



HAL
open science

Approche combinée théorie-expérience pour la catalyse d'hydrogénation asymétrique

Asma Aloui

► **To cite this version:**

Asma Aloui. Approche combinée théorie-expérience pour la catalyse d'hydrogénation asymétrique. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10291 . tel-00721308

HAL Id: tel-00721308

<https://theses.hal.science/tel-00721308>

Submitted on 27 Jul 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

DIPLOME DE DOCTORAT
(Arrêté du 7 août 2006)

Spécialité Chimie

Soutenue publiquement le 2 décembre 2010 par

M^{elle} Asma ALOUI

Approche combinée théorie-expérience pour la catalyse d'hydrogénation asymétrique

Laboratoire de Génie des procédés Catalytiques
Laboratoire de Chimie

Jury :	Monsieur	B. ANDRIOLETTI	Président Jury
	Monsieur	E. CLOT	Rapporteur
	Monsieur	S. JUGE	Rapporteur
	Monsieur	H.-U. BLASER	Examineur
	Monsieur	J.-F. HALLET	Examineur
	Monsieur	P. SAUTET	Examineur
	Madame	F. DELBECQ	Co-directrice de thèse
	Monsieur	C. DE BELLEFON	Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. Collet

M. le Professeur J-F. Mornex

M. le Professeur G. Annat

M. le Professeur D. Simon

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine Lyon Sud – Charles Mérieux

UFR d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation

Département de Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

Département Sciences de la Terre

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire de Lyon

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Institut de Science Financière et d'Assurance

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Directeur : M. le Professeur C. Gautier

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Directeur : M. N. Siauve

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Directeur : Mme S. Fleck

Directeur : M. le Professeur P. Hantzpergue

Directeur : M. C. Collignon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Directeur : M. le Professeur J. Lieto

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Directeur : M R. Bernard

Grand témoignage de reconnaissance à mes amours :

"A mes Chers Parents

A ma sœur Sarra, à mon frère Oubeid

A Mehdi "

Je vous dois tout.....

Remerciements

Ce travail est le résultat d'une collaboration fructueuse et originale entre le laboratoire de Génie des Procédés Catalytiques à l'école CPE Lyon et le laboratoire de Chimie à l'ENS Lyon, grâce à l'appui financier de la région Rhône-Alpes, que je remercie. Ces trois ans de thèse constituent une expérience unique, tant sur le plan professionnel que personnel, surtout que j'ai été amenée à travailler avec deux équipes sur deux thématiques différentes mais complémentaires. Les lignes qui suivent me permettent d'exprimer ma reconnaissance à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie vivement Monsieur Sylvain JUGÉ, professeur à l'Université de Bourgogne, et Monsieur Eric CLOT, Directeur de recherche CNRS à l'Institut Charles GERHARDT à Montpellier, pour l'intérêt porté à ce travail en acceptant de le rapporter.

Je suis très honoré de la présence dans ce jury de Monsieur Hans-Ulrich BLASER, Directeur Scientifique à Solvias AG, de Monsieur Bruno ANDRIOLETTI, Professeur à l'Université Claude Bernard Lyon 1, et de Monsieur Jean-François HALLET, Directeur de recherche au CNRS à l'Université de Rennes 1.

J'exprime ma sincère gratitude à mon directeur de thèse, M. Claude de Bellefon, pour m'avoir accordé cette chance de travailler sur un sujet aussi passionnant, également pour sa confiance, ses conseils, ses encouragements, son écoute, et toutes ses compétences qui m'ont aidée à mener cette thèse à son terme. Son soutien m'a apporté assurance, esprit de synthèse et pédagogie ; il m'a aussi permis de m'immerger réellement dans le métier de chercheur. Je le remercie encore de m'avoir donné l'occasion de participer à des manifestations internationales et de représenter le laboratoire, et de m'avoir encouragée à m'investir dans l'enseignement à travers le monitorat.

Travailler avec M^{me} Françoise Delbecq, ma co-directrice de thèse, a été un énorme plaisir pour moi. Je la remercie profondément pour le temps, l'attention accordée et l'énergie investie tout au long de ces années. Je lui dois tout ce que j'ai appris sur la chimie théorique. Je lui suis également reconnaissante pour ses encouragements prodigués aux moments les plus difficiles de la thèse.

Je tiens également à remercier, M. Philippe Sautet, directeur du Laboratoire de Chimie, de m'avoir acceptée dans son unité de recherche, pour le temps qu'il m'a consacré, et pour nos différents échanges pour que la théorie coïncide avec l'expérience.

Si dans un manuscrit de thèse peu de noms figurent sur la première page de couverture, l'aboutissement d'un projet doctoral est le fruit de l'implication de nombreuses personnes qui ont échangé, discuté, écouté, argumenté, réfléchi, travaillé, encouragé et osé ensemble. Ces remerciements ne sauraient donc se limiter à une figure imposée voire à un exercice de style.. Plus simplement, ils m'offrent l'opportunité de témoigner ma reconnaissance à ces personnes.

Je remercie Frédéric Bornette pour la bonne humeur, la jovialité, et la patience dont il a toujours fait preuve. Merci d'avoir toujours été disponible, et prêt à me consacrer du temps pour résoudre tous les problèmes techniques que j'ai pu avoir avec mon réacteur. Également, je remercie Pierre Grenouillet pour son aide et toutes ses explications concernant les méthodes d'analyses, les changements de colonnes... Je ne peux passer également sans remercier Laurent Vanoye pour son aide sur les analyses chromatographiques, son enthousiasme, sa grande motivation, et ses idées extravagantes☺.

Je voudrais également remercier tout le personnel du LGPC, membre par membre pour la convivialité et l'excellente ambiance, en particulier, le secrétaire du Laboratoire, Hamed Kfider, pour son aide constante, dans toutes les démarches administratives. Je remercie également mes deux collègues de bureaux, avec qui j'ai partagé plein de souvenirs, Dairo Ballestas, et Van le Doan Tuong.

J'adresse mes sentiments affectueux à mes chers parents qui ont toujours su m'épauler et me guider. Leurs conseils ont été précieux durant les moments difficiles et les remises en question. Mille mercis pour tous ces sacrifices et ce grand amour ; c'est grâce à eux que je suis là actuellement, et j'imagine qu'ils sont fiers de leurs trois chefs d'œuvres ; un petit architecte, une ingénieure, et une ingénieure-docteur. Un grand merci à ma sœur, Sarra, pour son soutien, son aide dans les moments les plus durs, et pour tout le temps qu'on a passé ensemble. Tu vas beaucoup me manquer et je ne peux que te souhaiter la réussite et tout le bonheur. Merci à mon frère, Oubeid, pour son soutien et ses conseils de grands !!! ☺

J'adresse un remerciement particulier à Mehdi, pour son soutien, ses encouragements, et tout son aide : qu'est ce que j'aurais pu faire si tu n'avais pas été là ?!!! Merci.

Je ne saurais guère oublier toute ma famille, mes proches, et mes amis qui m'ont toujours soutenue, pour que j'aille plus loin dans mes études et que je devienne un exemple. C'est à eux que je réserve mes derniers remerciements.

Sommaire

Liste des abréviations	13
Liste des Figures	14
Liste des Tableaux	18
Introduction Générale	20
Étude Bibliographique	22
<i>Chapitre I : Mécanisme de la Réaction d'Hydrogénation Asymétrique</i>	23
I. Introduction :	24
II. État de l'art de l'Hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de Rhodium	24
III. Mécanismes de la réaction d'hydrogénation	26
III.1. Mécanisme insaturé (unsaturated mechanism)	27
III.2. Mécanisme du dihydrure (dihydride mechanism).....	29
III.3. Comparaison entre les deux mécanismes	31
IV. Dépendance sélectivité et réactivité des deux diastéréoisomères (Major/Minor ; lock-and-key concept)	31
<i>Chapitre II : Variation de l'excès énantiomérique dans les réactions d'hydrogénations asymétriques</i>	35
I. Introduction	36
II. Paramètres influençant l'excès énantiomérique	36
II.1. Influence de la nature des substituants du substrat oléfinique	36
II.2. Influence des catalyseurs.....	37
II.3. Nature du solvant	38
II.4. Température	39
II.5. Vitesse d'agitation.....	40
II.6. Molécules achirales	40
III. Influence de la pression d'hydrogène sur les hydrogénations asymétriques.....	41
III.1. Distribution des effets bénéfique et néfaste sur l'énantiosélectivité	41
III.2. Interprétation cinétique de la répartition symétrique	42
III.3. Relation pression d'hydrogène et structure/énantiosélectivité.....	43
III.4. Concepts majeur/mineur ou clé-serrure et pression d'hydrogène	45
<i>Chapitre III : Modélisation moléculaire en catalyse homogène</i>	48
I. Introduction	49
II. Apport de la modélisation moléculaire en catalyse homogène	49
III. Approche cinétique et thermodynamique	50
IV. Effets électroniques	52
Objectifs de la thèse.....	55
Étude Cinétique	57

Chapitre I : Partie expérimentale	58
I. Introduction	59
II. Choix des réactions cibles et du système catalytique.....	59
III. Montage expérimental.....	61
IV. Caractérisation du transfert de matière gaz/liquide.....	62
IV.1. Influence de la vitesse d'agitation sur le transfert de matière	66
IV.2. Influence de la température sur le transfert de matière	67
IV.3. Mesure de la solubilité de l'hydrogène dans le méthanol	67
V. Étude expérimentale.....	69
V.1. Produits chimiques utilisés.....	69
V.2. Tests catalytiques	69
1- Suivi de la consommation de l'hydrogène.....	71
2- Analyses chromatographiques	71
VI. Désactivation du catalyseur.....	72
VII. Conclusion.....	73
Chapitre II : Cinétiques des Réactions Cibles	74
I. Introduction	75
II. Étude cinétique de l'hydrogénation du M-acrylate (α -acétamido-acrylate).....	75
II.1. Domaine d'étude :	75
II.2. Validation du régime chimique	76
1- Influence de la vitesse d'agitation	76
2- Influence de la charge du catalyseur	77
II.3. Influence des conditions opératoires sur la vitesse initiale apparente.....	78
1- Expérience type	78
2- Concentration du substrat.....	78
3- Pression d'hydrogène	79
4- Température	80
II.4. Modélisation cinétique	81
5- L'outil d'optimisation React'Op	81
6- Résultat de l'estimation.....	82
III. Étude cinétique de l'hydrogénation de l'E-emap (β -acétamido-acrylate)	86
III.1. Domaine d'étude	86
III.2. Validation du régime chimique	87
III.3. Influence des conditions opératoires sur la vitesse initiale apparente.....	87
1- Expérience type	87
2- Concentration du substrat.....	88
3- Pression d'hydrogène	88
4- Température	89
III.4. Modélisation cinétique	89
Étude Théorique	93
Chapitre I : Outils et Méthodes	94
I. Introduction	95
II. Théorie et Modélisation : Notions Générales.....	95
II.1. Équation de Schrödinger	95
II.2. Densité électronique	96
III. La Théorie de la Fonctionnelle de Densité.....	96
III.1. Les fondements	97

III.2.	Les fonctionnelles	97
III.3.	Les bases d'orbitales atomiques	98
III.4.	Les pseudopotentiels	99
IV.	Optimisation de Géométrie	100
IV.1.	Principe.....	100
IV.2.	Méthodes de calcul.....	101
IV.2.1	Méthodes employés et critères de convergence	101
IV.2.2	Détermination du chemin réactionnel	102
IV.3.	Effet du solvant	103
IV.4.	Détermination des grandeurs thermodynamiques	104
V.	Conclusion.....	105

Chapitre II : Modélisation théorique des systèmes catalytiques choisis 106

I.	Introduction	107
II.	Choix du système catalytique.....	107
III.	Choix des voies isomériques et des étapes à modéliser	108
IV.	Modélisation du M-Acrylate : Identification du chemin réactionnel et réactivité	111
IV.1.	Formation des diastéréoisomères	111
1-	<i>Optimisation géométrique des structures de départ</i>	111
2-	<i>Etudes des orbitales frontières</i>	112
3-	<i>Structures des diastéréoisomères</i>	114
4-	<i>Interconversion entre les deux conformères diastéréoisomères PCCP1 et PCCP2</i> 118	
5-	<i>Différence de stabilité et de réactivité entre les deux diastéréoisomères</i>	119
6-	<i>Aspect thermodynamiques et cinétiques de la formation des deux diastéréoisomères</i> 120	
7-	<i>Impact du choix de la méthode de calcul</i>	122
IV.2.	Etude du chemin réactionnel	124
1-	<i>Le premier conformère PCCP1</i>	124
1-1.	Aspect thermodynamique du chemin réactionnel étudié	124
a.	Conversion du diastéréoisomère plan carré en complexe moléculaire d'hydrogène 125	
b.	Conversion du Complexe d'hydrogène en Dihydrure.....	127
c.	Conversion du dihydrure en alkylhydrure.....	129
d.	Isomérisation de la voie MAJ-A	132
1-2.	Aspect cinétique du chemin réactionnel étudié.....	133
2-	<i>Le deuxième conformère PCCP2</i>	136
V.	Modélisation de l'Emap : Identification du chemin réactionnel et réactivité	140
V.1.	Formation des deux diastéréoisomères	140
V.2.	Aspect thermodynamique du chemin réactionnel étudié	145
1-	Conversion du diastéréoisomère plan carré en complexe moléculaire d'hydrogène	146
2-	Conversion du complexe d'hydrogène en dihydrure	150
3-	Conversion du dihydrure en alkylhydrure.....	153
VI.2.	Aspect cinétique du chemin réactionnel étudié.....	155
VI.	Conclusion.....	158

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience 159

I.	Introduction	160
II.	Expérience face à la théorie.....	160
II.1.	Comparaison théorie-expérience.....	162

II.2.	Impact des conditions de calcul	165
II.3.	Confrontation de nos résultats avec des données publiées.....	167
III.	Revisite des concepts clés de la catalyse d'hydrogénation asymétrique.....	168
III.1.	Différence de réactivité entre substrats	168
III.2.	Concept majeur/mineur ou clé-serrure	174
III.3.	Relation structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène.....	179
	Conclusion Générale	181
	ANNEXES.....	183
	Annexe 1 : Dépouillement des Résultats cinétiques expérimentales	184
	Annexe 2 : Loi cinétique détaillée du mécanisme d'Halpern	186
	Annexe 3 : le programme utilisé au niveau de React'Op en Langage Fortran pour l'estimation des paramètres cinétiques des deux systèmes en question	188
	Annexe 4 : Vérification du rapport k_{1S}/k_{-1S} pour le cas du MAA	192
	Annexe 5 : Vérification des constants k_{2R}/k_{-1R} et k_{2S}/k_{-1S} pour le cas de l'Emap	193
	Annexe 6 : Structures optimisées du complexe solvate, I.....	194
	Annexe 7 : Coordonnées cartésiennes des diastéréoisomères.....	195
	Annexe 8 : MAA/(R,R)-Me-BPE - PCCP1	199
	Annexe 9 : MAA/(R,R)-Me-BPE - PCCP2	202
	Annexe 10 : E-emap/(R,R)-Me-BPE - PCCP1	205
	Annexe 11 : Structure du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) obtenue par RX	210
	Annexe 12 : Spectre RMN du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) cristallisé et identifié par RX.....	213
	Annexe 13 : Energies du MAA et E-emap en présence du solvant et avec la fonctionnelle PBE0.....	214
	Annexe 14 : Charge de Mulliken sur les carbones C α et C β des différents intermédiaires et états de transition des deux substrats.....	215
	Annexe 15 : Tableau de résumé des angles et distances de l'ensemble des structures optimisées pour les deux systèmes.....	216

Liste des abréviations

A	Ac	Acétate
B	B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr
C	COD	cycloocta-1,5-diène
	CPG	chromatographie en phase gazeuse
	COSY	Spectroscopie de corrélation (Correlation Spectroscopy)
D	DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)
E	E.E.	excès énantiomérique
	Et	éthyle
H	HOMO	plus haute orbitale occupée
	HF	Méthode Hartree-Fock
I	<i>i</i>-Pr	Isopropyle
	IIR	Diastéréoisomère conduisant à l'énantiomère R
	IIS	Diastéréoisomère conduisant à l'énantiomère S
L	LUMO	plus basse orbitale vacante
M	Min	Minute
	Me	méthyle
	MIN	Diastéréoisomère minoritaire
	MAJ	Diastéréoisomère majoritaire
N	NBD	Norborndiène
	NOESY	Spectroscopie par effet nucléaire Overhauser
O	ONIOM	N-layered integrated molecular orbital + mechanics-Méthode QM/MM
	o	En position ortho
P	P	pression
	Ph	phényle
	P*P	diphosphine chirale
	PH₃	Phosphine
	PM₂	Parameterized Model number2 – Méthode semi-empirique de mécanique quantique
Q	QM/MM	Méthodes couplées de Mécanique Quantique (QM) et Mécanique Moléculaire (MM)
R	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	Rh	Rhodium
S	S_{lv}t	solvant
T	T	Température
	<i>t</i>-Bu	<i>ter</i> -butyle
	TOF	Turn-Over-Frequency (Fréquence de conversion par site catalytique par unité de temps)
	TON	Turn-Over-Number (Nombre de produit formé sur le nombre de moles de catalyseur)
	TS	Etat de transition
U	UFF	Universel Force Field – Méthode de champ de forces (Mécanique Moléculaire)

Liste des Figures

Figure 1 : Exemples de quelques ligands diphosphines chirales classés par année d'apparition	25
Figure 2 : Les deux mécanismes conventionnels de l'hydrogénation asymétrique à base de complexe Rh(I).....	26
Figure 3 : Mécanisme d'hydrogénation asymétrique pour le méthyle-(Z)- α -(acétamido)cinnamate (MAC) catalysé par le complexe [Rh-(R,R)-DIMPAP] ⁺ BF ₄ ⁻ (adapté)	28
Figure 4 : Influence de la température sur l'excès énantiomérique pour les hydrogénations catalytiques asymétriques de (◆): E- α -acétamidobutènoate de méthyle (■): Z- α -acétamidobutènoate de méthyle, catalyseur : [Rh(Et-DUPHOS)(MeOH) ₂]BF ₄ , 1 bar.....	39
Figure 5 : Catalyseur à base de complexe du Rhodium (168 couples catalyseur/substrat)	42
Figure 6 : Nombre de publications par année pour les mots-clés « computational studies and asymmetric hydrogenation » sur le moteur de recherche SciFinder	49
Figure 7 : Les deux systèmes étudiés par Landis <i>et al</i>	50
Figure 8 : Les quatre voies possibles d'addition de l'hydrogène sur le complexe plan carré diastéréoisomère, soit le long de l'axe O-Rh-P (B et D) soit selon l'axe C-Rh-P (A et C)	51
Figure 9 : Complexe [Rh(R,R)-Et-BisP*] ⁺ pour l'hydrogénation de l' α -acétamidoacrylonitrile	52
Figure 10 : Représentation des interactions entre les des orbitales HOMO et LUMO et la double liaison C=C, les calculs sont effectués par B3LYP/LANL2DZ.....	53
Figure 11 : Préférence de la voie isomérique (A ou C) selon la nature des substituants sur les carbones α et β de l'oléfine.....	54
Figure 12 : Influence de la pression d'hydrogène sur l'énantiosélectivité – Conditions opératoires : [E-emap]= 0,1 kmol.m ⁻³ ; [MAA]=0.1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻³ -10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C ; PH ₂ = 6bars.....	61
Figure 13: Schéma du montage expérimental utilisé pour les tests d'hydrogénations	62
Figure 14 : évolution de la pression d'hydrogène dans le réacteur fermé lors de l'absorption du gaz dans le liquide. Conditions opératoires : Gaz : H ₂ , Liquide : Méthanol, V _L =4 mL, T=35 °C, 2200 tpm	64
Figure 15: Tracé de f(t) pour la détermination de K _L a	65
Figure 16 : k _L a en fonction de la vitesse d'agitation dans le méthanol, à 35°C.....	66
Figure 17 : k _L a en fonction de la Température dans le méthanol.....	67
Figure 18 : Mesure de la constante de Henry pour le système Méthanol/H ₂ à 2200 tpm : (◇) nos mesures effectuées à 308K ; (◆) Corrélation de l'Eq. 8 à 308K.....	68
Figure 19 : (a) Test de reproductibilité sur deux lots de catalyseur (b) Effet de l'âge du catalyseur sur l'activité et l'énantiosélectivité pour le MAA-Conditions opératoires : [MAA]=0.1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]= 10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	73

