligand (0,2 mmol) sont dissout dans le méthanol et la solution est agitée à température ambiante pendant 16 heures. La solution brute est analysée en RMN ₃₁P.

III.9. LIGANDS ISSUS DU (R)-PROPRANOLOL

III.9.1 (R)-(N-diphénylphosphino)-(diphénylphosphinoxy)propranolol ((R)-Ph,Ph-PropranoNOP)



La méthode précédente a été appliquée sur 112 mg (0,38 mmol) de (R) propranolol, 184,0 mg (0,8 mmol) de chlorodiphénylphosphine, 5 ml de THF et 2 ml de triéthylamine. Le mélange est agité à 50°C pendant 3 jours.

Le (R)-Ph,Ph-PropranoNOP est obtenu sous forme d'une huile blanche (113,0 mg, 47 %).

M=628

³¹P{¹H} (D₂O): δ (ppm) 50,1 (s, P(N)), 114,7 (s, P(O)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,1 (d, 3H, CH₃-CH, ³J=7,1 Hz), 1,2 (d, 3H, CH₃-CH, ³J=7,1 Hz), 3,5 (m, 3H, 2xCH₂-N + CH-N), 3,9 (dd, 1H, CH₂-O, ²J=10,3 Hz, ³J=6,3 Hz), 4,0 (dd, 1H, CH₂-O, ²J=10,3 Hz, ³J=2,5 Hz), 4,5 (m, 1H, CH-O), 6,4 (d, 1H, H arom, ³J=7,5 Hz), 7,1-7,6 (m, 24H, H-arom), 7,8 (d, 1H, H arom, ³J=8,1 Hz), 8,1 (d, 1H, H arom, ³J=8,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 22,8 (d, 1C, CH₃, ³J=7,9 Hz), 22,9 (d, 1C, CH₃, ³J=7,3 Hz), 51,1 (d, 1C, CH-N, J=5,4 Hz), 51,9 (d, 1C, CH-N, ²J=14,2 Hz), 69,5 (d, 1C, CH₂-O, J=4,2 Hz), 79,3 (d, 1C, CH-O, ²J=18,9 Hz), 104,6 (s, 1C, C-2), 120,2-142,8 (32C, C-arom), 154,3 (s, 1C, C-1).

III.9.2 (R)-(dicyclohexylphosphinoxy)propranolol ((R)-Cy-PropranoNHOP)



L'aminoalcool (0,898 g, 3 mmol), la chlorodicyclohexylphosphine et 10 ml d'un mélange toluène / NEt₃ (4 / 1) sont agités à 80 °C pendant 17 h suivant le mode opératoire général. On obtient le (R)-Cy-PropranoNHOP sous forme d'une huile blanche (742 mg, 54 %).

M = 455
${}^{31}P{}^{1}H{}(CDCl_{3}): \delta(ppm) 144,1 (s, P(O).$

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 1,1 (d, 6H, 2xCH₃-CH, J=6,2 Hz), 1,2-2,1 (m, 22H, H Cyclohexyle), 2,8 (quint, 1H, CH-N, J=6,4 Hz), 3,0 (m, 2H, CH₂-N), 4,2 (m, 1H, CH-O), 4,3 (m, 1H, CH₂-O), 6,8 (dd, 1H, H arom, J=7,3 Hz, J=1,6 Hz), 7,3-7,5 (m, 5H, H arom), 7,8 (m, 1H, H arom), 8,3 (m, 1H, H arom).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 23,0 (s, 1C, *C*H₃), 23,1 (s, 1C, *C*H₃), 25,0-28,5 (10C, *C*H₂ Cyclohexyle), 37,8 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=16,3 Hz), 38,1 (d, 1C, *C*H Cyclohexyle, J=17,6 Hz), 48,9 (s, 1C, *C*H-N), 50,1 (d, 1C, *C*H₂-N, J=4,3 Hz), 69,5 (d, 1C, *C*H₂-O, J=5,2 Hz), 78,7 (d, 1C, *C*H-O, J=16,4 Hz), 104,7 (s, 1C, *C*-2), 120,3 (s, 1C, *C*-4), 122,2-125,0 (s, 2C, *C*-6+*C*9), 125,7 (s, 1C, *C*-10), 125,8-126,3 (s, 2C, *C*-7+*C*-8), 127,4 (s, 1C, *C*-3), 134,5 (s, 1C, *C*-5), 154,5 (s, 1C, *C*-1).