Figure 20: Influence de la vitesse d'agitation sur la vitesse initiale de formation des énantiomères (a) et sur l'énantiosélectivité de la réaction (b) – Conditions opératoires : [MAA]=0,1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C ; PH ₂ = 6bars	76
Figure 21 : Influence de la charge du catalyseur sur la vitesse initiale de consommation de l'hydrogène– Conditions opératoires : [MAA]=0,1 kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C ; PH ₂ = 6bars ; agitation=2200 tpm.....	77
Figure 22 : (a) Expérience type de suivi des espèces réactionnelles pour l'hydrogénation du MAA avec le complexe cationique du Rhodium [(R,R)-Me-bpe)Rh(COD)] ⁺ BF ₄ ⁻ (2bars) (b) variation de l'énantiosélectivité et de la conversion en fonction du temps-Conditions opératoires : [MAA]= 0,1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	78
Figure 23 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la concentration du substrat M-acrylate (MAA)- Conditions opératoires : PH ₂ = 6 bars ; [Rh]=10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	79
Figure 24 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la pression absolue d'hydrogène- Conditions opératoires : [MAA]=0,1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	80
Figure 25: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et l'énantiosélectivité (b) en fonction de la température- Conditions opératoires : PH ₂ = 6 bars ; [MAA]= 0,1 kmol.m ⁻³ , [Rh]=10 ⁻⁴ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05	80
Figure 26 : Schéma simpliste des étapes élémentaires.....	82
Figure 27 : Comparaison entre les données expérimentales (points) et le modèle (ligne) des profils de concentration en fonction du temps du M-acrylate (a), de l'énantiomère R (b) et S (c) ; Conditions (■) [MAA] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 2bars ; (□) [MAA] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 41bars ; (●) [MAA] 0,04 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars ; (○)[MAA] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars ; (▲) [MAA] 0,2 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars ; (△)[MAA] 0, 3 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars.....	82
Figure 28 : Graphes de parité entre les concentrations estimées par le modèle et celles obtenues expérimentalement pour les différentes espèces réactionnelles. (□) MAA ; (△) R ; (○) S (±25%)	83
Figure 29 : Structures identifiées par RMN ³¹ P	85
Figure 30 : Spectre RMN ³¹ P du mélange catalyseur-substrat ; T=25°C, fréquence spectrophotomètre = 202,46 Hz	85
Figure 31 : (a) Expérience type de suivi des espèces réactionnelles pour l'hydrogénation du E-emap avec le complexe cationique du Rhodium [(R,R)-Me-bpe)Rh(COD)] ⁺ BF ₄ ⁻ (2bars) (b) variation de l'énantiosélectivité et de la conversion en fonction du temps-Conditions opératoires : [E-emap]=0,1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻³ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	87
Figure 32: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la concentration du substrat E-emap- Conditions opératoires : PH ₂ = 6 bars ; [Rh]=10 ⁻³ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C	88
Figure 33: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la pression d'hydrogène- Conditions opératoires : [E-emap]=0,1 kmol.m ⁻³ ; [Rh]=10 ⁻³ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.....	89
Figure 34 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r _{iR} et r _{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la Température- Conditions opératoires : [E-emap]=0,1 kmol.m ⁻³ ; PH ₂ = 6 bars ; [Rh]=10 ⁻³ kmol.m ⁻³ ; L/Rh=1,05.....	89

Figure 35 : Comparaison entre les données expérimentales (points) et le modèle (ligne) des profils de concentration en fonction du temps de l'E-emap (a), de l'énantiomère R (b) et S (c) ; Conditions (□) [E-emap] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 2bars ; (■) [E-emap] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 41bars ; (▲) [E-emap] 0,025 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars ; (△)[E-emap] 0,14 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars ; (○) [E-emap] 0,1 kmol.m ⁻³ PH ₂ 6bars	90
Figure 36 : Graphe de parité entre la vitesse initiale estimée par le modèle et celle obtenue expérimentalement pour les différentes espèces réactionnelles. (•) MAA ; (○) R ; (△) S (±25%)	91
Figure 37 : Zoologie d'une surface d'énergie potentielle; identification des minima et des états	100
Figure 38 : Profil de l'énergie potentielle en fonction de diverses conformations pour une même structure moléculaire	101
Figure 39 : Vérification de l'état de transition en utilisant l'IRC.....	102
Figure 40 : Modèles PCM : Cavités définie à partir de sphères.....	103
Figure 41 : Voies isomériques d'addition de l'hydrogène	109
Figure 42 : Mécanisme détaillé de l'hydrogénation asymétrique.....	110
Figure 43 : Représentation des orbitales frontières du ligand et du substrat.....	112
Figure 44 : Combinaison des HOMO et HOMO-1 lors de la formation du complexe	113
Figure 45 : Représentation des orbitales frontières d'un complexe ML ₄	113
Figure 46 : Représentation des orbitales frontières du complexe MAJ	113
Figure 47 : Structures optimisées des deux diastéréoisomères	114
Figure 48: Structure des deux conformères de diastéréoisomères PCCP1 et PCCP2.....	116
Figure 49 : Prédiction de la configuration de l'énantiomère obtenu à partir de chaque diastéréoisomère (4 représente un H provenant du Rh par l'hydrogénation).....	117
Figure 50 : Chemin d'énergie libre d'interconversion entre les deux conformères de diastéréoisomères (relative au MAJ-PCCP1).....	118
Figure 51 : Représentation du (R,R)-Me-BPE selon la règle des quadrants.....	119
Figure 52 : Représentation de la structure des deux diastéréoisomères selon la règle des quadrants, les zones ombrées indiquent la gêne stérique que pose les groupements méthyles du ligand en position équatoriale.	120
Figure 53 : Mécanisme de formation des diastéréoisomères	120
Figure 54 : Variation du rapport de la distance (Rh-C α /Rh-C β) pour le diastéréoisomère majoritaire en fonction des méthodes de calculs, (- - -) données expérimentales correspondant à la moyenne de trois structures du MAJ obtenues par RX pour des systèmes comparables.	123
Figure 55 : Variation de la position du C α et C β par rapport au plan Rh-P-P pour les deux diastéréoisomères MAJ et MIN en fonction des méthodes de calcul	123
Figure 56 : Variation de la différence d'énergie électronique relative entre les deux diastéréoisomères (EMIN-EMAJ) (kJ.mol ⁻¹) en fonction des méthodes de calcul.....	124
Figure 57 : Conversion du complexe plan carré en complexe d'hydrogène moléculaire.....	126

Figure 58 : Conversion du complexe moléculaire en dihydrure pour les différentes voies isomériques (énergie libre relative au MAJPCCP1, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	128
Figure 59 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie C,	129
Figure 60 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie c,	130
Figure 61 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie a,	131
Figure 62 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie A,	132
Figure 63 : Isomérisations possibles pour la voie A du méthyle de la position axiale à la position équatoriale au niveau soit des agostiques soit des dihydrures.....	133
Figure 66 : Mécanismes de formation des deux diastérisomères de l'E-emap.....	140
Figure 67 : Représentation de la structure des deux diastéréoisomères de l'E-emap selon la règle des quadrants, les zones ombrées indiquent la gêne stérique que pose les groupements méthyles du ligand en position équatoriale	144
Figure 68 : Prédiction de la configuration de l'énantiomère obtenu à partir de chaque diastéréoisomère de l'E-emap (1 : NHCOCH_3 ; 2 : $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3 : COOC_2H_5 ; 4 : H)	145
Figure 69 : Formation des complexes moléculaires d'hydrogène à partir du plan carré de l'E-emap (Par souci de clarté les hydrogènes du groupement isopropyle ont été éliminés sur les complexes d'hydrogène moléculaire)	147
Figure 70 : Rapprochement de la molécule d'hydrogène pour former le complexe moléculaire attaché.....	148
Figure 71 : Orbitales frontières des complexes d'hydrogènes moléculaires ; (a) molh2-c-att, (b) molh2-c-dét.....	150
Figure 72 : Conversion du complexe moléculaire d'hydrogène en dihydrure.....	152
Figure 74 : variation des charges de Mulliken le long des voies A (■) et C (○) pour les deux substrats (à gauche, cycle minoritaire et à droite cycle majoritaire)	171
Figure 75 : Comparaison des enthalpies libres d'activation (avec B3LYP) des deux voies isomériques retenues pour MAA (voie A) et E-emap (voie C) pour les étapes élémentaires suivantes :	172
Figure 76 : Variation du profil des deux diastéréoisomères en changeant le rapport k_{1S}/k_{-1S}	176
Figure 77 : Variation de la plus haute barrière énergétique de chaque cycle MAJ et MIN pour le MAA en fonction des méthodes de calcul, () différence d'énergie en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ entre les deux cycles d'une même méthode.....	177
Figure 78 : Variation du profil des deux diastéréoisomères avec la pression d'hydrogène pour le système E-emap/Me-BPE.....	178
Figure 87 : Diffractogramme du Rh (bis (R,R)-Me-BPE)	210

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Constantes cinétiques publiées par Halpern pour l'hydrogénation du Mac avec $[\text{Rh}(\text{DiPAMP})]^+, \text{BF}_4^-$	29
Tableau 2 : Couples ligands/substrats ayant fait l'objet à la fois d'études de diffraction des rayons-X et de tests catalytiques et démontrant un comportement de type « majeur/mineur ». 32	
Tableau 3 : Liste des couples ligands/substrats cités en bibliographie, et ayant présenté le concept clé-serrure, par comparaison entre la structure analysée en RX et l'énantiomère obtenu	33
Tableau 4 : Influence du solvant sur l'énantiosélectivité.....	38
Tableau 5 : Exemples dépendance structure-énantiosélectivité pour les réactions d'hydrogénations asymétriques utilisant des catalyseurs de type rhodium coordonnés par des ligands diphosphines chirales.....	44
Tableau 6: Résultats du criblage de bibliothèque de ligands diphosphine.....	60
Tableau 7: Volume des différentes sections du montage expérimental	62
Tableau 8 : Liste des ligands	69
Tableau 9: Liste des substrats.....	69
Tableau 10 : Les différentes méthodes d'analyse employées en CPG	72
Tableau 11: Domaine de variations des conditions opératoires	75
Tableau 12: Matrice de corrélation	83
Tableau 13 : Ensemble des paramètres cinétiques estimés par React'Op.....	84
Tableau 14: Domaine de variations des conditions opératoires	87
Tableau 15: Matrice de corrélation	91
Tableau 16 : Ensemble des paramètres cinétiques estimés pour l'hydrogénation du MAA à $T=308\text{ K}$	91
Tableau 17 : Comparaison des structures des diastéréoisomères calculées avec celles existant en bibliographie.....	115
Tableau 18 : Énergies électroniques ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pour les deux diastéréoisomères (MAJ et MIN) correspondant à chaque conformère, relatives au MAJ PCCP1.....	117
Tableau 19 : Exploitation cinétique et thermodynamique de la formation des deux diastéréoisomères	121
Tableau 20 : Paramètres de calcul.....	122
Tableau 21 : Énergie électronique des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJPCCP1+ H_2 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).....	125
Tableau 22 : Variation de la position des deux carbones de l'oléfine lors de la conversion du complexe plan en complexe moléculaire d'hydrogène	127
Tableau 23 : Donnée thermodynamique de l'étape de formation des complexes d'hydrogène moléculaire	127
Tableau 24 : Energie électronique des différentes structures optimisées correspondant aux conformères PCCP2, relative au MAJPCCP1+ H_2 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	137
Tableau 25 : Comparaison des structures des diastéréoisomères de l'E-emap avec celles existantes en bibliographie	142
Tableau 26 : Exploitation cinétique et thermodynamique de la formation des deux diastéréoisomères	143
Tableau 27: Energie électronique des différentes structures optimisées à partir des deux complexes plan carré de l'E-emap, relative au MAJ + H_2 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) (les fréquences imaginaires des états de transition sont données).....	146

Tableau 28 : Variation de la position des deux carbones de l'oléfine lors de la conversion du complexe plan en complexe moléculaire d'hydrogène	149
Tableau 29 : Donnée thermodynamique de l'étape de formation des complexes d'hydrogène moléculaire	149
Tableau 30 : Donnée thermodynamique de l'étape de formation des dihydrures.....	151
Tableau 31 : Comparaison théorie-expérience pour le cas du M-acrylate	162
Tableau 32 : Comparaison théorie-expérience pour le cas de l'E-emap	163
Tableau 33 : Variation des paramètres cinétiques en fonction des conditions de calcul pour le M-acrylate	165
Tableau 34 : Variation des paramètres cinétiques en fonction des conditions de calcul pour l'E-emap	166
Tableau 35 : Confrontation des nos valeurs d'énergies d'activation théoriques avec d'autres résultats de la bibliographie.....	168
Tableau 36 : Comparaison des résultats théoriques obtenus avec les deux substrats	169
Tableau 37 : Variation des charges lors de la formation des complexes dihy [#] et DIHY [#]	171
Tableau 38 : Ensemble des énergies contribuant à la formation des deux diastéréoisomères	173
Tableau 39 : Tableau d'étude du profil des deux diastéréoisomères en fonction de la valeur des la constante k_{1S}	175
Tableau 40 : Comparaison des rapports des étapes élémentaires de notre système MAA avec celui de Halpern	179
Tableau 41 : Ensemble des résultats pour le M-acrylate.....	184
Tableau 42 : Ensemble des résultats pour l'E-emap	185
Tableau 43 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	199
Tableau 44:Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	199
Tableau 45 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformères PCCP2, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	202
Tableau 46 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformères PCCP2, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	202
Tableau 47 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	205
Tableau 48 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹).....	205
Tableau 49 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹)	214
Tableau 50 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ _{PCCP1+H₂} (kJ.mol ⁻¹).....	214
Tableau 51 : Charge (e-) des carbones oléfiniques	215
Tableau 52 : Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du MAA/(R,R)-Me-BPE-PCCP ₁	217
Tableau 53: Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du MAA/(R,R)-Me-BPE-PCCP ₂	219
Tableau 54: Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du E-emap/(R,R)-Me-BPE-PCCP ₁	220

Introduction Générale

Aujourd'hui, la synthèse de produits énantiomériquement purs est un défi permanent pour l'industrie, particulièrement dans les domaines de la pharmacie, de l'agrochimie, des cosmétiques et de la parfumerie. Environ 80% des composés actifs présents dans les bibliothèques des industries pharmaceutiques sont chiraux et ces chiffres sont amenés à croître dans les années à venir.¹ En effet, la commercialisation d'une molécule à visée thérapeutique sous sa forme racémique s'avère de plus en plus difficile du fait d'une réglementation stricte, dans la mesure où un grand nombre de molécules possèdent des propriétés biologiques dues à l'un des énantiomères alors que l'autre énantiomère est toxique ou tout simplement inactif. L'exemple le plus marquant est celui de la thalidomide administrée sous forme racémique dans les années 60 aux femmes enceintes, qui sous sa forme (*R*) est un sédatif alors que sa forme (*S*) provoque des malformations chez les nouveaux nés.²

Cette affaire a eu des répercussions profondes et a incité les industriels à commercialiser un seul énantiomère de configuration bien définie, permettant ainsi l'essor scientifique et industriel de la synthèse énantiosélective et en particulier de la catalyse asymétrique par les complexes de métaux de transition.

Les progrès constants observés dans cette discipline prouvent à l'évidence l'intérêt qu'elle suscite, par la possibilité qu'elle offre d'améliorer les rendements des réactions chimiques. En abaissant leurs seuils énergétiques, la catalyse ouvre une voie majeure dans la direction du développement durable et de la chimie verte, qui constituent les grands défis de ces prochaines années. Aussi l'attribution du Prix Nobel de Chimie en 2001 à trois pionniers de ce domaine, Knowles, Noyori et Sharpless, a récompensé les découvertes académiques mais aussi les applications majeures dans divers secteurs industriels.

Cependant, l'utilisation plus large de cette catalyse butte sur l'absence d'outils prédictifs pour concevoir des systèmes catalytiques énantiosélectifs répondant à une application particulière. Pour un catalyseur complexe d'un métal de transition, le choix d'un bon ligand et d'un bon précurseur métallique sont déterminants pour la réussite du procédé de catalyse. Par conséquent, les chercheurs se sont focalisés sur la synthèse de différents types de ligands, alors que les industriels cherchent à développer des méthodes de criblage rapide aussi appelées « High Throughput Screening ».

Cette thèse s'inscrit dans une recherche de la compréhension de l'origine de l'énantiosélectivité, et dans la mise en place d'outils prédictifs permettant la conception de systèmes catalytiques énantiosélectifs. Les études théoriques sont désormais au cœur de cet effort, elles interrogent et guident les données expérimentales vers des nouvelles directions. Seuls quelques groupes de recherches font ce type d'effort au niveau international³, en

¹ (a) H.-U. Blaser, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Wiley-VCH, 2004; (b) S. C. Stinson, *Chem. Engineering News* **2001**, 79, 79-97.

² Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29.

³ (a) S. Fledgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714 (b) I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560-2572

focalisant cependant leurs recherches principalement sur l'approche théorique. Les deux laboratoires LGPC, ayant développé une approche cinétique de la catalyse d'hydrogénation asymétrique, et le laboratoire de chimie de l'ENS Lyon, spécialisé dans la modélisation de la catalyse par la chimie théorique, ont décidé de confronter, sur des systèmes catalytiques particuliers, les approches expérimentale et théorique.

Le corps de ce rapport se présente comme suit :

- La **1^{ère} partie** du manuscrit est consacrée à identifier le contexte dans lequel se situe ce travail de recherche et à relever les verrous scientifiques pertinents.
- La **2^{ème} partie** expose les méthodes de travail et les résultats obtenus à travers l'étude cinétique expérimentale pour deux substrats pro-chiraux et un catalyseur.
- La **3^{ème} partie** du manuscrit présente l'étude théorique réalisée sur deux étapes élémentaires du mécanisme de la réaction pour les deux substrats.
- Enfin, la **4^{ème} partie** propose une synthèse entre les deux approches, théorique et expérimentale, les principales conclusions déduites concernant la dépendance de l'énantiosélectivité avec la structure du catalyseur et du substrat et avec la pression d'hydrogène.