III.9.3 (R)-(N-diphénylphosphino)-(dicyclohezylphosphinoxy)propranolol ((R)-Ph,Cy-PropranoNOP)



Le même protocole est utilisé avec 897,6 mg (3,0 mmol) d'aminoalcool, 791,3 mg (3,4 mmol) de chlorodicyclohexylphosphine et 10 ml de THF et 3 ml de triéthylamine, avec une agitation à température ambiante de 4 jours. Le (R)-Ph,Cy-PropranoNOP est obtenu sous forme d'une pâte blanche (1,17 g, 61%).

M=640

³¹P{¹H} (CDCl₃) : δ (ppm) 142,6 (s, P(O)), 49,6 (s,P(N)).

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,9-2,2 (m, 28H, 2xCH₃-CH + H Cyclohexyle), 3,3 (m, 1H, CH-N), 3,5 (m, 2H, CH₂-N), 3,9 (dd, 1H, CH-O, J=10,3 Hz), 4,1 (d, 2H, CH₂-O, J=10,0 Hz), 6,6 (d, 1H, H arom, J=7,6 Hz), 7,2-7,7 (m, 13H, H arom), 7,8 (m, 1H, H arom), 8,3 (d, 1H, H arom, J=7,3 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃) : δ (ppm) 22,8 (dd, 2C, 2xCH₃, J=11,5 Hz, J=8,5 Hz), 25,0-28,5 (10C, CH₂ Cyclohexyle), 37,8 (d, 1C, CH Cyclohexyle, J=17,6 Hz), 38,0 (d, 1C, CH Cyclohexyle, J=16,4 Hz), 50,5 (s, 1C, CH₂-N), 51,6 (d, 1C, CH-N, J=12,7 Hz), 69,1 (s, 1C, CH₂-O), 78,5 (d, 1C, CH-O, J=15,8 Hz), 104,6 (s, 1C, C-2), 120,1 (s, 1C, C-4), 122,5 (s, 1C, C arom), 124,9-136,1 (17C, C arom), 139,8 (s, 1C, C arom), 154,6 (s, 1C, C-1).

III.10. LIGANDS ISSUS DU (S)-1-PYRROLIDINE-2-YL-CYCLOPENTANOL

III.10.1 (S)-Cp,Cp-PentaProNOP



Le mode opératoire général est appliqué sur 38,6 mg (0,24 mmol) d'aminoalcool, 110,3 mg (0,54 mmol) de chlorodicyclopentylphosphine et 2 ml de THF et 1 ml de triéthylamine. La solution est agitée à 50 °C pendant trois jours.

Le (S)-Cp,Cp-PentaProNOP est isolé sous forme d'une huile blanche (74,3 mg, 63 %).

M=491

RMN ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (CDCl₃) : δ (ppm) 73,0 (s, P(N)), 113,4 (s,P(O)).

III.10.2 (S)-Cy,Cy-PentaProNOP



L'aminoalcool (62,0 mg, 0,4 mmol), solubilisé dans 5 ml de THF et 2 ml de triéthylamine, et la chlorodicyclohexylphosphine (204,6 mg, 0,88 mmol) sont agités à 50 °C pendant 2 jours suivant le mode opératoire général.

Le (S)-Cy,Cy-PentaProNOP (134 mg, 61%) est obtenu sous forme d'une huile blanche.

M=548

RMN ${}^{31}P{}^{1}H{}$ (CDCl₃) : δ (ppm) 74,7 (s, P(N)), 118,0 (s,P(O)).

IV. TRAITEMENT DES PRODUITS D'HYDROGENATION

IV.1. Pantoyllactone

La solution réactionnelle est utilisée directement pour les analyses en chromatographie chirale en phase gaz.

Conditions : 130 °C ; 0,9 bar $t_r(S) = 224$ sec. $t_r(R) = 244$ sec.

IV.2. N-benzylmandélamide

Après concentration de la solution, le produit est récupéré par filtration sur fritté et lavage avec une quantité minimale d'éther. Le *N*-benzylmandélamide se présente sous forme de poudre blanche.

IV.3. Lactate d'éthyle

La solution réactionnelle est utilisée directement pour les analyses en chromatographie chirale en phase gaz.

Conditions : 80 °C ; 0,7 bar $t_r(R) = 220$ sec. $t_r(S) = 241$ sec.

IV.4. 2-diméthylamino-1-phényléthanol

La solution catalytique est évaporée et le produit de la réaction est extrait en traitant le solide obtenu par 10 ml d'eau. Le catalyseur insoluble est filtré et on ajoute de l'éthanol au substrat pour faciliter l'évaporation de l'eau. Après évaporation du solvant, le chlorhydrate est obtenu sous forme de solide blanc. Celui-ci est déprotoné par la triéthylamine en solution dans le THF. Les analyses HPLC sont réalisées sur des solutions de ces composés dans l'isopropanol (10 mmol.l⁻¹).

élution : hexane/isopropanol : 95/5 ; 0,4 ml/min $t_r(R) = 18$ min. $t_r(S) = 19$ min.

REFERENCES BIB LIOGRAPHIQUES

- 1. Pasteur, L. Ann. Chim. 1861, 61, 484.
- 2. Marckwald, W. Ber. deutsch. Chem. Ges. 1904, 37, 1369.
- 3. Stinson, S. C. C. & E. News 1994, September 19, 38.
- 4. Kotha, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*,3639.
- 5. Stinson, S. C. C. & E. News 1995, October 9, 44.
- Faber, K.; Griengl, H. Chirality-From Weak Bosons to the α-Helix Janoschek, R., Ed.
 ; Springer-Verlag : Berlin Heidelberg, 1991.
- 7. Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 144.
- a) Ariëns, E. J.; Van Rensen, J. J.; Welling, W. Stereospecificity of Bioactive Agents : General Aspects as Exemplified by Pesticides and Drugs. Elsevier Amsterdam, 1988, 39.
 - b) Stinson, S. C. Chem. & Eng. News 1995, October 9, 44.
 - c) Stinson, S. C. Chem. & Eng. News 1994, September 19, 38.
 - d) Cannarsa, M. J. Chem. & Ind. 1996, May 20, 374.
- 9. Cornils, B. ; Herrmann, W. A. Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds Weinheim : New-York, 1996.
- 10. Noyori, R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis ; Wiley : New York, 1994.
- 11. Blaser, H. U.; Spindler, S. Topics in Catalysis 1997, 4, 274.
- 12. Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, J. J. Chem. Soc. A. 1966, 1711.
- a) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1968, 7, 942.
 b) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1968, 1445.
- 14. Dang, T.; Kagan, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 481.

- Brunner, H.; Pieronczyk, W.; Schönhammer, B.; Streng, B.; Bernal, I.; Korp, J.
 Chem. Ber. 1981, 114, 1137.
- 16. Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4745.