Partie

1

Étude Bibliographique

Chapitre I : Mécanisme de la réaction d'hydrogénation asymétrique

*Chapitre II : Variation de l'excès énantiomérique pour les réactions
d'hydrogénations asymétriques*

Chapitre III : Modélisation moléculaire en catalyse homogène

Partie

1

Étude Bibliographique

*Chapitre I : Mécanisme de la Réaction
d'Hydrogénation Asymétrique*

I. Introduction :

Étant données leur sélectivité et leur tolérance vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels, les réactions catalysées par des complexes organométalliques occupent depuis trente ans une place de plus en plus importante aussi bien en recherche académique qu'au niveau industriel. En dépit du coût élevé des métaux de transition tels que le rhodium ou le ruthénium, la catalyse organométallique est souvent avantageuse en termes d'économie d'atomes et d'impact sur l'environnement. En effet, l'auxiliaire chiral est utilisé en petites quantités pour produire des quantités importantes de composés optiquement actifs à haute valeur ajoutée, ce qui rend ces réactions intéressantes du point de vue du développement durable.

Un préambule bibliographique présentera un état de l'art sur la catalyse homogène asymétrique, pour divers aspects mécanistiques, cinétiques, théoriques, ainsi que les verrous scientifiques que pose cette discipline, et qui constituent l'une des motivations à se lancer dans un projet de travail pareil.

II. État de l'art de l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes chiraux de rhodium

Le principe de l'hydrogénation asymétrique repose sur l'utilisation d'un métal de transition (rhodium, ruthénium, iridium) complexés à un ligand chiral, le plus souvent comportant des hétéroatomes coordonnants comme le phosphore ou l'azote.

Cette hydrogénation repose sur l'activation des molécules d'hydrogène. En absence de catalyseur, le dihydrogène est stable (énergie de liaison : 435,43 kJ.mol⁻¹) et ne réagit pas avec les composés organiques. En présence d'un métal de transition, la molécule de dihydrogène H₂ peut être activée et forme avec le métal un complexe dihydreux puis elle peut être transférée du centre métallique à la molécule organique pour saturer par exemple, une double liaison.

Après les premiers succès obtenus indépendamment par les groupes de Knowles⁴ et Horner⁸ en 1968 avec des monophosphines chirales, Kagan a apporté dès 1971 un élément qui allait être déterminant pour le futur de la catalyse d'hydrogénation asymétrique, les ligands diphosphines chiraux.⁵ Par la suite le développement de nouveaux ligands chiraux est devenu un domaine fortement attrayant, ce qui a conduit à une avalanche d'articles décrivant la synthèse de nouveaux ligands chiraux.⁶ Beaucoup d'efforts ont été dédiés à la construction et

⁴ (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446 (b) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106

⁵ (a) T.P. Dang, H. Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481 ; (b) J.C. Fiaud, H. Kagan, *Tet. Let.* **1971**, 15, 1019.

⁶ (a) H. Brunner, W. Zetterlmeier, *Handbook of enantioselective catalysis*, VCH, Weinheim, **1993** (b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1993** (c) H. B. Kagan, in: J. D. Morison (Ed.), *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, Inc., Orlando, **1985**, 5, 1 (d) H. Brunner, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 129

l'extension de nouvelles conceptions de ligands, et plusieurs générations de ligands diphosphine ont vu le jour.

Parmi les centaines de ligands phosphorés chiraux développés depuis les études séminales de Knowles⁷, Horner⁸ et Kagan, peu de familles de ligands ont eu un impact révolutionnaire dans le domaine. Les ligands chiraux fortement modulaires de phospholane ayant une symétrie C₂, développés par Burk et collaborateurs chez Dupont,⁹ les « Josiphos » développés par Togni à Zurich¹⁰ en collaboration avec Solvias ou la série BINAP mise au point par Noyori sont de tels exemples.

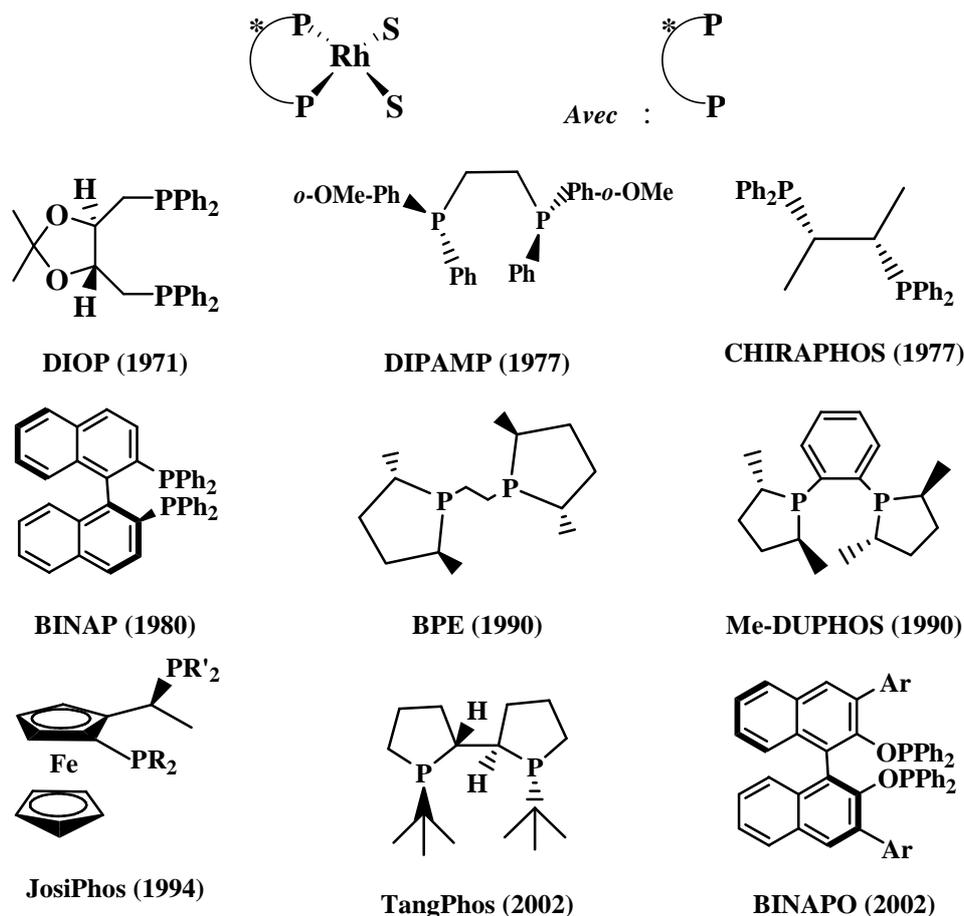


Figure 1 : Exemples de quelques ligands diphosphines chiraux classés par année d'apparition

Toutes ces avancées scientifiques n'ont cependant pas permis de construire des règles de prévision de la structure du ligand pour avoir des excès énantiomériques élevés pour un substrat donné. Cette situation a amené à la synthèse de nouveaux ligands pour chaque nouveau substrat et de manière plus ou moins raisonnée car essentiellement basée sur le concept thermodynamique de « clé-serrure » alors que l'énantiosélectivité dépend aussi largement de facteurs cinétiques comme indiqué par R. Noyori.

⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446

⁸ L. Horner, H. Siegel, H. Buthe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942-948.

⁹ W.A. Nugent, T.V. Rajanbabu, M.J. Burk, *Science*, **1993**, 259, 479-483.

¹⁰ H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, *Topics Catal.*, **2002**, 19, 3-16.

Pour tenter de remédier à cette situation, beaucoup de chercheurs, et notamment M.T. Reetz, se sont penchés sur les outils de la chimie combinatoire et de criblage rapide.¹¹ L'utilisation des méthodes expérimentales combinatoires dans l'hydrogénation homogène asymétrique s'est bien développée au cours des dernières années, essentiellement pour deux raisons :

La première impulsion est liée au besoin urgent d'identifier des catalyseurs utiles pour la production chimique fine, en particulier dans les domaines pharmaceutiques. Ainsi, l'automatisation dans le laboratoire a permis de créer de grandes bibliothèques de ligands et d'assurer les tests de criblage.

La deuxième doit ses origines au milieu académique où de nombreuses recherches se sont focalisées sur l'amélioration de la conception du ligand ce qui a conduit à l'apparition de nouvelles percées, tels que le concept de modularité, la réintroduction des ligands monodentés, les mélanges des ligands, etc...

En résumé, si les méthodes de tests rapides et en grand nombre ont apporté une contribution importante à la recherche en hydrogénation asymétrique, les thématiques plus classiques telles que les études mécanistiques, constituent peut-être un exercice laborieux mais restent au cœur des futurs défis de *compréhension*.¹²

III. Mécanismes de la réaction d'hydrogénation

Le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes de Rhodium a été au centre d'une recherche académique active pendant les dernières décennies. Les investigations mécanistiques sont dues à l'importance pratique de ce genre de réaction. Deux mécanismes sont proposés dans la littérature (Figure 2). Le détail de ces deux mécanismes sera développé dans les paragraphes suivants.

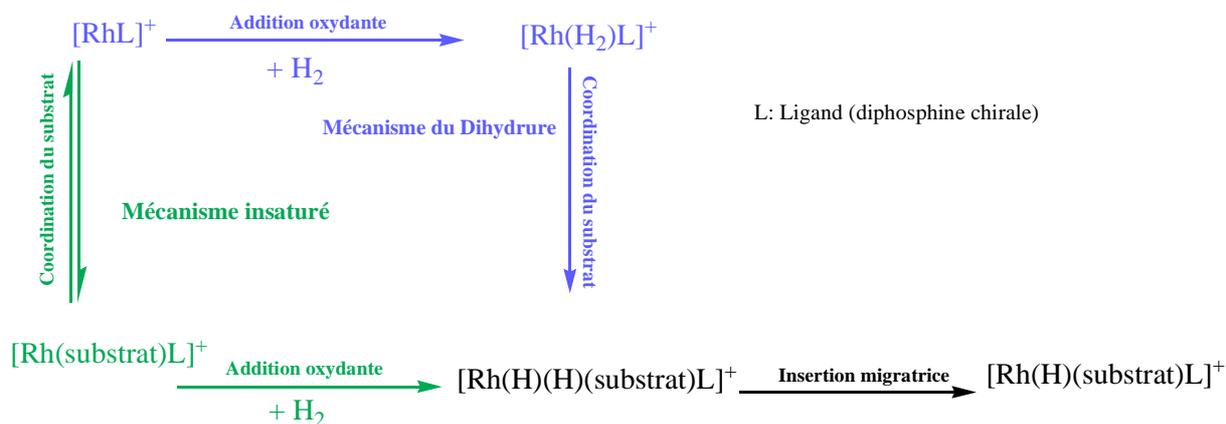


Figure 2 : Les deux mécanismes conventionnels de l'hydrogénation asymétrique à base de complexe $Rh(I)$ ¹³

¹¹ (a) M.T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2556-2588 and references therein; (b) C. Jaekel, R. Paciello, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2912 ; (c) N. Vriamont, B. Govaerts, P. Grenouillet, C. de Bellefon, O. Riant, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6267-6278 ; (d) R. Abdallaha, P. Grenouillet, N. Vriamont, O. Riant, Claude de Bellefon, *Comb. Chem. High Throughput Screening*, **2010**, *13*, 393-413.

¹² J. G. de Vries, L. Lefort, *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, VCH, Weinheim, **2007**

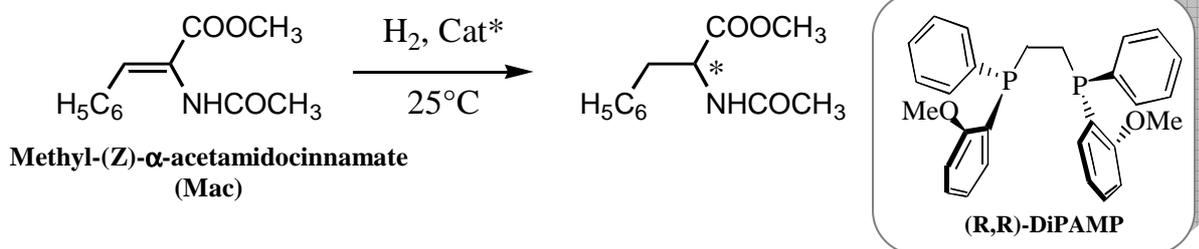
¹³ S. Mori, T. Vreven, K. Morokuma, *Chem. Asian. J.* **2006**, *1*, 391-403

III.1. Mécanisme insaturé (unsaturated mechanism)

Le mécanisme instauré ou autrement celui proposé par Halpern et Landis¹⁴ ainsi que Brown¹⁵, implique une première formation de complexes diastéréoisomères par réaction du catalyseur chiral de Rh(I)-(diphosphine) sur l'enamide, suivi de l'addition oxydante de l'hydrogène. Ce mécanisme insaturé est fortement soutenu par les structures cristallines au rayon X¹⁶, et de mesures de constantes cinétiques pour les différents étapes élémentaires par spectroscopies RMN¹⁷ et UV/VIS (stop-flow), dans le cas de l'hydrogénation du méthyle α -(acétamido) cinnamate (mac) catalysée par le complexe [Rh-(R,R)-DiPAMP]⁺BF₄⁻.

Le mécanisme est constitué d'une succession d'étapes élémentaires à partir du précurseur métallique solvaté (**I**) (**Figure 3**). Dans une première étape, les molécules de solvant du précurseur catalytique (**I**) sont substituées par le substrat qui se coordonne par sa double liaison C=C et un oxygène du groupe amide pour donner lieu à deux diastéréoisomères (**II**R et **II**S), selon la face prochirale de l'oléfine liée au métal.

La coordination de l'oléfine se fait à travers la double liaison C=C et l'oxygène du groupement amide selon une réaction réversible. Dans le cas du système mac/[Rh-(R,R)-DiPAMP]⁺, un seul des deux diastéréoisomère a été détecté par RMN en solution ce qui correspond à un rapport de concentration supérieur à 20 pour 1. Subséquemment, de nombreux complexes catalyseur-substrat ont été décrits, et tous ont présenté cette stéréodifférentiation en solution.¹⁸ L'observation et même la synthèse de diastéréoisomères ont contribué considérablement à l'élucidation du mécanisme de l'hydrogénation asymétrique.



¹⁴ (a) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954 (b) J. Halpern, *Science* **1982**, 217, 401-407 (c) J. Halpern, *Asymmetric Synthesis*; J. D. Morrison, Ed; Academic Press: Orlando, 1985, 5, 41-69 (d) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754 (e) B. Mc Culloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics*, **1990**, 9, 1392-1395 (f) J. S. Giovannetti, C. M. Kelly, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4040-4057

¹⁵ (a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 344-346 (b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*; L. H. Pignolet, Ed; Plenum Press: New York, **1980**, 137-165 (c) J. M. Brown, *Chem Soc. Rev.* **1993**, 22, 25-41

¹⁶ J. Halpern, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952

¹⁷ J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 321

¹⁸ I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 633

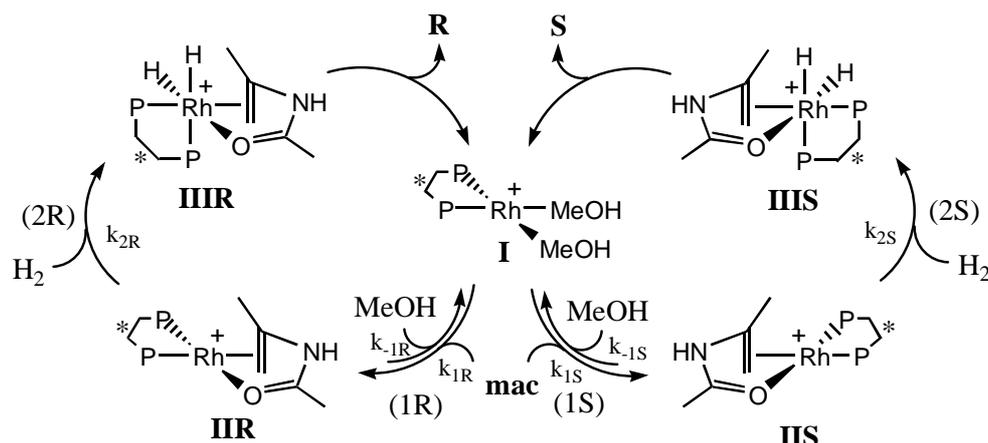


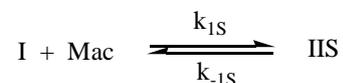
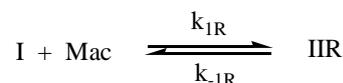
Figure 3 : Mécanisme d'hydrogénation asymétrique pour le méthyle-(Z)- α -(acétamido)cinnamate (MAC) catalysé par le complexe $[\text{Rh}-(\text{R},\text{R})\text{-DiMPAP}]^+\text{BF}_4^-$ (adapté)

Dans l'étape suivante l'hydrogène s'additionne sur le métal via une réaction d'addition oxydante pour donner les deux complexes dihydrures-Rh(III). La réactivité vis-à-vis de l'hydrogène dépend de chaque diastéréoisomère impliqué. Ensuite, les atomes d'hydrogène sont transférés sur l'oléfine coordonnée pour former les intermédiaires chélates. Finalement, l'élimination réductrice conduit à la formation du produit hydrogéné (**R** et **S**), régénère les catalyseurs actifs et boucle le cycle catalytique.

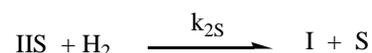
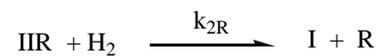
L'étude de ce mécanisme révèle un phénomène particulier lié à la très grande différence de réactivité des diastéréoisomères vis-à-vis de l'hydrogène (étape 2). En effet, le processus d'énantioselectivité est déterminé par cette différence de réactivité, et non pas par la reconnaissance du substrat prochiral par le site catalytique chiral (étape 1).

Ainsi, ce n'est pas l'intermédiaire **IIIR**, formé majoritairement lors de la première étape, qui conduit au produit majoritaire. Au contraire, l'énantiomère prépondérant (**S**) est obtenu à partir de l'intermédiaire **IIS**, qui possède une réactivité 600 fois plus grande vis-à-vis de l'hydrogène que l'intermédiaire **IIIR**. En conséquence, la stéréochimie de l'hydrogénation est réglée par cette réactivité relative plutôt que par la stabilité thermodynamique relative des diastéréoisomères.¹⁹ La concentration de l'hydrogène dissous, réactif achiral a donc une influence sur l'énantioselectivité, et ce point fera l'objet du chapitre suivant.

Le mécanisme développé par Halpern se résume en six étapes élémentaires correspondant à chaque cycle des deux énantiomères :



Les lois de vitesse, dérivées du mécanisme réactionnel, sont obtenues en considérant les étapes (2R) et (2S) comme déterminantes et en appliquant l'approximation de l'état quasi-stationnaire aux intermédiaires réactionnels :



¹⁹ (a) J. Halpern, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952 (b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 344 (c) P. S. Chua, N. K. Robets, B. Bosnich, S. J. Okrasinski, J. Halpern; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1278

$$\text{Eq.- 1} \quad r_R = \frac{k_{1R}k_{2R}}{(k_{-1R} + k_{2R}[H_2]_L)} \frac{[Mac][Rh]_{tot}[H_2]_L}{\left(1 + \frac{k_{1R}[Mac]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]_L} + \frac{k_{1S}[Mac]}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]_L}\right)}$$

$$\text{Eq.- 2} \quad r_S = \frac{k_{1S}k_{2S}}{(k_{-1S} + k_{2S}[H_2]_L)} \frac{[Mac][Rh]_{tot}[H_2]_L}{\left(1 + \frac{k_{1R}[Mac]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]_L} + \frac{k_{1S}[Mac]}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]_L}\right)}$$

Les valeurs des constantes cinétiques obtenues par Halpern en étudiant chaque étape élémentaire sont illustrées dans le Tableau 1 :

Tableau 1 : Constantes cinétiques publiées par Halpern pour l'hydrogénation du Mac avec $[Rh(DiPAMP)]^+BF_4^-$

T K	k_{1R} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{1S} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{-1R} s^{-1}	k_{-1S} s^{-1}	k_{2R} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{2S} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$
298	5300 ± 400	10600 ± 600	$0,15 \pm 0,01$	$3,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	630 ± 50

On notera que ces lois cinétiques font appel au mécanisme réduit (Figure 3) qui ne prend pas en compte les intermédiaires catalytiques di-hydrures, ceux-ci n'ayant jamais été identifiés en solution. Cependant, des études récentes ont permis de détecter et de caractériser les intermédiaires fugaces dihydrure²⁰, ce qui a amené alors à revoir le mécanisme d'hydrogénation. Ce sujet sera détaillé dans la section suivante.

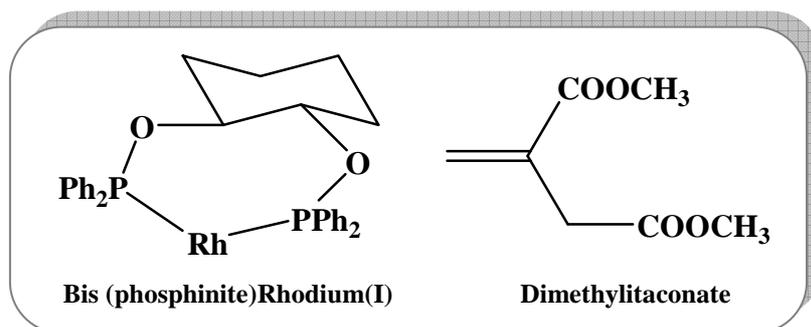
III.2. Mécanisme du dihydrure (dihydride mechanism)

Ce mécanisme constitue une alternative à celui proposé par Halpern et al. La différence principale vient du fait que le dihydrure de rhodium est formé, en premier lieu, la coordination de l'oléfine prochirale au complexe diphosphine intervenant en second lieu.

Bargon, Selke et d'autres auteurs ont détecté, par la méthode de polarisation induite du parahydrogène et les expériences RMN, la formation d'un dihydrure dans l'hydrogénation du dimethylitaconate avec un catalyseur énantiomériquement pur du rhodium bis(phosphinite)Rhodium(I).²¹

²⁰ K. Rosen, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 4747; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4611

²¹ (a) C; Russel Bowers, D. P. Weitekamp, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5541 (b) A. Harthun, R. Kadyrov, R. Selke, J. Bargon, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1155; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1103



L'utilisation de la diphosphine PHANEPHOS par Bargon *et al.*, a aussi permis de détecter et caractériser un intermédiaire dihydrure dans l'hydrogénation du MAC par un catalyseur basé sur le rhodium.²²

Les groupes de Gridnev et Imamoto ont effectué des investigations mécanistiques détaillées sur l'hydrogénation des acides α -dehydroamino et d'autres substrats insaturés tels que les acides (E)- β -dehydroamino en utilisant les complexes de rhodium comme précurseur de catalyse. Ces auteurs montrent que l'hydrogénation du diène (COD, NBD) à -20°C conduit à la formation du complexe solvaté $[\text{Rh}(\text{tBu-BisP}^*)\text{S}_2]^+$, mais à -90°C deux diastéréoisomères de type dihydrure sont obtenus, et en plus leur formation est réversible.²³

Ce dihydrure réagit ultérieurement avec le substrat, donnant le complexe de monoalkyle-hydrure comme espèce observable suivante dans le cycle catalytique. Le produit d'hydrogénation est obtenu après l'étape d'élimination réductrice.

Les étapes réactionnelles précédant la formation du complexe dihydrure étant en équilibre rapide, la stéréosélection doit se produire postérieurement dans le cycle catalytique. Les auteurs ont proposé l'insertion migratrice comme étape irréversible énantiodéterminante et limitante de l'hydrogénation énantiosélective. Les frontières entre la voie insaturée et la voie de dihydrure sont brouillées, puisque les deux mécanismes se connectent avant que la stéréosélection ne puisse avoir lieu.

Cependant, puisque le substrat prochiral n'est engagé *qu'après* l'addition oxydante de l'hydrogène, on devrait avoir dans le milieu une concentration constante de dihydrure, ce qui signifie autrement que le rapport des complexes diastéréoisomères n'est pas influencé par la pression d'hydrogène, et donc, il est impossible que l'énantiosélectivité soit affectée par cette pression.²⁴ La cinétique formelle correspondant à ce mécanisme a été établie par Heller *et al.*²⁵

²² H. Heinrich, R. Giernoth, J. Bragon, J. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12381.

²³ (a) K. V. L. Crépy, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 79 (b) J. M. Brown, R. Giernoth, *Curr. Opinion Drug Discov. Devel.* **2000**, 3, 825 (c) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 633 (d) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7183 (e) I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 118

²⁴ M. Alame, N. Pestre, C. de Bellefon, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 898-908.

²⁵ D. Heller H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, J. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Böner, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5196-5203

III.3. Comparaison entre les deux mécanismes

Quelques conclusions principales ont été déduites à partir des deux mécanismes,²⁵ et permettent d'établir une certaine comparaison :

	Mécanisme insaturé	Mécanisme dihydrure
Ordre réactionnel par rapport au substrat		
1/- Ordre-zéro	Possible, les diastéréoisomères (complexe-substrat) sont majoritaires en solution pendant l'hydrogénation	Impossible
2/- Ordre-un	Possible, le complexe solvaté est majoritaire en solution pendant l'hydrogénation	Possible, le dihydrure est majoritaire en solution pendant l'hydrogénation
Dépendance de l'ee avec la pression d'H₂	Possible	Impossible

Cependant, la principale question qui se pose maintenant est : « comment la stéréochimie est-elle contrôlée au niveau du mécanisme ? »

IV. Dépendance sélectivité et réactivité des deux diastéréoisomères (Major/Minor ; lock-and-key concept)

Le mécanisme de l'hydrogénation asymétrique des oléfines prochirales par des complexes cationiques Rh(I), a été largement étudié par Halpern, Landis, et Brown, en terme d'identification des intermédiaires, d'étude de leur réactivité relative, et également du point de vue cinétique puisque les six constantes caractéristiques des étapes élémentaires ont été identifiées.

A l'issue de ces investigations, il a été prouvé que la source principale de la stéréo-sélectivité semble être le rapport des constantes de vitesse de l'addition oxydante de l'hydrogène (k_{2min}/k_{2maj}), donc la stabilité relative des intermédiaires ne joue pas un rôle important.²⁶ L'intermédiaire le moins stable contrôle l'énantiosélectivité par sa grande réactivité vis-à-vis de l'hydrogène.

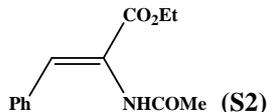
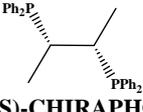
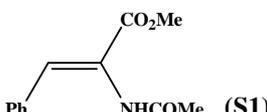
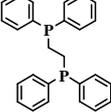
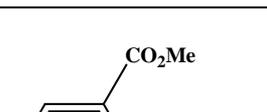
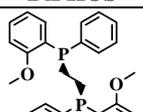
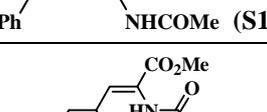
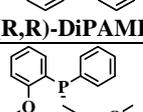
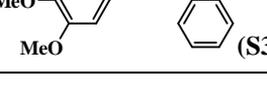
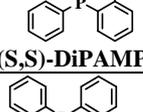
Le concept majeur/mineur peut être exprimé de manière synthétique à travers les trois conditions explicitées ci-dessous :

$$\left. \begin{array}{l} k_{2min} > k_{2maj} \\ [MAJ] > [MIN] \end{array} \right\} \frac{k_{2min}}{k_{2maj}} > \frac{[MAJ]}{[MIN]}$$

²⁶ J. S. Giovannetti, C. M. Kelly, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4040-4057

Ce concept, nommé majeur/mineur ou, selon Landis, motif anti-clé-serrure, a été vérifié à plusieurs reprises avec un certain nombre de diphosphines chirales²⁷, à travers des analyses de diffraction des rayons-X après cristallisation des intermédiaires diastéréoisomères. Dans l'ensemble des cas, la structure du diastéréoisomère majoritaire prévoit un énantiomère inverse à celui observé comme produit de la réaction.

Tableau 2 : Couples ligands/substrats ayant fait l'objet à la fois d'études de diffraction des rayon-X et de tests catalytiques et démontrant un comportement de type « majeur/mineur ».

Entrées	Substrat	Ligand*	Enantiomère majoritaire	EE (%)	Réf.
1	 (S2)	 (S,S)-CHIRAPHOS	R	> 95	28
2	 (S1)	 DiPHOS	-	-	29
3	 (S1)	 (R,R)-DiPAMP	S	> 99	30
4	 (S3)	 (S,S)-DiPAMP	R	> 99	31
5	 (S4)	 (R,R)-DiPAMP	S	> 95	32

(*) Le précurseur métallique dans l'ensemble des cas est le Rh^I

Pour soutenir d'avantage cette évidence dictée par la réactivité du diastéréoisomère minoritaire, Brown et Chaloner ont, non seulement détecté le complexe hydruure-alkyle pour le

²⁷ a) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746 –1754 b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 344 – 346 c) B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392 –1395 d) T. Schmidt, W. Baumann, H.-J. Drexler, A. Arrieta, D. Heller, H. Buschmann, *Organometallics* **2005**, 24, 3842 –3848.

²⁸ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952 – 5954

²⁹ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Inorg. Chim. Acta.* **1979**, 37, L477-L479

³⁰ C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746 –1754

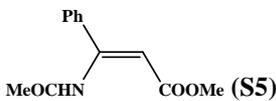
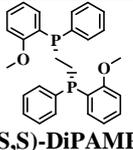
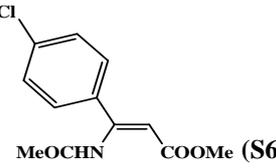
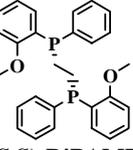
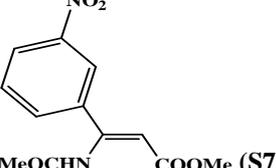
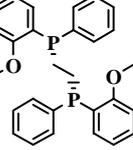
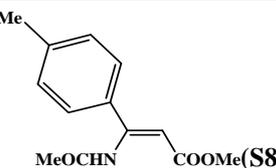
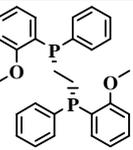
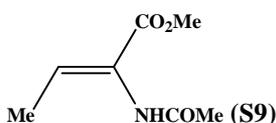
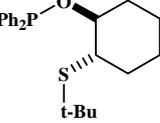
³¹ T. Schmidt, W. Baumann, H.-J. Drexler, A. Arrieta, D. Heller, H. Buschmann, *Organometallics* **2005**, 24, 3842 –3848.

³² B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392 –1395

cas du ligand DiPAMP³³, en spectroscopie RMN et à de basses température, mais ils ont également démontré que ce complexe qui provient du diastéréoisomère minoritaire est celui qui impose la sélectivité de la réaction.

Plus récemment, il a été démontré que le complexe diastéréoisomère majoritaire substrat-catalyseur peut aussi conduire à l'énantiomère majoritaire, en contradiction avec le concept développé précédemment. Ce comportement a été observé pour l'hydrogénation des acides α -dehydroamine et dérivé dans un premier temps avec des ligands chiraux P/S³⁴, puis pour le ligand chiral (S,S)-DiPAMP.³⁵

Tableau 3 : Liste des couples ligands/substrats cités en bibliographie, et ayant présenté le concept clé-serre, par comparaison entre la structure analysée en RX et l'énantiomère obtenu

Entrées	Substrat	Ligand*	Enantiomère majoritaire	EE (%)	Réf.
1	 (S5)	 (S,S)-DiPAMP	S	50	36
2	 (S6)	 (S,S)-DiPAMP	S	38	16
3	 (S7)	 (S,S)-DiPAMP	S	20	16
4	 (S8)	 (S,S)-DiPAMP	S	60	16
5	 (S9)	 Ligand P/S	R	98	37

(*) Le précurseur métallique dans l'ensemble des cas est le Rh^I

Le principe de cette reconnaissance du substrat comme étape énantiodéterminante et donnant donc l'énantiomère majoritaire a été proposée par Fisher dès 1894 pour expliquer la

³³ J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 344 – 346

³⁴ D. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543.

³⁵ H.-J. Drexler, W. Baumann, S. Zhang, T. Schmidt, A. Sun, A. Spannenberg, C. Fischer, H. Buschmann, D. Heller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1184-1188.

³⁶ H.-J. Drexler, W. Baumann, S. Zhang, T. Schmidt, A. Sun, A. Spannenberg, C. Fischer, H. Buschmann, D. Heller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1184-1188.

³⁷ D. Evans, F. E. Michael, J. S. Tedrow, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534-3543.

sélectivité des réactions enzymatiques. Cependant, si la rigidité de la cavité enzymatique résultant dans la faible tolérance des enzymes envers différents substrats a constitué une explication plausible et durable, la limite à ce modèle clé-serrure semble être atteinte avec les catalyseurs métaux de transition qui, en plus de la sélection par des facteurs géométriques de forme, présentent aussi un possible contrôle cinétique comme démontré par Halpern.³⁸

Cette partie soulève un grand nombre d'interrogations ; Pourquoi certains systèmes sont sous contrôle stérique (clé-serrure) et d'autres sous contrôle cinétique (majeur/mineur) ? Peut-on réduire le débat à ces deux « concepts » ou peut-on les unifier dans une explication plus globale ? Quels sont les facteurs liés au ligand et/ou au substrat qui vont entraîner l'un ou l'autre des ces contrôles ?

³⁸ a) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1894, 27, 2985 – 2993; b) D. E. Koshland, Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2375 –2378.

Partie

1

Étude Bibliographique

*Chapitre II : Variation de l'excès énantiomérique
dans les réactions d'hydrogénation asymétrique*

I. Introduction

Plusieurs critères doivent être remplis afin de permettre un développement industriel satisfaisant des procédés catalytiques énantiosélectifs, et qui sont liées essentiellement à :

- Performance du catalyseur : en terme d'excès énantiomérique ($ee > 99\%$ en pharmacie et $ee > 80\%$ en agrochimie), de productivité (des TON > 1000 pour des petites productions à hautes valeurs ajoutées et $> 50\,000$ pour des grandes productions à bas prix), et de l'activité du catalyseur (TOF $> 500\text{ h}^{-1}$ pour des petites productions à hautes valeurs ajoutées et $> 10\,000\text{ h}^{-1}$ pour des grandes productions à bas prix)³⁹
- Coût du catalyseur (métal, ligand) et le temps de développement (synthèse....)

L'énantiosélectivité qui exprime donc la performance d'un catalyseur devient de plus en plus un élément crucial, surtout que la réglementation en pureté optique sur ce point devient de plus en plus stricte. Les industriels cherchent alors à améliorer cet excès en jouant sur tous les paramètres qui peuvent intervenir. Effectivement le choix du précurseur métallique, et des conditions de réaction (température, pression, solvants, concentration, temps), sont discriminants au niveau du procédé de catalyse, mais souvent, sont très longs à optimiser, et en plus les outils de criblage sont coûteux. La pression exercée sur les équipes de recherche, poussent les chimistes, de façon générale, à étudier et comprendre plus profondément, l'effet de ces paramètres afin de mieux contrôler la réaction d'hydrogénation.

Dans les paragraphes qui suivent, on présentera l'ensemble des paramètres pouvant avoir un effet significatif sur l'énantiosélectivité, en particulier la pression d'hydrogène ou plutôt la concentration d'hydrogène dissous.

II. Paramètres influençant l'excès énantiomérique

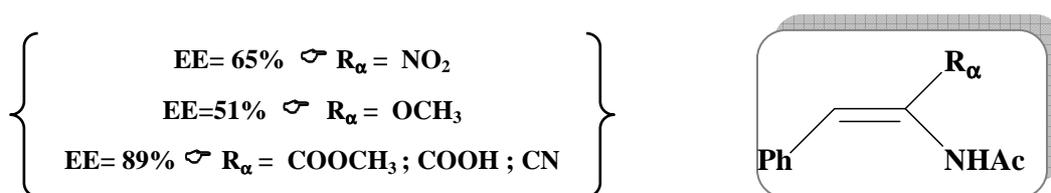
De nombreux travaux se sont focalisés sur l'étude de la variation de l'excès énantiomérique en fonction de la nature de la première sphère de coordination (substituant au niveau du ligand et du substrat) ainsi que la deuxième sphère qui constitue les interactions entre le processus de catalyse et son environnement.

II.1. Influence de la nature des substituants du substrat oléfinique

Les propriétés électroniques et stériques des substituants de l'oléfine influencent l'énantiosélectivité et risquent même d'inverser complètement le sens d'énantiosélection. Des premiers travaux avec des ligands diphosphines portant un groupement aryle au phosphore (ex : DiPAMP, etc.) ont montré la nécessité d'avoir un substituant électro-attracteur en R_α afin d'obtenir de hautes énantiosélectivités.⁴⁰

³⁹ Blaser, H.U. et al., *Appl. Catal. A*, **2001**, 221, 119-143.

⁴⁰ (a) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946-5952 (b) K. E. Koeing, *In Asymmetric Synthesis*; J. D. Morisson, Ed.; Academic: Orlando, **1985**, 5, 71-101 (c) K. E. Koeing, G. L. Bachman, B. D. Vineyard, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2362-2365.



Un exemple plus récent a été démontré par Burk *et al*, en 1998 concernant l'inversion du sens d'énantiosélection.⁴¹ En effet, avec des substrats ayant un aryle en R_α, l'énantiosélectivité est de 99% au profit de l'énantiomère S et en utilisant le (S,S)-DUPHOS-Rh, alors que l'énantiomère R a été obtenu en substituant l'aryle par un alkyle très encombrant (R_α = *t*-Bu). Une inversion identique de la chiralité du produit final était observée par Gridnev avec [(éthane 1,2-bis (tertbutylméthylphosfino)) Rh]⁺ comme catalyseur.⁴²

L'ensemble de ces résultats démontrent nettement l'effet critique des substituants sur l'énantiosélectivité et la configuration absolue du produit majoritaire en hydrogénation asymétrique.

II.2. Influence des catalyseurs

Les systèmes de catalyse asymétrique en phase homogène font intervenir des ligands chiraux complexés à un métal de transition. Ces auxiliaires chiraux contrôlent le mode d'approche des réactifs dans la sphère de coordination du catalyseur ainsi que leur transformation énantiosélective grâce à des interactions stériques et électroniques spécifiques. Le choix du bon ligand et du bon précurseur métallique adaptés à la réaction étudiée est déterminant dans la réussite du procédé de catalyse. Les ligands catalyseur sont responsables du transfert de l'information de la chiralité du catalyseur au substrat.

Le choix d'un système ligand-métal adapté au substrat à transformer, c'est-à-dire permettant d'obtenir la meilleure énantiosélectivité (EE), la meilleure activité (TOF) et la meilleure durée de vie (TON) est souvent un processus long et coûteux en termes d'efforts de recherche surtout pour les industriels. Ce choix passe souvent par la synthèse de nouveaux ligands ou la modification de ligands déjà existants, afin d'adapter leurs propriétés électroniques et stériques aux besoins de la réaction (« ligand tuning »).

Les ligands bidentés de phosphore sont plus sélectifs que les ligands monodentés grâce à l'absence de rotation autour de la liaison phosphine-métal. Malgré le grand nombre de ligands et de substrats testés, les propositions de relations structure de ligand/énantiosélectivité sont limitées.