- 17. Burk, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 8518.
- 18. Takahashi, H.; Morimoto, T.; Achiwa, K. Chem. Lett. 1987, 855.
- Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H. Tetrahedron Lett. 1993, 34 (14), 2351.
- 20. Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 2931.
- Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.;
 Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1988, 110 (2), 629.
- 22. Zhu, G.; Cao, P.; Jiang, Q.; Zhang, X. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 1799.
- 23. Zhu, G.; Zhan, X. J. Org. Chem. 1998, 63 (9), 3133.
- 24. Chan, A.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (40), 9570.
- 25. Mathey, F.; Mercier, F.; Robin, F.; Ricard, L. J. Organomet. Chem. 1998, 577, 117.
- 26. Stoop, R.; Mezzetti, A. Organometallics 1998, 17, 668.
- Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.;
 Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1635.
- Pye, P.; Rossen, K.; Reamer, R.; Tsou, N.; Volante, R.; Reider, P. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119 (26), 6207.
- 29. Reetz, M.; Gosberg, A.; Goddard, R.; Kyung, S.-H. Chem. Commun. 1998, 2077.
- 30. Kuwano, R.; Okuda, S.; Ito, Y. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2773.
- 31. Ager, D.; Laneman, S. Tetrahedron : Asymmetry 1997, 8 (20), 3327.

- Pye, P. ; Rossen, K. ; Reamer, R. ; Volante, R. ; Reider, P. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 4441.
- Blanc, D.; Henry, J.-C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.*1997, 38 (37), 6603.

- Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.;
 Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 13529.
- a) Jiang, Q.; Jiang, Y.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1100.

b) Fehring, V. ; Selke, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1827.

- Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizumi, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.;
 Mashima, K.; Takaya, H. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 3318.
- 37. Zhang, X.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. Tetrahedron : Asymmetry 1994, 5, 1179.
- Yamada, I.; Ohkouchi, M.; Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 1869.
- 39. Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2897.
- 40. a) Morimoto, T. ; Nakajima, N. ; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 1951.
 b) Morimoto, T. ; Achiwa, K. *Tetrahedron : Asymmetry.* 1995, 6, 2661.
 c) Tani, K. ; Onouchi, J. -I. ; Yamagata, T. ; Kataoka, Y. *Chem. Lett.* 1995, 955.
- 41. Cahill, J.; Lightfoot, A.; Goddard, R.; Rust, J.; Guiry, P. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 4307.
- 42. Batistini, M.; Erba, E.; Pocar, D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1993, 339.
- 43. Bianchini, C. ; Barbaro, P. ; Scapacci, G. ; Farnetti, E. ; Graziani, M. Organometallics 1998, 17, 3308.
- 44. Vineyard, B.; Knowles, W.; Sabacky, M.; Bachman, G.; Weinkauff, D. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 5946.
- 45. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R.
 J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7932.
- 46. Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 4, 631.

- 47. Broger, E.; Burkart, W.; Hennig, M.; Scalone, M.; Schmid, R. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 4043.
- 48. a) Naïli, S.; Carpentier, J.-F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Organometallics, 1995, 14, 401.

b) Mi, A.; Lou, R.; Jiang, Y.; Deng, J.; Qin, Y.; Fu, F.; Li, Z.; Hu, W.; Chan, A. Synlett, **1998**, 847.

- c) Krause, H. -W.; Foken, H.; Pracejus, H. New J. Chem. 1989, 13, 615.
- d) Kreuzfeld, H.-J.; Schmidt, U.; Döbler, C.; Krause, H. *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1011.
- 49. Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 345.
- 50. Denis, P. ; Jean, A. ; Croizy, J.-F. ; Mortreux, A. ; Petit, F. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 1292.
- 51. Denis, P. ; Mortreux, A.; Petit, F. ; Buono, G. ; Peiffer, G. J. Org. Chem. 1984, 49, 5274.
- Buono, G.; Siv, C.; Peiffer, G. Triantaphylides, C.; Denis, P.; Mortreux, A.; Petit, F.
 J. Org. Chem. 1985, 50, 1781.
- 53. Buono, G.; Peiffer, G.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 937.
- 54. Agbossou, F.; Carpentier, J. -F.; Hapiot, F.; Suisse, I.; Mortreux, A. Coord. Chem. Rev. 1998, 180, 1615.
- 55. Karim, A.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Organomet. Chem. 1986, 312, 375.
- 56. Everaere, K.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A.; Bulliard, M. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2971.
- 57. Maj, A.; Pietrusiewicz, K.; Suisse, I.; Agbossou, F.; Mortreux, A. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 831.