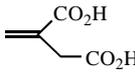
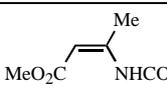
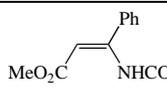
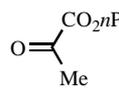
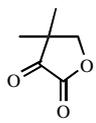
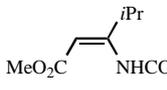
⁴¹ M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6084-6085

⁴² I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10486-10487

II.3. Nature du solvant

Vu que les mécanismes proposés impliquent la participation du solvant, des effets considérables doivent être attendus. En effet, quelques études ont soulevé des effets significatifs du solvant sur l'énantiosélectivité. Cependant, il n'existe pas encore de résultats concluants concernant l'effet direct de la nature du solvant sur la stéréosélectivité des hydrogénations asymétriques.

Tableau 4 : Influence du solvant sur l'énantiosélectivité.

Entrées	Substrat	Catalyseur	Solvant	EE (%)	Réf.
1	 (S10)	[RhCODCl] ₂ /BPPM	MeOH	-71,1	43
2			MeOH : C ₆ H ₆ : 1 : 2	-49,8	
3	 (S11)	[Rh(1,5-hexadiène)Cl] ₂ /BPPM	C ₆ H ₆	-33,3	44
4			MeOH	-47,1	
5	 (S12)	[Rh(1,5-hexadiène)Cl] ₂ /BPPM	C ₆ H ₆	36,7	45
6			MeOH	-2,6	
7	 (S13)	[RhCODBPPM]ClO ₄	MeOH	20,2	45
8			THF	33,4	
9			C ₆ H ₆	37,2	
10	 (S14)	[RhCODBPPM]ClO ₄	MeOH	-15,7	45
11			THF	8,0	
12			C ₆ H ₆	53,5	
13	 (S15)	[RhCOD(<i>R,R</i>)-MalPHOS]BF ₄	MeOH	-80,4	46
14			THF	-57,8	

En général, les solvants les plus utilisés sont les alcools, le dichlorométhane, le benzène et le tétrahydrofurane. Le solvant participe aussi à la solubilisation de l'hydrogène moléculaire dans le milieu réactionnel, à travers un équilibre thermodynamique (loi de Henry). Cette solubilité, à travers la concentration, peut affecter les vitesses de formation des produits énantiomères, et par la suite l'énantiosélectivité. D'autre part le solvant, faisant partie de la deuxième sphère de coordination du métal durant la réaction, peut interagir de façon à stabiliser ou déstabiliser les états de transitions diastéréoisomériques, ce qui peut donc aussi avoir une influence sur les constantes cinétiques des étapes en compétition et, par la suite, sur l'énantiosélectivité.

⁴³ K. Achiwa, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 19, 1475-1476

⁴⁴ K. Achiwa, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 13, 1119-1120

⁴⁵ I. Ojima, T. Kogue, *Journal of Organometallics Chemistry*, **1980**, 195, 239-248

⁴⁶ J. Holz, A. Monsees, H. Jiao, J. You, I. V. Komarov, C. Fischer, K. Drauz, A. Boener, *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 68, 1701-1707

II.4. Température

Il est connu que les hydrogénations asymétriques sont sensibles à la variation de la température. Les études systématiques de la variation de la température sont difficiles à cause de la moindre activité des catalyseurs à basse température (Arrhenius). Halpern a rapporté un effet bénéfique de la température sur l'hydrogénation du *Z*- α -acétamidocinnamate de méthyle par le catalyseur [Rh(*R,R*)-DiPAMP]BF₄. En effet, ce système manifeste une augmentation de l'excès énantiomérique en valeur absolue de 70 % à 88 % lorsque la température varie de 0 à 37 °C (à pression constante P = 6 bar).

Cette évolution est expliquée par les variations des enthalpies d'activation des différentes étapes élémentaires avec la température. Les vitesses de formation des produits énantiomères, en conséquence l'énantiosélectivité, sont donc plus ou moins modifiées.⁴⁷ Un autre processus indirect peut également intervenir. D'une part, la concentration d'hydrogène dissous pour une même pression partielle d'hydrogène croît avec l'augmentation de la température.⁴⁸ D'autre part, l'augmentation de cette concentration de H₂ peut conduire à une diminution de l'énantiosélectivité.⁴⁹ Via la loi de Henry, une hausse de température peut donc « mécaniquement » conduire à une baisse de l'énantiosélectivité.

La variation de l'énantiosélectivité avec la température, pour deux substrats, de type β -acétamidoacrylate (voir **Figure 4**), a été caractérisée et montre l'existence d'un maximum dans un intervalle bien défini.⁵⁰ Cette dépendance non-linéaire est connue dans la bibliographie sous le principe d'isovariance.⁵¹

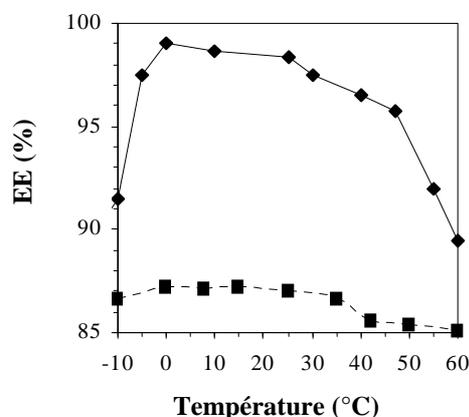


Figure 4 : Influence de la température sur l'excès énantiomérique pour les hydrogénations catalytiques asymétriques de (♦) : E- α -acétamidobutènoate de méthyle (■) : Z- α -acétamidobutènoate de méthyle, catalyseur : [Rh(Et-DUPHOS)(MeOH)₂]BF₄, 1 bar

⁴⁷ C.R. Landis, J. Halpern, *Journal of American Chemical Society*, **1987**, 109, 1746-1754.

⁴⁸ C. de Bellefon, N. Pestre in "Handbook of homogeneous hydrogenations" de Vries, Elsevier, Eds., Wiley-VCH, 2006, vol. 3, Chap. 45, 1517-1546.

⁴⁹ N. Pestre, V. Meille, C. de Bellefon, *J. Mol. Catal. A: Chemicals* **2006**, 252, 85-89.

⁵⁰ D. Heller H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, J. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Böner, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5196-5203

⁵¹ D. Heller, H. Buschmann, H. Neumann, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2* **1999**, 175-181

II.5. Vitesse d'agitation

Le transfert de matière du gaz vers la phase liquide dépend de la vitesse d'agitation et du solvant. Par conséquent, la variation de l'excès énantiomérique avec la vitesse d'agitation représente plutôt une variation en fonction de l'hydrogène dissous dans la phase liquide réactive.

Une étude plus quantitative sur ce sujet,⁴⁹ a permis de rationaliser l'influence de l'agitation sur l'excès énantiomérique à travers l'utilisation des différents réacteurs permettant de travailler dans une large gamme de valeurs du coefficient volumétrique de transfert de matière gaz/liquide. La conclusion indique que, moyennant l'utilisation d'un réacteur de laboratoire pourvu d'un système d'agitation efficace (turbine et contre-pales) seuls les systèmes catalytiques très actifs subiront un impact d'une limitation au transfert gaz-liquide.

II.6. Molécules achirales

Tandis que beaucoup d'efforts ont été consacrés à la synthèse de nouveaux ligands chiraux plus sophistiqués, il a été démontré que l'addition des certains additifs simples peut améliorer spectaculairement l'énantiosélectivité en catalyse asymétrique. L'hydrogène lui-même est une molécule achirale et joue en même temps le rôle de réactif en hydrogénation et d'ajout. La dépendance de l'énantiosélectivité avec la pression d'hydrogène fera l'objet de la section suivante. De manière générale et mis à part l'hydrogène, la compréhension de l'effet, qui devrait présider au choix de la molécule ajoutée, n'est pas encore maîtrisée, et l'effet de ces additifs non-chiraux est peu édité dans la littérature.

Les effets observés des ajouts dépendent de nombreux paramètres, comme le caractère acido-basique des ajouts, et même de la nature du substrat engagé, puisqu'ils rentrent en concurrence avec ce dernier, et induisent des étapes supplémentaires au niveau du mécanisme réactionnel. Ces effets peuvent être néfastes, bénéfiques ou neutres.

La triéthylamine peut être utilisée pour améliorer l'énantiosélectivité de certaines hydrogénations. Son effet dépend des systèmes de catalyseurs ainsi que des substrats. Pourtant, cet effet n'est pas toujours bien expliqué. On peut citer l'exemple de l'hydrogénation de la liaison C=C effectuée à l'aide du (S,S)-BPPM, où l'excès énantiomérique subit une augmentation avec la proportion de triéthylamine ajoutée. Ainsi, on peut interpréter cette variation sur la base de changement de configuration du complexe chiral Rh/BPPM, et/ou sur le fait que les ajouts augmentent la nucléophilie des substrats par la formation d'anion carboxylate.⁵²

Également, le cas d'ajouts à propriété acide a été traité à travers l'addition de l'acide trifluoroacétique ou l'acide perchlorique aqueux qui donne peu d'amélioration. Pourtant l'addition de deux équivalents de l'acide chlorhydrique donne une augmentation remarquable de la réactivité et l'énantiosélectivité de l'hydrogénation.⁵³

⁵² K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 8266-8267

⁵³ K. Mashima, K. Kusano, N. Sate, Y. Matsumura, K. Nozaki, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 3065

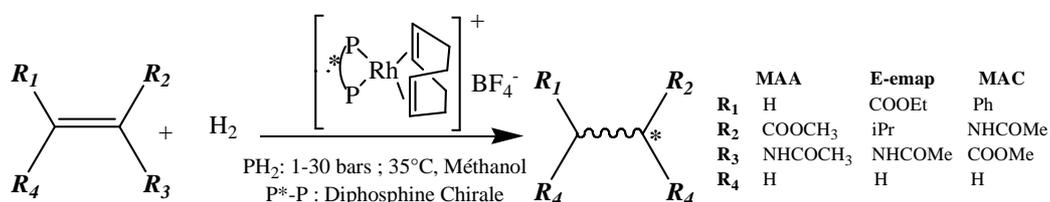
III. Influence de la pression d'hydrogène sur les hydrogénations asymétriques

L'effet de la pression d'hydrogène en hydrogénation asymétrique a été identifié depuis des années, et Knowles était le premier à rapporter de tels effets avec un catalyseur Rh/DIPAMP.⁵⁴ Plus tard, Halpern a fourni une explication quantitative pour l'influence de l'hydrogène sur l'énantioselectivité, à travers l'étude détaillée du mécanisme de la réaction d'hydrogénation par le catalyseur Rh/DIPAMP.⁵⁵ Il a montré que l'addition oxydante de l'hydrogène moléculaire au centre métallique rhodium constitue une étape énantiodéterminante.⁵⁶

Depuis ces premiers travaux, beaucoup d'exemples d'effets de la pression d'hydrogène sur l'énantioselectivité ont vu le jour.⁵⁷ Néanmoins, l'augmentation de la pression est souvent accompagnée d'une diminution de l'énantioselectivité, ce qui pose quelques réflexions : Pour quelles raisons les hydrogénations avec des complexes Rh/diphosphine chiral manifestent un tel effet néfaste ? Pourrait-on généraliser les effets sur une grande diversité de diphosphines ?

III.1. Distribution des effets bénéfiques et néfastes sur l'énantioselectivité

Récemment une étude a été menée dans le but de vérifier le caractère général de l'effet de la pression d'hydrogène sur l'énantioselectivité, et d'examiner l'occurrence des effets bénéfiques et néfastes, sur une large bibliothèque de 56 ligands diphosphine présentant une diversité chimique appréciable.⁵⁸ Trois substrats méthyl-(Z)-acétamidocinnamate (MAC), méthyl-2-acetamidoacrylate (M-Acrylate) et ethyl-4-méthyl-3 acetamido-2-propanoate (E-EMAP) ont été examinés. Une diversité de 168 couples ligand/substrat a donc été étudiée.



Sur l'ensemble des systèmes testés, 36 % ont montré des variations significatives ($|\Delta EE| > 4$) avec la pression de l'hydrogène bien que l'intervalle de pression utilisé fût restreint (5-30 bars), des résultats meilleurs peuvent être envisagés pour des intervalles plus larges (1-100 bars). D'un autre côté, cette étude vient contredire toutes les croyances fondées

⁵⁴ B.D. Vineyard, W. S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachman, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.

⁵⁵ (a) J.M. Brown, P.A. Chaloner *Tetrahedron Lett.* **1978**, *21*, 1877-1880; (b) A.C.S. Chan, J.J. Pluth, J. Halpern *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *37*, L477.

⁵⁶ a) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746-1754; b) *ibid J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6217.

⁵⁷ a) I. Ojima, T. Kogure, N. Yoda, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4728-4739; b) A. Marinetti, S. Jus, J.-P. Genêt, *Tet. Letters* **1999**, *40*, 8365-8368; c) D. Heller, J. Holz, I. V. Komarov, H.J. Drexler, J. You, K. Drauz, A. Boerner, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2735- 2741; d) Y. Sun, J. Wang, C. LeBlond, R.N. Landau, J. Laquirada, J.R. Sowa Jr., D.G. Blackmond, *J. Mol. Catal.* **1997**, *115*, 495-502.

⁵⁸ M. Alame, N. Pestre, C. de Bellefon, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 898-908.

précédemment concernant l'effet néfaste de la pression d'hydrogène sur l'énantiosélectivité, et montre une répartition symétrique des effets.

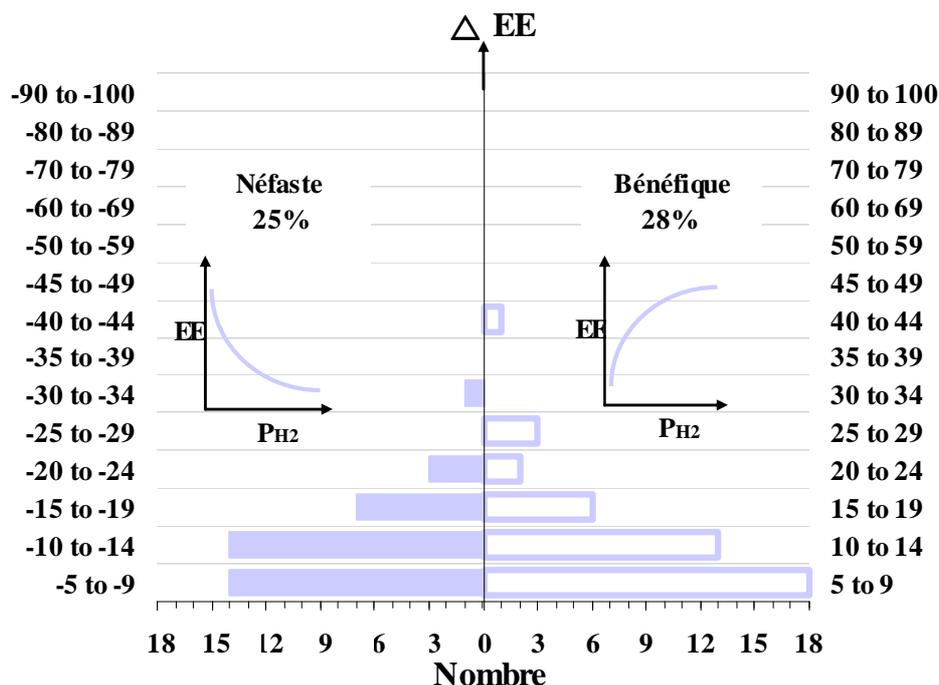


Figure 5 : Catalyseur à base de complexe du Rhodium (168 couples catalyseur/substrat)

Cette répartition présente un intérêt pratique réel, bien que l'on ne dispose pas toujours d'outils prédictifs pour envisager le sens de variation de l'excès énantiomérique avec la pression de l'hydrogène pour une réaction donnée.

III.2. Interprétation cinétique de la répartition symétrique

D'un point de vue mécanistique et cinétique, la répartition symétrique de l'excès énantiomérique a été interprétée. La pression de l'hydrogène intervient au niveau de l'étape d'addition oxydante, cependant, il existe deux mécanismes différents pour les réactions d'hydrogénations asymétriques comme présenté précédemment.

Pour le mécanisme dihydrure, qui constitue une alternative au mécanisme insaturé, l'addition oxydante de l'hydrogène se produit avant la coordination du substrat prochiral. Avec cette voie, et dans des conditions isobares et stationnaires, une concentration constante du complexe dihydrure est attendue. Ce dernier réagit subséquemment avec le substrat pour former le produit de la réaction. Une augmentation de pression d'hydrogène causerait une augmentation de la concentration stationnaire du complexe dihydrure, ce qui, macroscopiquement, conduit à une augmentation de l'activité, mais de la même manière pour les deux voies en compétition. Autrement dit, une variation de la pression d'hydrogène affecte *de la même manière* les chemins menant aux énantiomères R et S produits par la réaction. L'énantiosélectivité ne devrait pas être affectée.⁵⁹ Par conséquent, tous les systèmes catalytiques montrant un effet de pression d'hydrogène sur l'énantiosélectivité ne peuvent

⁵⁹ D. Heller *et al.* *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 22

procéder du mécanisme dihydruure et sont donc par le mécanisme et les lois de vitesses proposés par Halpern.

A l'aide de l'expression des vitesses de formation des produits *R* et *S*, il est possible de mettre en évidence les paramètres pouvant avoir une influence sur l'énantiosélectivité. L'expression du rapport des débits spécifiques (vitesses) de production des énantiomères *R* et *S* s'écrit :

$$\text{Eq.- 3} \quad \frac{r_R}{r_S} = \frac{k_{1R}k_{2R}}{k_{1S}k_{2S}} \left(\frac{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]_L}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]_L} \right) \quad ee = \frac{r_R - r_S}{r_R + r_S}$$

En définissant un excès énantiomérique instantané *ee'*, on obtient (dans un réacteur fermé, à pression d'hydrogène constante) :

$$\text{Eq.- 4} \quad ee = \frac{k_{1R}k_{2R}k_{-1S} - k_{-1R}k_{1S}k_{2S} + (k_{1R}k_{2R}k_{2S} - k_{1S}k_{2S}k_{2R})[H_2]_L}{k_{1R}k_{2R}k_{-1S} + k_{-1R}k_{1S}k_{2S} + (k_{1R}k_{2R}k_{2S} + k_{1S}k_{2S}k_{2R})[H_2]_L}$$

Cette dernière équation montre qu'une variation de l'excès énantiomérique en fonction de la concentration d'hydrogène dissous peut apparaître. L'effet bénéfique ou néfaste de la pression (ou concentration d'hydrogène dissout) est lié au signe de la dérivé de l'*ee* avec la concentration en hydrogène (eq. 5).

$$\text{Eq.- 5} \quad \frac{dee}{d[H_2]_L} = \frac{2k_{1R}k_{2R}k_{2S}k_{1S}(k_{2S}k_{-1R} - k_{2R}k_{-1S})}{(k_{1R}k_{2R}k_{-1S} + k_{1S}k_{2S}k_{-1R} + (k_{1R}k_{2R}k_{2S} + k_{1S}k_{2S}k_{2R})[H_2]_L)^2}$$

Le signe de cette dérivée correspond au signe du numérateur, et qui dépend uniquement des valeurs relatives des constantes cinétiques des étapes élémentaires décrivant la *consommation* des intermédiaires réactionnels diastéréoisomères c'est-à-dire des étapes d'addition oxydante de l'hydrogène moléculaire (2R et 2S) et de décooordination du substrat (-1R et -1S). On retrouve ici le concept de l'impact du changement du rapport des intermédiaires stationnaires (« macs » et « lacs ») sur la sélectivité.⁶⁰

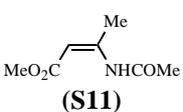
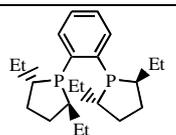
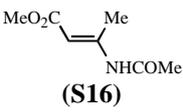
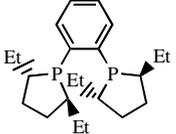
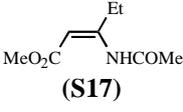
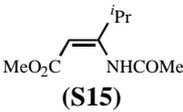
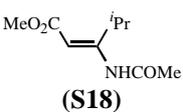
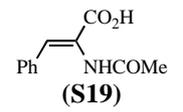
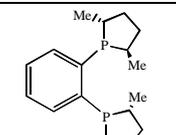
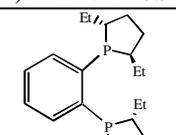
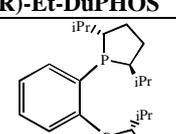
Si $k_{2S}k_{-1R} > k_{2R}k_{-1S}$, le signe de la dérivée est positif et l'effet de la concentration d'hydrogène croissante est bénéfique pour l'énantiosélectivité. Si $k_{2S}k_{-1R} < k_{2R}k_{-1S}$, le signe de la dérivée est négatif et l'effet de la concentration d'hydrogène croissante est néfaste. Les valeurs numériques des constantes pouvant prendre, a priori, toutes les valeurs possibles, une répartition égale entre les effets bénéfique et néfaste de la concentration en hydrogène sur l'énantiosélectivité est attendue, ce qui a bien été démontré expérimentalement.⁵⁸

III.3. Relation pression d'hydrogène et structure/énantiosélectivité

Quelques extraits d'études de la bibliographie (**Tableau 5**) montrent l'effet de la structure, en termes d'encombrement stérique au niveau du ligand ou même du substrat, sur l'énantiosélectivité en fonction de la pression de l'hydrogène.

⁶⁰ (a) M. Boudart, G. Djega-Mariadassou, *Catal. Lett.* **1994**, 29, 7– 13; (b) F.G. Helfferich *Kinetics of Homogeneous Multistep Reactions*, Elsevier, **2001**.

Tableau 5 : Exemples dépendance structure-énantiosélectivité pour les réactions d'hydrogénations asymétriques utilisant des catalyseurs de type rhodium coordonnés par des ligands diphosphines chirales.

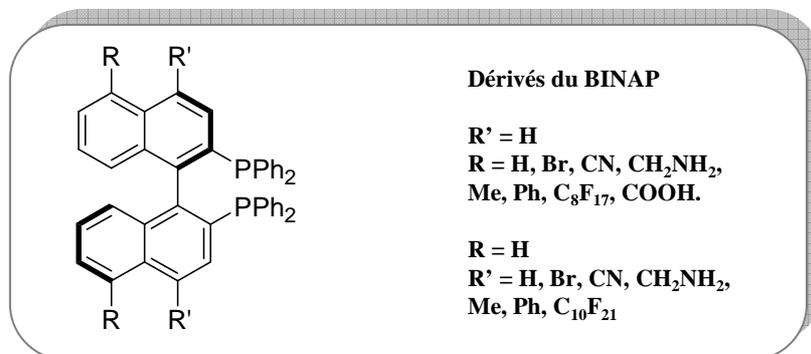
Entrée	Substrat	Ligand	EE	Effet de PH ₂	Réf.
Variation du substrat à ligand constant					
1	 (S11)	 (R,R)-Et-DuPHOS	PH₂=1-45 EE _{min} = -86,7 EE _{max} = -35	ΔEE = -51,7 Néfaste	61
2	 (S16)	 (S,S)-Et-DuPHOS	PH₂=1-45 EE _{min} = -97 EE _{max} = -96	ΔEE = -1 Négligeable	
3	 (S17)	(R,R)-Et-DuPHOS	PH₂=1-30 EE _{min} = -68 EE _{max} = -28	ΔEE = -40 Néfaste	62
4	 (S15)	(R,R)-Et-DuPHOS	PH₂=1-45 EE _{min} = -72 EE _{max} = +31	changement de signe ⇒ 2 effets Néfaste et Bénéfique	
5	 (S18)	(S,S)-Et-DuPHOS	PH₂=1-30 EE _{min} = +99 EE _{max} = +99	ΔEE = -1 Négligeable	
Variation du Ligand à même substrat					
1	 (S19)	 (R,R)-Me-DuPHOS	PH₂=1-30 EE _{min} = +92 EE _{max} = +97	ΔEE = -5 Néfaste	63
2		 (R,R)-Et-DuPHOS	PH₂=1-15 EE _{max} = >+99 EE _{min} = +88	ΔEE = -11 Néfaste	
3		 (R,R)-iPr-DuPHOS	PH₂=2-20 EE _{min} = +82 EE _{max} = +97	ΔEE = +15 Bénéfique	

⁶¹ D. Heller, J. Holz, H.-J. Drexler, J. Lang,, K. Drauz, H.P. Krimmer, A. Borner, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66(20), 6816-6817.

⁶² D. Heller, J. Holz, I.V. Komarov, H.-J. Drexler, J. You, K. Drauz, A. Boerner, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 2735-2741.

⁶³ (a) N. Pestre : Excès énantiomérique et pression d'hydrogène en hydrogénation catalytique asymétrique, Thèse **2004**-168, Université Claude Bernard, Lyon1; (b) Pestre, N.; Meille, V.; de Bellefon, C. *J. Mol. Catal. A: Chemicals* **2006**, 252, 85–89.

Quelques tentatives de corrélation structure-énantiosélectivité et effet de la pression ont été proposées sur des ligands BINAP. Les effets électroniques des substituants électro-donneurs sur la position para du motif diphenyle du BINAP ont été évalués dans l'hydrogénation asymétrique des esters α -(acylamino) acrylate de méthyle. Les excès énantiomériques variant entre -38 et +57% sont corrélés de manière quantitative avec les constantes de Hammett.



III.4. Concepts majeur/mineur ou clé-serrure et pression d'hydrogène

La pression de l'hydrogène, comme on l'a signalé précédemment, agit sur l'énantiosélectivité de la réaction. Le mécanisme et la plupart des intermédiaires catalytiques ont été identifiés. L'influence de la pression d'hydrogène sur l'énantiosélectivité, si elle peut paraître surprenante pour le chimiste organicien, est parfaitement quantifiée par ce mécanisme et par les lois cinétiques qui en dérivent. De nombreux exemples existent en catalyse chemo- et régio-sélective comme par exemple pour les réactions d'hydroformylations, d'hydrocyanation, de carbonylation pour lesquelles la sélectivité n/iso dépend de la concentration (pression) des réactifs tels que H₂ ou CO. Dans son ouvrage de référence, F. G. Helfferrich propose une analyse exhaustive de ce type de problème à l'aide de la théorie des graphes appliqués aux réseaux réactionnels connectés.⁶⁴ Cette analyse a été appliquée au cas du mécanisme discuté dans le cadre de cette thèse.

Par commodité et pour des raisons de simplification et de communication, l'explication donnée par Halpern en 1987 s'est transmise sous le vocable « major/minor concept ». D'autres vocables ont aussi été proposés pour d'autres situations analogues telles que « macs » (« most abundant catalyst-containing species ») et « lacs » (« less abundant catalyst-containing species »).⁶⁰

Comme nous en avons déjà discuté, cette idée que l'intermédiaire le moins abondant soit celui qui conduise, in fine, au produit majoritaire a été révolutionnaire pour la communauté des chimistes intéressés par la catalyse asymétrique plutôt utilisateurs du concept de clé-serrure (« lock and key ») provenant de la catalyse enzymatique. Cependant, un changement de vocable ne porte pas forcément un changement de concept.

Des publications récentes portent toujours sur l'unification des deux « concepts », major/minor d'une part et lock-and-key d'autre part.⁶⁵ Récemment, une étude basée uniquement sur la création de systèmes catalytiques fictifs par permutation des constantes

⁶⁴ F. G. Helfferrich *Kinetics of homogeneous multistep reactions* Elsevier, Amsterdam, **2001**

⁶⁵ T. Schimdt, Z. Dai, H.-J. Drexler, M. Hapke, A. Preetz, D. Heller, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1170-1180

cinétiques publiées par Halpern en 1987 pour le cas de l'hydrogénation du MAC avec le complexe Rh/DiPAMP, examine l'impact de ces changements sur les « macs » et « lacs ». Une des conclusions la plus importante est que les concepts majeur/mineur et clé-serrure peuvent coexister au sein du même système en fonction de la pression de l'hydrogène. Cette conclusion, déjà sous-jacente dans le travail d'Halpern, ne représente pas une contribution déterminante pour la compréhension de la relation structure-énantiosélectivité et ainsi l'élaboration d'outils prédictifs. De plus, aucune étude sur un système catalytique réel ne vient corroborer ces conclusions.

Ce débat, constructif il y a 20 ans et stérile aujourd'hui aurait dû être abandonné depuis longtemps ou au moins traduit en terme plus concret à destination des chimistes en charge de concevoir de nouveaux catalyseurs énantiosélectifs. En effet, l'approche clé-serrure avait au moins l'avantage d'apporter un outil de réflexion concret : on pouvait concevoir le catalyseur à partir d'un emboîtement du substrat avec la « poche » catalytique, les éventuels (et nombreux) échecs étant attribués aux outils pratiques mis en œuvre pour décrire la « poche » catalytique (modèles moléculaires boules/bâtons ou CPK puis logiciels sophistiqués de mécanique moléculaire). La question qui est posée depuis les travaux de J. Halpern en 1987 porte sur la transposition des « macs » et « lacs » ou « major/minor » en outils pratiques pour la conception de ligands/inducteurs chiraux. Autrement dit : A mécanisme connu, comment prédire les valeurs des constantes cinétiques et donc les conditions opératoires (P_{H_2} mais aussi température et, idéalement, effet de solvant) pour une énantiosélectivité cible en fonction de la structure du catalyseur et du substrat ?

L'analyse de la bibliographie montre que les tentatives visant à répondre à cette question sont de trois types :

- Le chimiste organicien utilise l'outil de synthèse pour façonner des ligands chiraux originaux et les tester. Cette démarche, si elle peut paraître empirique, lourde et peu productive à l'immense avantage de produire des résultats concrets et en grand nombre. Cette approche couvre certainement 99% de la bibliographie en catalyse asymétrique. Le grand nombre de données ainsi produit pourrait, en théorie, être utilisé pour une approche statistique d'une relation structure-énantiosélectivité. Une tentative dans ce sens a été publiée récemment sur l'effet de la pression d'hydrogène.⁶⁶

- Le physico-chimiste spécialiste en cinétique, propose des mécanismes, mesure des constantes de vitesses des étapes réputées élémentaires et modélise la réaction chimique. Il pourra, grâce à de nombreuses mesures, prédire l'influence des conditions opératoires sur l'énantiosélectivité mais seulement pour le système qu'il a étudié, sans possibilité d'une conclusion générale. Cette approche est limitée par le nombre de systèmes réactionnels qu'il est possible d'étudier avec les outils actuels de la cinétique expérimentale. La bibliographie portant sur la détermination quantitative de constantes de vitesses d'étapes élémentaires et de lois cinétiques mécanistiques est extrêmement réduite.⁶⁷

- Le chimiste théoricien utilise les méthodes théoriques pour comprendre des mécanismes, mettre en évidence des étapes élémentaires probables et difficilement décelables par

⁶⁶ M. Alame, N. Pestre, C. de Bellefon, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 898-908

⁶⁷ „Very few publications relate to in-depth kinetic analyses (of homogeneous hydrogenations)“ H.J. Drexler, A. Preetz, T. Schmidt, D. Heller, in *“Handbook of homogeneous hydrogenations”* de Vries, Elsevier, Eds., Wiley-VCH, **2006**, vol. 1, Chap. 10, p. 258.

l'expérience, éventuellement prévoir les activités relatives et les sélectivités de catalyseurs et potentiellement guider à l'amélioration de la conception des catalyseurs. Cette approche potentiellement extrêmement puissante, est limitée à la fois par des questions technologiques (puissance de calcul) et par la pertinence du choix des méthodes (DFT, ...). Dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique, ces limites imposent le plus souvent de travailler sur une partie du mécanisme seulement, la prédiction des comportements de systèmes réels est de ce fait restreinte. Ce point est particulièrement évalué dans le chapitre suivant.

Partie

1

Étude Bibliographique

*Chapitre III : Modélisation moléculaire en
catalyse homogène*

I. Introduction

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles visant à prédire et comprendre la structure, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale. Ainsi, la modélisation moléculaire peut par exemple permettre de se faire une idée précise de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, expérimentalement.

II. Apport de la modélisation moléculaire en catalyse homogène

Le nombre d'études théoriques a fortement augmenté avec le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années. Des procédures de calculs numériques ainsi que des ordinateurs toujours plus puissants rendent possible l'étude de systèmes de plus en plus complexes, et permettent l'utilisation de techniques de calculs et de niveaux de théorie de plus en plus poussés.

La contribution de la chimie théorique dans l'hydrogénation asymétrique est récente, et le nombre de publications reste limité par rapport à d'autres domaines, mais il est globalement en croissance (Figure 6).

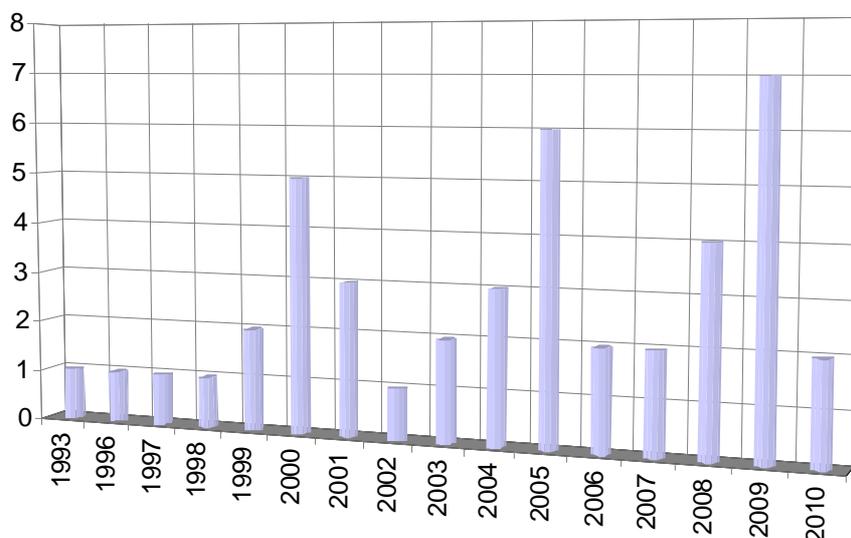


Figure 6 : Nombre de publications par année pour les mots-clés « computational studies and asymmetric hydrogenation » sur le moteur de recherche SciFinder

Il existe encore de nombreux défis méthodologiques pour la modélisation moléculaire de la catalyse homogène, qui doivent inciter les théoriciens à affiner leurs outils et à intéresser les expérimentateurs. Cependant, parmi la trentaine de publications relevées, aucune ne porte sur une approche combinée théorie-expérience.

La modélisation moléculaire apporte pourtant une contribution importante au niveau de la compréhension et de l'amélioration des mécanismes fonctionnant dans la catalyse homogène,

et elle est devenue un outil extrêmement puissant pour la conception de nouveaux catalyseurs plus efficaces.

En effet, la compréhension de la réactivité chimique passe par la détermination du chemin réactionnel, correspondant aux différents intermédiaires et aux états de transition. Ceci peut permettre d'en déduire leur stabilité relative et les barrières d'énergie de chaque processus, afin de trouver le mécanisme le plus favorable que ce soit cinétiquement ou thermodynamiquement.

Partant du fait que la catalyse est purement un phénomène cinétique, de telles questions invitent particulièrement à l'examen des structures des états de transition et de leurs énergies.

Dans cette partie nous discutons les principaux systèmes élucidés par des études théoriques antérieures en hydrogénation asymétrique.

III. Approche cinétique et thermodynamique

Landis *et al* se sont intéressés de façon très détaillée au mécanisme de l'hydrogénation asymétrique décrit par J. Halpern, et plus particulièrement les étapes d'addition oxydante et d'insertion migratrice mais sans prendre en considération les récentes investigations concernant la nouvelle voie alternative (dihydrure). Leur première étude concerne un ligand modèle achiral $(\text{PH}_3)_2$ (Figure 7-[a]),⁶⁸ en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Les calculs ont été réalisés pour quatre chemins possibles correspondant au mode d'approche de la molécule de H_2 au complexe plan carré catalyseur-substrat. Pour deux voies (B et D), l'addition de H_2 se fait le long de l'axe P-Rh-O, alors que pour les deux autres voies (A et C), l'addition se déroule plutôt selon l'axe P-Rh-C (Figure 8).

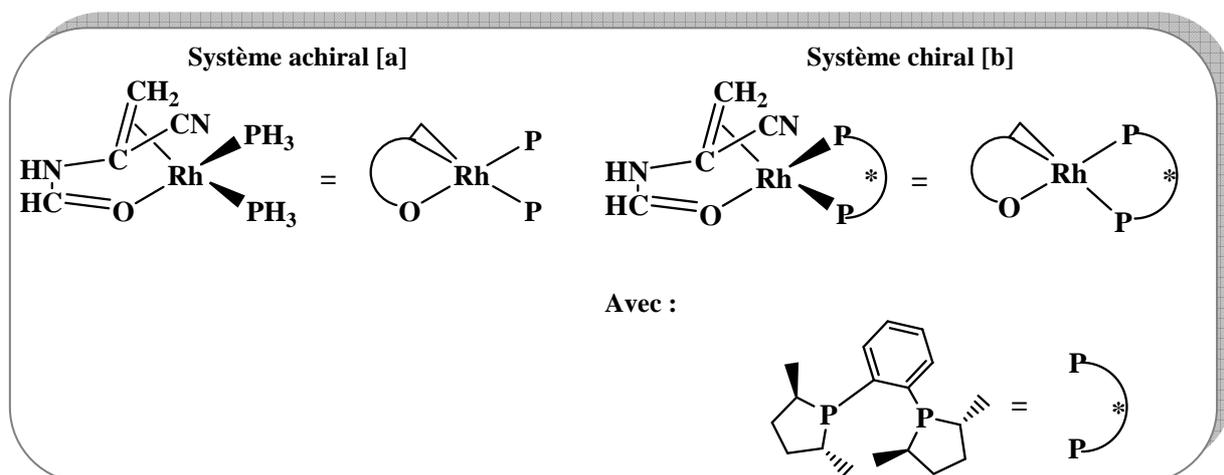


Figure 7 : Les deux systèmes étudiés par Landis *et al*

Chaque chemin réactionnel suit la même séquence d'étapes élémentaires, impliquant un certain nombre d'intermédiaires isomères et d'états de transitions, et commençant par le complexe plan carré suivi de la formation du complexe moléculaire d'hydrogène, dihydrure,

⁶⁸ C. R. Landis, P. Hilfenhaus, S. Feldgus, J. Chem. Am. Soc. 1999, 121, 8741

alkylhydrure, jusqu'à obtenir le produit final réduit. Cette étude a permis d'identifier le rôle critique joué par la cinétique de formation des complexes de l'hydrogène moléculaire⁶⁹ sur le processus réactionnel, ainsi que l'étape énantiodéterminante et limitante qui correspond dans ce cas à l'insertion migratrice.