- a) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* 1997, *8*, 2881.
 b) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* 1994, *5*, 515.
 c) Hapiot, F.; Agbossou, F.; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* 1995, *6*, 11.
- 59. Schrock, R. R.; Osborn, J. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 567.
- 60. Tani, K. ; Suwa, K. ; Tanigawa, E. ; Yoshida, T. ; Okano, T. ; Otsuka, S. Chem. Lett. 1982, 261.
- 61. Tani, K.; Suwa, K.; Yamagata, T.; Otsuka, S. Chem. Lett. 1982, 265.
- a) Morimoto, T.; Takahashi, H.; Fujii, K.; Chiba, M.; Achiwa, K. Chem. Lett. 1986, 2061.

b) Takahashi, H.; Hattori, M.; Chiba, M.; Morimoto, T.; Achiwa, K. Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4477.

- a) Hatat, C.; Kokel, N.; Mortreux, A.; Petit, F. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4139.
 b) Roucoux, A.; Agbossou, F.; Mortreux, A.; Petit, F. *Tetrahedron : Asymmetry* 1993, 4, 2279.
 - c) Agbossou, F.; Carpentier, J.-F. ; Hatat, C. ; Kokel, N. ; Mortreux, A. ; Betz, P. ; Goggard, R. ; Krüger, C. Organometallics 1995, 14, 2480.
 - d) Carpentier, J.-F. ; Agbossou, F. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1995**, *6*, 39.
 - e) Roucoux, A.; Thieffry, L.; Carpentier, J.-F.; Devocelle, M.; Méliet, C.; Agbossou, F.; Mortreux, A.; Welch, J. Organometallics 1996, 15, 2440.
- 64. a) Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2765.

b) Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. Eur. J. Org. Chem. sous presse.

- 65. Fischer, E.O.; Öfele, K. Chem. Ber. 1957, 90, 2532.
- 66. Nicholls, B.; Whiting, M.C. J. Chem. Soc. 1959, 551.

۰.

190

- a) Semmelhack, M. F.; Bisaha, J.; Czarny, M. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 768.
 b) Card, R. J.; Trahanovsky, W. S. J. Org. Chem. 1980, 45, 2560.
- a) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T.; Farina, R.; Yoshifiji, M.; Clark, G.; Bargar, T.; Hirotsu, K.; Clardy, J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 3535.
 b) Kündig, E. P.; Desbory, V.; Simmons, D. P.; Wenger, E. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 1804.
 c) Djukic, J. P.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Dromzee, Y. J. Am. Chem. Soc. 1993,
 - 115, 6434.

۰.

- a) Semmelhack, M. F.; Hall, H. T. J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 7091.
 b) Rose-Munch, F.; Mignon, L.; Souchez, J. P. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6323.
- 70. Jaouen, G. Pure Appl. Chem. 1986, 58, 597.
- 71. Caro, B.; Jaouen, G. Tetrahedron Lett. 1978, 787.
- 72. Schlögl, K. Topics in stereochemistry 1967, 1, 39.
- a) Gracey, D. E.; Jackson, W. R.; McMullen, C. H.; Thompson, N. J. Chem. Soc. (B) 1969, 1197.
 - b) Davies, S. G.; Goodfellow, C. L. J. Organomet. Chem. 1988, 340, 195.

c) Ohlsson, B.; Ullenius, C.; Jagner, S.; Grivet, C.; Wenger, E.; Kündig, E. P. J. Organomet. Chem. 1989, 365, 243.