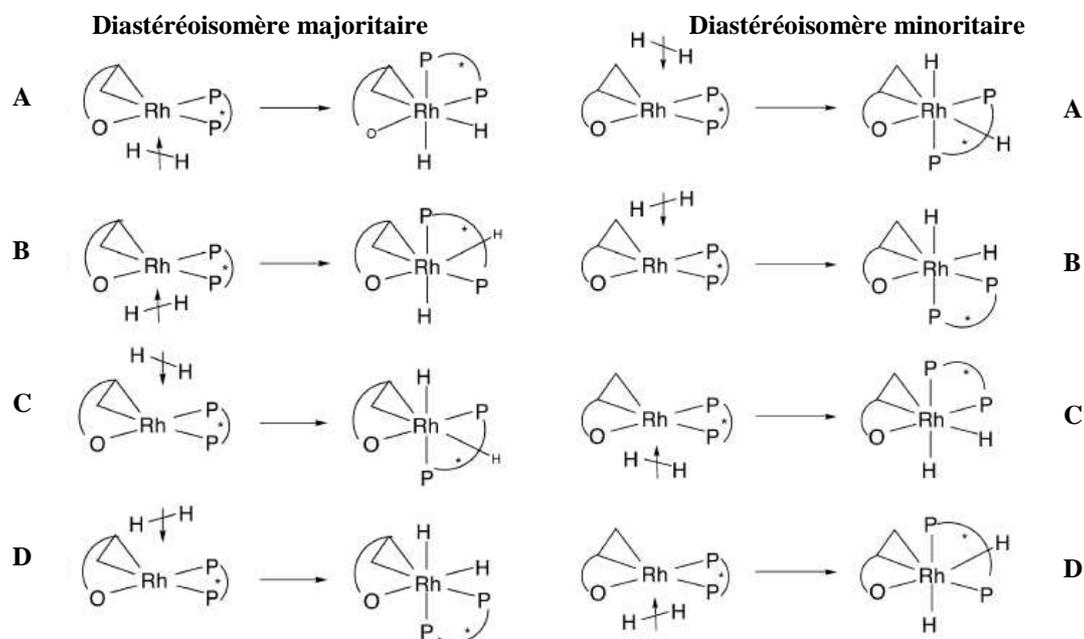


Figure 8 : Les quatre voies possibles d'addition de l'hydrogène sur le complexe plan carré diastéréoisomère, soit le long de l'axe O-Rh-P (B et D) soit selon l'axe C-Rh-P (A et C)

Le succès obtenu avec ce modèle simple a encouragé davantage le groupe de Landis à se lancer dans l'étude d'un système réel, (R,R)-Me-DUPHOS (Figure 7-[b]).⁷⁰ La méthode hybride ONIOM a été nécessaire suite à la complexité du système. Les atomes complexés au rhodium sont traités par DFT au niveau B3LYP, les atomes organiques au niveau de Hartree-Fock, et le reste du système par la mécanique moléculaire (MM), en utilisant la méthode du champ de force universel (UFF).

Les mêmes étapes que pour le premier modèle, ont été modélisées, sauf que dans le cas asymétrique, deux voies diastéréoisomérique doivent être considérées. Ce système montre un comportement majeur/mineur, puisque l'énantiomère majoritaire provient du complexe diastéréoisomère minoritaire. Parmi les quatre voies stéréochimiquement distinctes considérées, le chemin A s'avère le plus favorable. La différence la plus intéressante constatée avec ce système complet, c.à.d. asymétrique par rapport au modèle non chiral utilisé précédemment, est que l'addition oxydante de l'hydrogène est plutôt l'étape énantiodéterminante. Cette même conclusion a été aussi obtenue par d'autres auteurs lors de l'hydrogénation énantiosélective d'un substrat modèle par le complexe [Rh(R,R)-Et-BisP*]⁷¹ (Figure 9).

⁶⁹ Une molécule d'hydrogène coordonnée au centre métallique, rhodium.

⁷⁰ S. Fledgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714

⁷¹ M. Li, D. Tang, X. Luo, W. Shen, *Int J. Quantum Chem.* **2005**, 102, 53

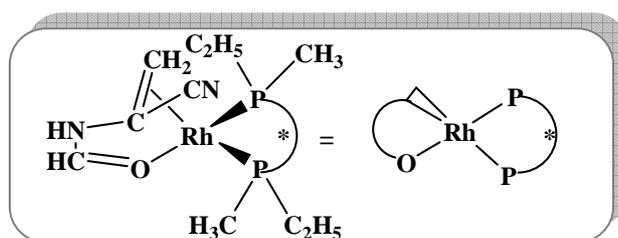


Figure 9 : Complexe $[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-Et-BisP}^*]^+$ pour l'hydrogénation de l' α -acétamidoacrylonitrile

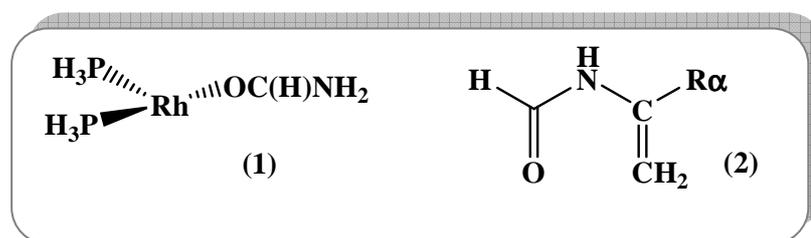
Le ligand BINAP a été aussi examiné par Morokuma, en employant la méthode hybride IMOMM (B3LYP:MM3). L'addition oxydante paraît plus susceptible d'apporter une contribution à l'énantiosélectivité par rapport à l'insertion migratrice. Le chemin rapporté par cette étude suit le concept clé-serrure, l'énantiomère produit majoritairement correspondant à l'intermédiaire catalytique le plus abondant.⁷²

L'ensemble des études citées ci-dessus concernent uniquement la modélisation de l'étape d'addition oxydante et d'élimination réductrice. Seul Gridnev s'est intéressé aux étapes précédentes dans le cycle et notamment à l'isomérisation des deux diastéréoisomères en se basant sur deux études mécanistiques (RMN, DFT).⁷³ Cette isomérisation pourrait se réaliser via l'insertion des molécules de solvant, le méthanol, sur le précurseur métallique.

IV. Effets électroniques

L'effet de la nature électronique et stérique des substituants au niveau du substrat a été aussi abordé par des études théoriques. Landis a essayé de clarifier l'effet des substituants du carbone α sur l'énantiosélectivité, et ce à travers l'examen des orbitales frontières du « site catalytique » (1), et celles d'une série d'oléfines prochirales substituées (2).⁷⁴ La liaison entre ces deux fragments (1) et (2) peut être expliquée en utilisant le modèle de Dewar-Chatt-Duncanson de la donation et de la rétrodonation (

Figure 10).^{75,76}



⁷² S. Mori, T. Vreven, K. Morokuma, *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 391-403

⁷³ I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560-2572

⁷⁴ S. Feldgus, C. R. Landis, *Organometallics* **2001**, 20, 2374-2386

⁷⁵ J. M. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71-C79

⁷⁶ J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939-2947

L'interaction dominante est la donation de la liaison $\pi_{C=C}$ dans la LUMO du rhodium. Cette interaction est accentuée quand la double liaison se trouve dans le plan P-Rh-P et en présence de substituants électro-donneurs qui augmentent l'énergie de la π pour la rapprocher de celle de la LUMO.

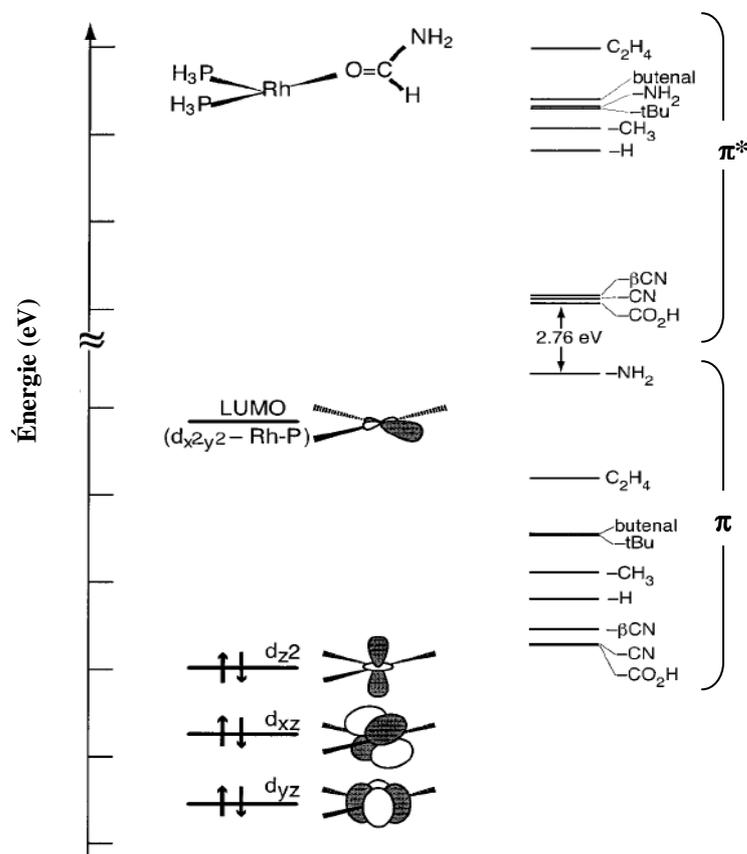


Figure 10 : Représentation des interactions entre les des orbitales HOMO et LUMO et la double liaison C=C, les calculs sont effectués par B3LYP/LANL2DZ

Également, une étude encore plus récente, menée sur l'hydrogénation d'une gamme de ligands et de substrats en utilisant la méthode B3LYP/LACVP**, suggère que le mécanisme d'hydrogénation semble être assez dépendant des propriétés stériques du ligand mais aussi fortement des propriétés électroniques du substrat. L'ordre du transfert d'hydrogène sur les deux carbones oléfiniques est basé sur les caractéristiques électroniques du substrat sachant que le transfert d'hydrure est considéré comme une étape irréversible peut se produire soit sur le carbone α soit sur le carbone β de l'oléfine.

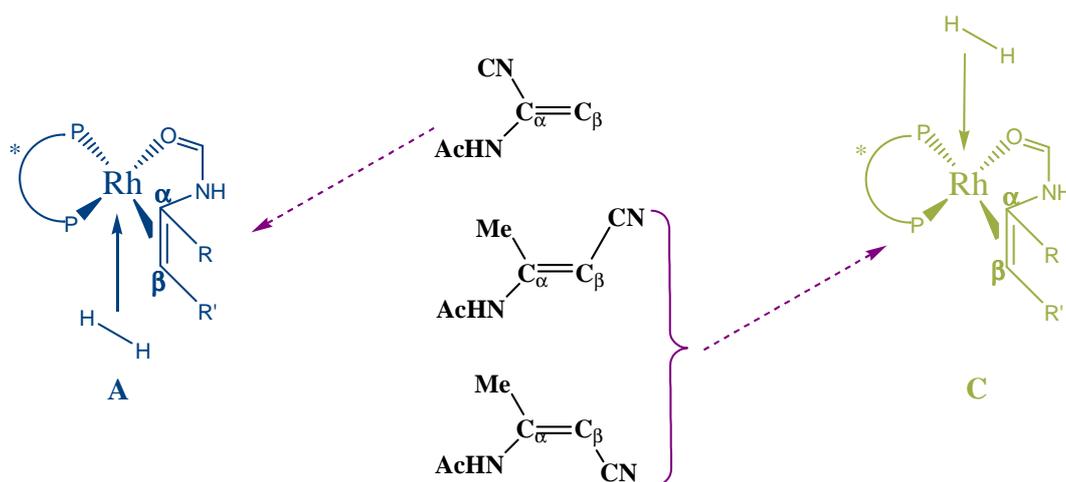


Figure 11 : Préférence de la voie isomérique (A ou C) selon la nature des substituants sur les carbones α et β de l'oléfine

En effet, la préférence de la voie A sur la voie C étant basée sur la capacité du substrat à stabiliser le carbanion formé dans l'étape de formation de l'alkyle, ceci ayant un impact important sur l'origine de l'énantiosélectivité.⁷⁷

Les corrélations entre les paramètres géométriques et électroniques du ligand ou du substrat et les résultats de l'hydrogénation cités dans la littérature, et dérivant d'un ensemble limité de réactions, ne peuvent pas être généralisées dans la prévision de la réaction d'hydrogénation dont le processus semble être plus complexe et dépendre de plusieurs autres facteurs. Une publication récente porte sur la synthèse d'une classe de diphosphines comportant 16 membres a été testée pour l'hydrogénation de 8 substrats dans 3 solvants. Cette étude remarquable et combinée à des résultats d'analyse de RMN ^{31}P et de calculs DFT, si elle apporte de nombreux résultats expérimentaux de grande valeur pour le chimiste de synthèse, ne permet pas, selon les auteurs eux-mêmes, de construire des relations structure-énantiosélectivité.⁷⁸

⁷⁷ P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 839-847.

⁷⁸ J. Holz, O. Zayas, H. Jiao, W. Baumann, A. Spanneberg, A. Monsees, T. H. Riermeier, J. Almena, R. Kadyrov, A. Börner, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5001-5013

Objectifs de la thèse

L'étude mécanistique et cinétique détaillée, les nombreux résultats expérimentaux et, plus récemment, les études de chimie théorique pour l'hydrogénation asymétrique, ont soulevé plusieurs interrogations sur ces transformations catalytiques. Quelle est l'origine de l'énantiosélectivité ? Dans quelles conditions le comportement anti clé-serrure prédomine-t-il, et pourquoi l'hydrogène impacte-t-il tellement l'énantiosélectivité ? Pourquoi l'énantiosélectivité est-elle fortement dépendante des propriétés électroniques des substituants de l'oléfine ? De manière plus générale, quelle(s) relation(s) structure-énantiosélectivité peut (vent) être élaborée (s) ?

Afin d'apporter une certaine explication à toutes ces interrogations, nous avons adopté une démarche novatrice qui consiste en une étude conjointe théorie-expérience des réactions d'hydrogénation asymétrique en utilisant des complexes catalytiques rhodium/diphosphines. Ces deux facettes sont extrêmement complémentaires : les résultats expérimentaux interrogent et guident les études théoriques et vice-versa, les calculs pouvant fournir non seulement un juste appui de l'expérience, mais parfois conduire à de nouvelles perspectives.

Ce projet de recherche a été mené en collaboration entre deux laboratoires possédant des expertises complémentaires. Le travail expérimental a été réalisé au sein du Laboratoire de Génie des Procédés Catalytiques (LGPC/CPE), alors que celui théorique a été accompli dans le Laboratoire de Chimie (LC/ENS).

Les objectifs de ce travail de thèse portent sur l'apport quantitatif que peuvent avoir les outils de la chimie théorique (DFT) dans l'évaluation des phénomènes contrôlant l'énantiosélection en hydrogénation asymétrique.

Pour atteindre ces objectifs, une méthodologie est proposée. Il s'agit :

- ❑ D'identifier, au sein d'une bibliothèque de catalyseurs Rh/diphosphines, un ou plusieurs systèmes catalytiques répondants à des critères fixés (disponibilité, temps de calcul), et présentant des variations de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène et sur lesquels les deux études, théorie et expérimentation, peuvent être menées.
- ❑ De réaliser une étude cinétique expérimentale complète pour les deux systèmes afin de quantifier les constantes cinétiques des différentes étapes élémentaires, permettant éventuellement d'évaluer les étapes et les intermédiaires catalytiques qui contrôlent l'énantiosélectivité.
- ❑ De calculer, à l'aide des outils de la chimie théorique, les intermédiaires réactionnels et les états de transition pour les deux étapes d'addition oxydante et d'insertion migratrice, déduire les étapes énantiométriques, ainsi que les paramètres cinétiques.

- De comparer l'ensemble des résultats obtenus expérimentalement et théoriquement, pour remonter à l'origine de l'énantiosélectivité, et dans une vision plus globale concevoir des outils prédictifs de cette sélectivité à travers l'amélioration de la conception du ligand, et le contrôle de tous les paramètres qui peuvent intervenir (structure, pression de l'hydrogène).

Partie

2

Étude Cinétique

Chapitre I : Partie Expérimentale
Chapitre II : Cinétique des Réactions Cibles

Partie

2

Étude Cinétique

Chapitre I : Partie expérimentale

I. Introduction

Ce chapitre décrit de façon détaillée le choix des systèmes catalytiques retenus ainsi que la procédure de travail en termes de tests d'hydrogénation et d'analyses de résultat.

II. Choix des réactions cibles et du système catalytique

Pour le choix de la réaction cible, ou plus particulièrement du couple Substrat/Ligand, nous avons fixé un certain nombre de critères, qui concernent essentiellement :

- Un nombre d'atomes et d'hétéroatomes réduit pour simplifier la modélisation théorique, et réduire le temps de calcul.
- Une variation significative de l'excès énantiomérique avec la pression de l'hydrogène
- Des produits commerciaux pour éviter des étapes de travail supplémentaires liées à la synthèse et à la purification.

Un criblage d'une bibliothèque de ligands diphosphine présentant une diversité chimique appréciée, nous a permis dans un premier temps de distinguer une liste réduite de ligands répondant aux critères cités ci-dessus. Ces ligands ont été testés avec les trois types de substrats présentés préalablement, dans un intervalle de pression d'hydrogène, allant de 2 à 41 bars.

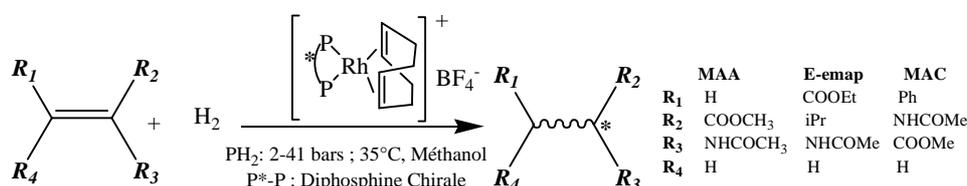
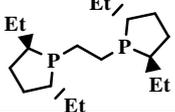
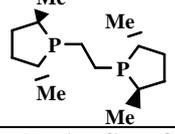
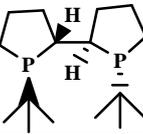
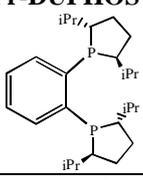
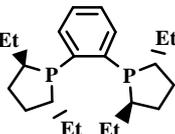
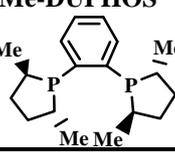


Tableau 6: Résultats du criblage de bibliothèque de ligands diphosphine

Ligands	Substrat	PH ₂ (bars)		ΔEE (%)	Enantiomère majoritaire	Effet de la PH ₂ sur EE
		2	41			
(R,R)-Et-BPE 	MAC	77	70	-7	R	Néfaste ↘
	M-acrylate	79	77	-2	R	-
(R,R)-Me-BPE 	MAC	89	80	-9	R	Néfaste ↘
	M-acrylate	94	56	-38	R	Néfaste ↘
	E-emap	5	69	61	S	Bénéfique ↗
(S,S,R,R)-TANGPHOS 	MAC	99	98,5	-0,5	R	-
	M-acrylate	98	95	-3	R	-
	E-emap	90	32	-58	R	Néfaste ↘
(R,R)-iPr-DUPHOS 	MAC	95	97,8	2,8	R	-
	M-acrylate	58	38	-20	R	Néfaste ↘
(R,R)-Et-DUPHOS 	MAC	27	24	-3	R	-
	M-acrylate	2	0,8	-1,2	R	-
(R,R)-Me-DUPHOS 	M-acrylate	96	91	-5	R	Néfaste ↘
	E-emap	97	96	-1	R	Néfaste ↘

(ΔEE%= |EE|_{HP} - |EE|_{FP}) < -4 : Néfaste

(ΔEE%= |EE|_{HP} - |EE|_{FP}) > 4 : Bénéfique

(4 ≤ (ΔEE%= |EE|_{HP} - |EE|_{FP}) ≤ -4 : Négligeable

L'ensemble des tests effectués a permis d'identifier un système catalytique intéressant, [Rh-(R,R)-Me-BPE], qui présente deux effets opposés avec la pression d'hydrogène selon la nature du substrat utilisé, ce qui révèle une relation structure-éantiosélectivité et pression d'hydrogène.