d) Kündig, E. P. ; Leresche, J. ; Sausan, L. ; Bernardinelli, G. Tetrahedron 1996, 52, 7363.

a) Uemura, M.; Minami, T.; Hirotsu, K.; Hayashi, Y. J. Org. Chem. 1989, 54,469.
b) Brocard, J.; Pélinski, L.; Lebibi, J.; Mahmoudi, M.; Maciejewski, L. Tetrahedron 1989, 45, 709.

c) Alexakis, A.; Mangeney, P.; Marek, I.; Rose-Munch, F.; Rose, E.; Semra, A. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8288.

191

- 75. Uemura, M.; Nishikawa, N.; Take, K.; Ohnishi, M.; Hirotsu, K.; Higuchi, T.; Hayashi, Y. J. Org. Chem. 1983, 48, 2349.
- 76. Master, N.F.; Widdowson, D.A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 955.
- a) Ghavshou, M.; Widdowson, D.A. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1983, 3065.
 b) Semmelhack, M.F.; Bisaha, J.; Czarny, M. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 768.
- 78. Fukui, M.; Ikeda, T.; Oishi, T. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1605.
- 79. Uemura, M.; Miyake, R.; Shiro, M.; Hayashi, Y. Tetrahedron Lett. 1991, 32, 4569.
- 80. Trahanovsky, W.S.; Card, R.J. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 2897.
- 81. a) Simmoneaux, G.; Jaouen, G. Tetrahedron 1979, 35, 2249.
 - b) Davies, S. G.; Goodfellow, C. L. J. Organomet. Chem. 1989, 370, C5.

c) Sénéchal-Tocquer, M.C.; Sénéchal, D.; Gentric, D.; Le Bihan, J.Y.; Caro, B. J. Organomet. Chem. 1991, 420, 185.

- d) Sénéchal-Tocquer, M.C. ; Sénéchal, D. ; Le Bihan, J.Y.; Gentric, D.; Caro, B. ; Gruselle, M. ; Jaouen, G. J. Organomet. Chem. 1992, 433, 261.
- e) Le Bihan, J.Y.; Sénéchal-Tocquer, M.C.; Sénéchal, D.; Gentric, D.; Caro, B.;
 Hallet, J. F.; Saillard, J. Y.; Jaouen, G.; Top, S. *Tetrahedron.* 1988, 44, 3565.
 f) Ewin, R. A; ; Simpkins, N. S. *Synlett* 1996, 317.
- a) Jaouen, G.; Top, S.; Laconi, A.; Couturier, D.; Brocard, J J. Am. Chem. Soc.
 1984, 106, 2207.
 - b) Brocard, J.; Goetgheluck, S.; Pélinski, L. J. Organomet. Chem. 1994, 476, C12.
 c) Lebibi, J.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Brocard, J. Tetrahedron 1990, 46, 6011.
- 83. a) Brocard, J.; Mahmoudi, M.; Pélinski, L.; Maciejewski, L. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 2549.

b) Mahmoudi, M.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Brocard, J. J. Organomet. Chem.
1991, 405, 93.

- 84. Caro, B. ; Jaouen, G. Tetrahedron Lett. 1974, 14, 1229.
- 85. Schmalz, H.-G.; Jope, H. Tetrahedron 1998, 54, 3457.
- 86. Merlic, C.A.; Walsh, J.C. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2083.
- Solladié-Cavallo, A. Advances in Metal-Organic Chemistry 1989, JAI Press, Vol. 1, 93-133.
- a) Brocard, J.; Pélinski, L.; Lebibi, J. J. Organomet. Chem. 1987, 337, 47.
 b) Brocard, J.; Mahmoudi, L.; Pélinski, L.; Maciejewski, L. Tetrahedron 1990, 46, 6995.
- Carpentier, J.-F. ; Finet, E. ; Castanet, Y. ; Brocard, J. ; Mortreux, A. Tetrahedron Lett.
 1994, 35, 4995.
- 90. Crousse, B.; Xu, L.-H.; Bernardinelli, G.; Kündig, E.P. Synlett 1998, 658.
- 91. Doyle, M.M.; Jackson, W.R.; Perlmutter, P. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5357.
- 92. Brocard, J.; Pélinski, L.; Maciejewski, L.; Naili, S.; Bricout, H.; Mortreux, A.; Petit, F. J. Organomet. Chem. 1994, 483, C1.
- 93. Thèse S. Naïli, Lille, **1995**.
- 94. Soai, K.; Niwa, S. Chem. Rev. 1992, 92, 833.
- 95. a) Uemura, M.; Miyake, R.; Hayashi, Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 1696.
 b) Uemura, M.; Miyake, R.; Nakayama, K.; Shiro, M.; Hayashi, Y. J. Org. Chem.
 1993, 58, 1238
- 96. a) Malfait, S.; Pélinski, L.; Brocard, J. Tetrahedron : Asymmetry 1996, 7, 653.
 b) Malfait, S.; Pélinski, L.; Brocard, J. Tetrahedron : Asymmetry 1998, 9, 2595.
- 97. Heaton, S.B.; Jones, G.B. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 1693.
- 98. Jones, G.B.; Heaton, S.B. Tetrahedron: Asymmetry 1993, 4, 261.
- 99. Uemura, M.; Miyake, R.; Nishimura, H.; Matsumoto, Y.; Hayashi, T. Tetrahedron: Asymmetry 1992, 3 (2), 213.

193

- 100. Son, S. U.; Jang, H. Y.; Lee, I. S.; Chung, Y. K. Organometallics 1998, 17, 3236.
- 101. Dewey, M. A.; Arif, A. M.; Gladyst, J. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1991, 712.
- Crabtree, R. H. The Organometallic Chemistry of the Transition Metals Wiley : New-York 1988, 220.
- 103. March, J; Advanced Organic Chemistry, Third Edition, Wiley : New-York 1985.
- 104. Mann, B.E., J.Chem.Soc., Perkin Trans., 1977, 2.
- 105. Corey, E. J.; Helel, C. J. Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986-2012.
- 106. Corey, E. J.; Reichard, G. A. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5207-5210.
- 107. Ojima, I. Catalytic Asymmetric Synthesis ; VCH Publishers, Inc. : New-York, 1993.
- Nishizawa, M.; Noyori, R. in Comprehensive Orgnic Synthesis, B. M. Trost et I. Fleming Ed., Pergamon Press, 1991, 8, chap.1.7.
- 109. a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc.
 1995, 117, 7562.

b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. Acc. Chem. Res. 1997, 30, 97.

- a) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. J. Org. Chem. 1999, 64, 2186.
 b) Gamez, P.; Fache, F.; Lemaire, M. Tetrahedron: Asymmetry 1995, 6, 705.
 c) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. Chem. Rev. 1992, 92, 1051.
- 111. Purko, M.; Nelson W. O.; Wood, W. A. J. Biol. Chem. 1954, 207, 51.
- 112. Brown, G. M.; Reynolds, J. J. Annu. Rev. Biochem. 1963, 32, 419.
- 113. Hatat, C.; Karim, A.; Kokel, N.; Mortreux, A.; Petit, F. New J. Chem. 1990, 14, 141.
- 114. Takeda, H.; Hosokawa; Aburatani, M.; Achiwa, K. Synlett 1991, 193.
- 115. Roberts, N. K.; Wild, S. B. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 6254.
- a) Salem, G.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* 1983, 22, 4049.
 b) Martin, J.; Palmer, J.; Wild, S. B. *Inorg. Chem.* 1984, 23, 2664.
- 117. Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5952.

- a) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1980, 344.
 b) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 3040.
- Harthun, A.; Kadyrov, R.; Selke, R.; Bargon, J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1997, 36, 1103.
- 120. Brown, J. M.; Evans, P. L. Tetrahedron 1988, 44, 4905.
- a) Bogdan, P. L.; Irwin, J. J.; Bosnich, B. Organometallics 1989, 8, 1450.
 b) Bosnich, B. Pure & Applied Chem. 1990, 62, 1131.
- 122. Giovannetti, J. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 4040.
- 123. Ojima, I.; Kogure, T. J. Organomet. Chem. 1980, 195, 239.
- 124. Torös, S.; Heil, B.; Marko, L. J. Organomet. Chem. 1978, 159, 401.
- 125. Tani, K.; Tanigawa, E.; Tatsuno, Y.; Otsuka, S; J. Organomet. Chem. 1985, 279, 87.
- a) Agbossou, F.; Carpentier, J. –F.; Mortreux, A.; Surpateanu, G.; Welch, New J.
 Chem. 1996, 20, 1047.

b) Surpateanu, G. ; Agbossou, F. ; Carpentier, J. –F. ; Mortreux, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 2259.

- Parr, E. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules Oxford University Press, New-York 1989.
- 128. Hay, P. J.; Wadt, W. R. J. Chem. Phys. 1985, 85, 299.
- 129. Matsubara, T.; Koga, N.; Ding, Y.; Musaev, D.; Morokuma, K. Organometallics
 1997, 16, 1065.
- 130. Feiken, N.; Pregosin, P.; Trabesinger, G. Organometallics, 1998, 17, 4510.
- 131. Huang, Y. H.; Gladysz, J. A. J. Chem. Ed. 1988, 65, 298.
- 132. Delbecq, F.; Sautet, P. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 2446.
- 133. a) Wang, X.; Agbossou, F.; Dalton, D. M.; Liu, Y.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A.
 Organometallics 1993, 12, 2699.

b) Quiros Mendez, N.; Seyler, J. W.; Arif, A. M.; Gladysz, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2323.

- a) Saillard, J. -Y.; Hoffmann, R. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2006.
 b) Ziegler, T.; Tschinke, V.; Fa, L.; Becke, A. D. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9177.
- 135. Appleton, T. G.; Clark, H. O.; Manzer, L. E. Coord. Chem. Rev. 1973, 10, 335.
- 136. Handbook of Chemistry and Physics-66th Edition 1985-1986, D58.
- 137. Roberts, N. K.; Wild, S. B. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 6254.
- 138. Mann, B.E., J.Chem.Soc., Perkin Trans., 1977, 2.

ANNEXES

ETUDE RMN A TEMPERATURE VARIABLE

L'énergie d'activation du phénomène dynamique peut être déterminée à partir de l'équation d'Eyring¹³⁸:

$$k_{c} = \frac{k_{B.T_{c}}}{h}e - \frac{\Delta G}{RTc}$$

avec h : constante de Planck

 k_B : constante de Boltzman $k_B = 3,2995.10^{-24} \text{ cal.K}^{-1}$

 k_c : constante de vitesse $k_c = 2,22\delta v$

 δv correspondant à la séparation en Hz entre les deux signaux en absence d'échange. Il peut être déterminé expérimentalement à partir du spectre RMN à la température la plus éloignée possible de la température de coalescence.

d'ou $\Delta G_c = 4.58 T_c (10.32 + \log(T_c/k_c)) \text{ cal.mol}^{-1}$

Les valeurs obtenues après calculs sont rassemblées dans le tableau .

	Τ _c (°C)	dv (Hz)	$\mathbf{k}_{c}(\mathbf{s})$	ΔG (kcal.mol ⁻¹)
P-O	18	238.10	528.59	13.4
P-N	45	1177.56	2614.18	13.7

Tableau : énergie d'activation



¹³⁸ Mann, B.E., J.Chem.Soc., Perkin Trans., 1977, 2.