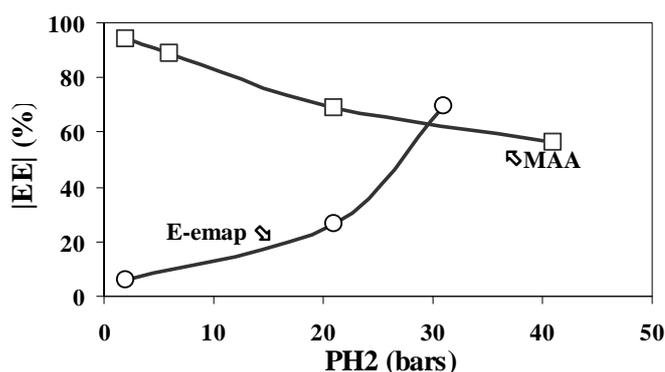


Figure 12 : Influence de la pression d'hydrogène sur l'énantiosélectivité – Conditions opératoires : [E-emap]= 0,1 kmol.m⁻³ ; [MAA]=0.1 kmol.m⁻³ ; [Rh]=10⁻³-10⁻⁴ kmol.m⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C ; PH₂= 6bars

Les couples identifiés feront l'objet de deux études, théorique et expérimentale, visant à la compréhension du sens de variation de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène, pour chaque système, pour en déduire l'effet de la nature des substituants sur le substrat.

III. Montage expérimental

Le montage expérimental utilisé pour étudier l'effet de la pression d'hydrogène dissous sur l'excès énantiomérique est un mini-réacteur en acier inoxydable d'un volume de 15 mL, équipé d'une agitation magnétique à l'aide d'un barreau aimanté formé de quatre pales.

Ce montage correspond à un fonctionnement semi-batch. En effet, le réacteur est fermé sur la phase liquide et ouvert en entrée sur la phase gaz. Un détendeur permet de maintenir la pression constante dans le réacteur au cours de la réaction. L'hydrogène consommé pendant la réaction, est réapprovisionné à l'aide d'une réserve d'hydrogène en amont du détendeur. Des thermocouples permettent l'acquisition en temps réel de la pression et de la température dans la réserve, et ainsi le suivi de la variation du nombre de moles consommé d'hydrogène.

Les prélèvements au cours de la réaction pour le suivi de la conversion et de l'excès énantiomérique sont réalisés à travers la vanne pointo.

Ce dispositif expérimental est décrit dans la figure ci-dessous ; la température réactionnelle est maintenue constante par un bain thermostaté (Polystat CC2).

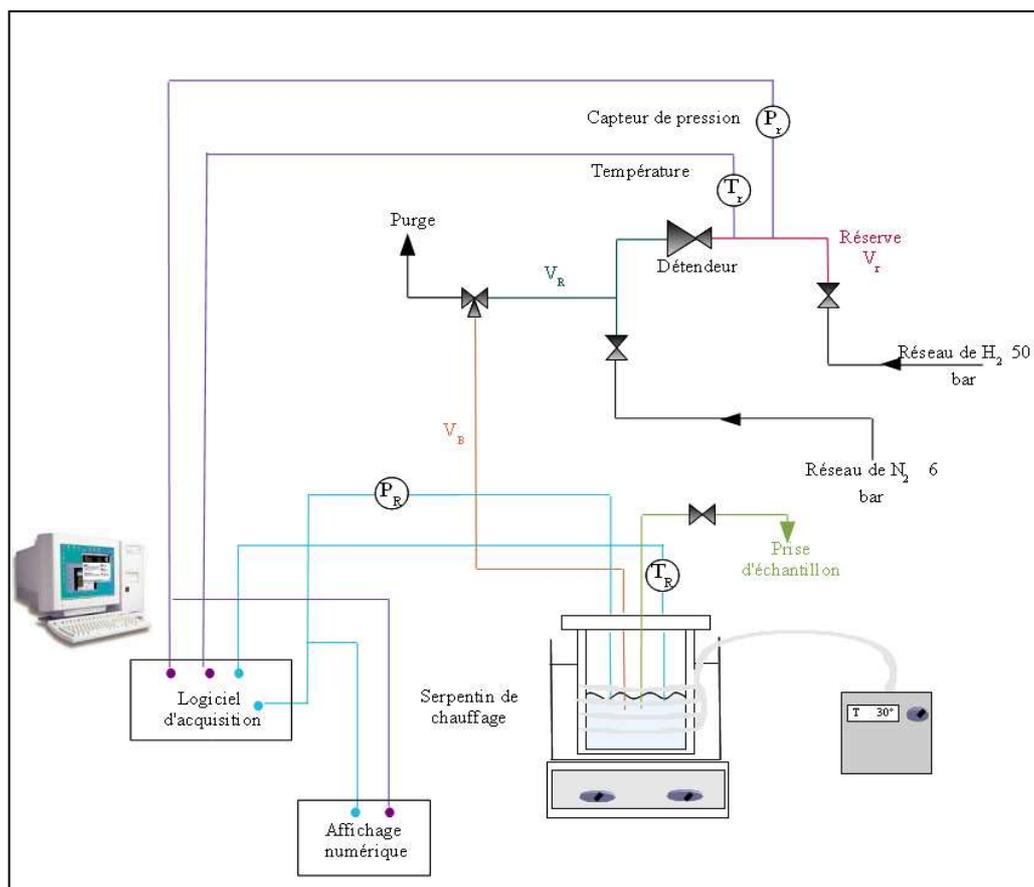


Figure 13: Schéma du montage expérimental utilisé pour les tests d'hydrogénations

Pour estimer la quantité d'hydrogène consommé, il est judicieux de déterminer les volumes correspondant aux différentes sections du montage. La méthode de détente de gaz a été utilisée pour cet objectif.

Tableau 7: Volume des différentes sections du montage expérimental

	Volume (mL)	Écart-type (mL)
V_r : Volume de réserve nécessaire pour le suivi de la consommation d'hydrogène	8,9	0,4
V_R : Volume du réacteur à partir du détendeur et en présence des accessoires	11,3	0,5
V_B : Volume batch à partir de la vanne V_{DR} et en présence des accessoires	14,6	0,5

L'étude cinétique réalisée au niveau de ce réacteur impose la caractérisation du régime du transfert gaz/liquide.

IV. Caractérisation du transfert de matière gaz/liquide

Ayant comme objectif de comprendre la variation de l'énantioselectivité avec la pression de l'hydrogène, il est alors judicieux de vérifier l'influence des caractéristiques techniques du réacteur, notamment la vitesse d'agitation. Cette vitesse agit sur le transfert de matière du gaz

dans le liquide. L'efficacité de ce processus va déterminer la concentration d'hydrogène moléculaire au sein de la phase réactionnelle liquide et donc peut induire des variations sur l'énantioselectivité. C'est la raison pour laquelle, nous nous sommes intéressés à la caractérisation du réacteur utilisé pour les études envisagées en ce qui concerne le transfert de matière gaz/liquide, et ce, à travers la mesure du coefficient volumétrique de transfert gaz-liquide $k_{L,a}$.

Les réactions d'hydrogénation asymétrique font intervenir l'hydrogène moléculaire, ce qui implique un transfert de matière gaz/liquide. La parfaite connaissance et la maîtrise des phénomènes de transfert de matière qui ont lieu entre la phase gaz et la phase liquide, permettent de contrôler le déroulement de la réaction et de déterminer la concentration d'hydrogène moléculaire.

Le contrôle d'un tel processus nécessite l'évaluation et l'identification de certains paramètres de transfert de matière, en particulier le coefficient volumétrique $k_{L,a}$, dont la mesure doit être réalisée dans les conditions réelles de réaction.

Il y a plusieurs méthodes couramment utilisées pour la mesure de ce coefficient. Cependant au niveau de ce travail, nous avons privilégié l'utilisation de la physisorption, qui consiste à suivre l'évolution de l'absorption ou la désorption d'un gaz dans un solvant.⁷⁹ Cette technique présente effectivement plusieurs avantages par rapport aux autres, au niveau de la facilité à mettre en œuvre dans le cas d'un réacteur fermé, la rapidité des réponses, ainsi que la possibilité de faire des mesures directement dans le milieu réactionnel.

Grâce à l'utilisation du logiciel d'acquisition en temps réel à des intervalles de temps courts, Fluke-NetDAQ, le suivi de la consommation d'hydrogène gazeux est assuré, surtout que la gamme de conditions opératoires permet de décrire l'hydrogène par la loi des gaz parfaits.

La procédure de caractérisation par physisorption correspond à cet enchaînement d'étapes :

- ♦ Dans le réacteur fermé, un volume de solvant est saturé en hydrogène dissous, sous agitation, à la pression P_O et à la température T
- ♦ Puis, en l'absence d'agitation, le réacteur est pressurisé à la pression P_m
- ♦ Après atteinte de l'homogénéité thermique du système (10 s), l'agitation est mise en route et la pression du gaz dans le réacteur diminue jusqu'à une pression finale (P_f). Cette chute de pression est enregistrée au cours du temps.

Au cours de la saturation de la phase liquide (de P_m à P_f), la variation de la concentration d'hydrogène dissous est égale au flux d'hydrogène à travers l'interface gaz/liquide, d'où :

⁷⁹ (a) E. Dietrich, C. Mathieu, H. Delmas, J. Jenck., *Raney-nickel catalyzed hydrogenations: Gas-liquid mass transfer in gas-induced stirred slurry reactors*. Chemical Engineering Science, **1992**, 47(13-14), pp. 3597-3604
(b) R. V. Chaudari, R. V. Gholap, G. Emig, H. Hofmann, *Gas-Liquid Mass Transfer in "Dead-End" Autoclave Reactor*. The Canadian Journal of Chemical Engineering, **1987**, 65, pp. 744-751.

$$\frac{d[H_2]_L}{dt} = k_L a' ([H_2]^* - [H_2]_L) = k_L a' \left(\frac{P}{He} - [H_2]_L \right) \quad \text{Eq. 1}$$

$[H_2]^*$ est la concentration de gaz dissous à l'interface gaz/liquide comme la présente le modèle de double film de Whitman.

Du côté gaz, la variation de la pression d'hydrogène est décrite par la loi des gaz parfaits. De plus, la diminution de quantité de matière d'hydrogène de la phase gazeuse est égale à l'augmentation de la quantité de matière d'hydrogène dans la phase liquide :

$$-\frac{dP}{dt} = -\frac{RT}{V_G} \frac{dn_G}{dt} = \frac{RTV_L}{V_G} \frac{d[H_2]_L}{dt}, (dn_L = -dn_G) \quad \text{Eq. 2}$$

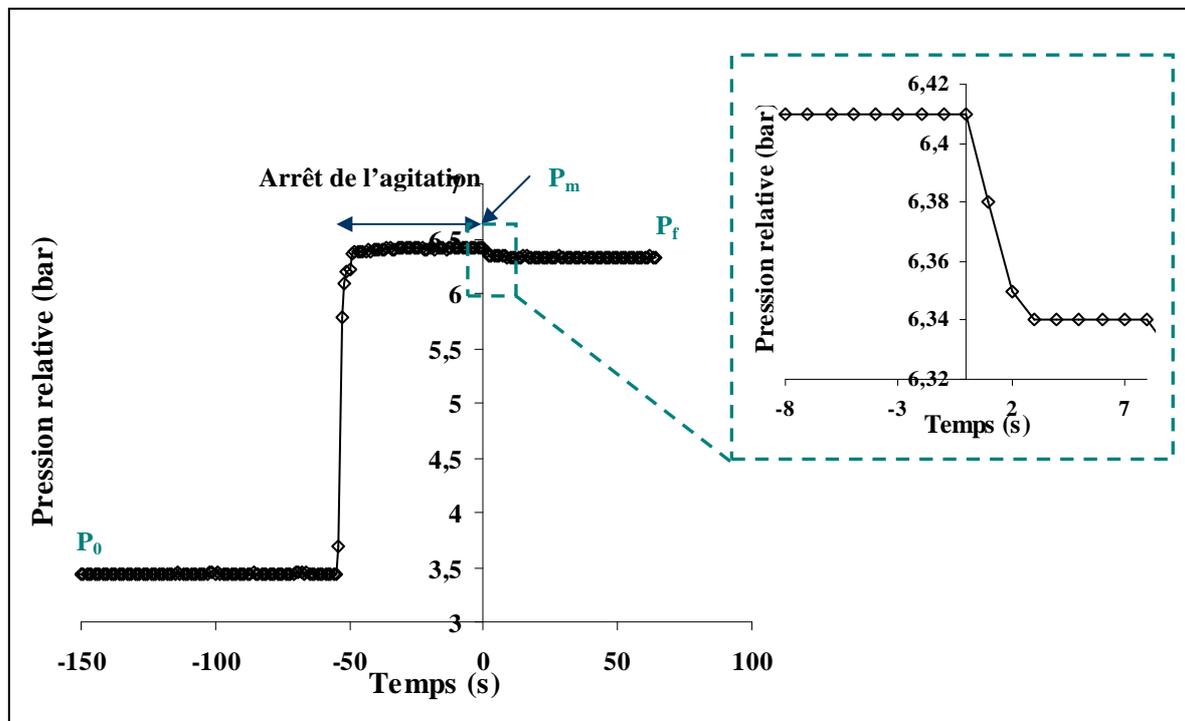


Figure 14 : Evolution de la pression d'hydrogène dans le réacteur fermé lors de l'absorption du gaz dans le liquide. Conditions opératoires : Gaz : H_2 , Liquide : Méthanol, $V_L=4$ mL, $T=35$ °C, 2200 tpm

En intégrant l'équation Eq. 2 $-\frac{dP}{dt} = -\frac{RT}{V_G} \frac{dn_G}{dt} = \frac{RTV_L}{V_G} \frac{d[H_2]_L}{dt}, (dn_L = -dn_G)$ de P_m à P ,

l'expression de la concentration de gaz dissous dans le liquide en fonction de la pression P est obtenue :

$$[H_2]_L = [H_2]_{LO} + \frac{V_G}{V_L RT} (P_m - P) \quad \text{Eq. 3}$$

En reportant cette expression de $[H_2]_L$ (Eq. 3) et celle de $\frac{d[H_2]_L}{dt}$ (Eq. 1) dans l'équation 2 la variation de la pression en fonction du temps s'écrit :

$$\frac{dP}{dt} = -k_L a' \left(\left(\frac{1}{k} + 1 \right) P - P_m - \frac{1}{k} P_o \right), \text{ avec } k = \frac{V_G}{V_L} \frac{H}{RT}, [H_2]_{LO} = \frac{P_o}{H} \quad \text{Eq. 4}$$

Cette dernière équation peut être intégrée en considérant les conditions initiales suivantes :

A $t=0$: $P=P_m$, et $[H_2]_{LO} = \frac{P_o}{H}$

L'expression obtenue est :

$$f(t) = \ln \left(\frac{(P_m - P_o)}{(P - P_o) - k(P_m - P)} \right) = k_L a' \left(1 + \frac{1}{k} \right) * t \quad \text{Eq. 5}$$

Dans cette équation, k est une constante dépendante des pressions initiales et finales.

$$k = \frac{V_G}{V_L} \frac{H_e}{RT} = \frac{P_f - P_o}{P_m - P_f} \quad \text{Eq. 6}$$

Le tracé de $f(t)$ (Figure 15) en fonction du temps est une droite dont la pente est directement proportionnelle au coefficient volumétrique de transfert de matière gaz/liquide $k_L a$.⁸⁰

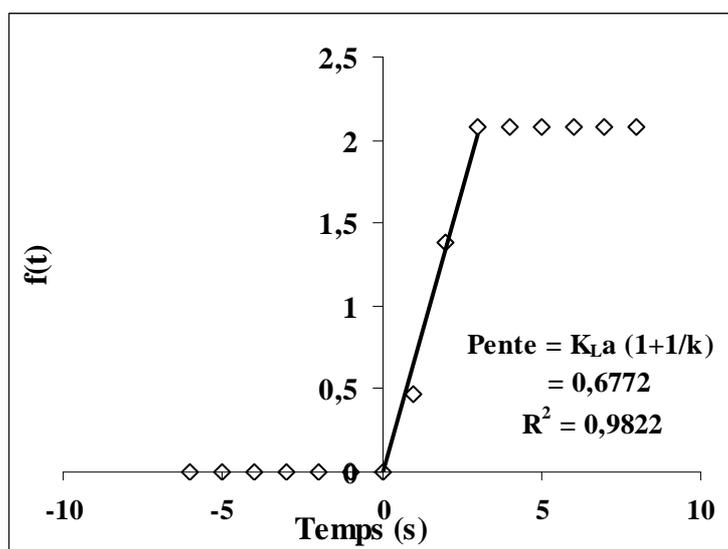


Figure 15: Tracé de $f(t)$ pour la détermination de $k_L a$

⁸⁰ Nathalie PESTRE, Excès énantiométrique et pression d'hydrogène en hydrogénation catalytique asymétrique, Thèse UBLC, 2004.

IV.1. Influence de la vitesse d'agitation sur le transfert de matière

Le solvant contenant le substrat est suffisamment dilué pour pouvoir considérer que ses propriétés physiques sont proches de celles du solvant pur, donc la détermination du coefficient volumétrique de transfert de matière a été effectuée pour le solvant pur.

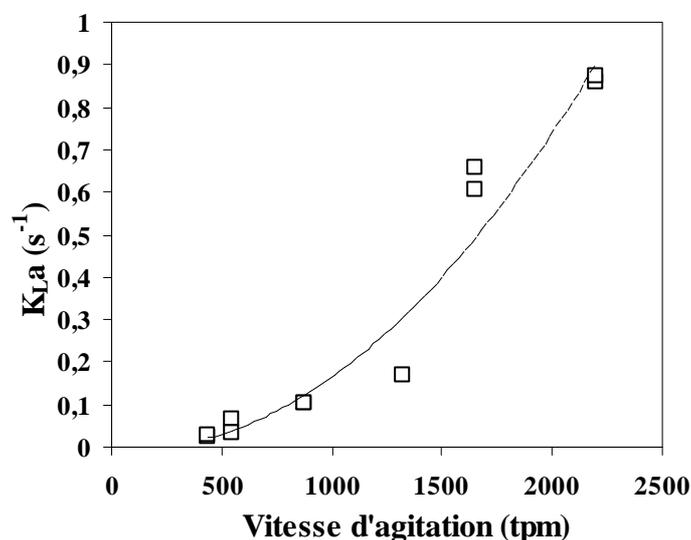


Figure 16 : k_{La} en fonction de la vitesse d'agitation dans le méthanol, à 35°C

La Figure 16 met en évidence l'influence de la vitesse d'agitation sur le coefficient volumétrique de transfert de matière gaz/liquide (k_{La}). Ceci montre que les fortes agitations induisent un transfert de matière gaz/liquide plus important.

À la vitesse d'agitation de 2200 tpm choisie pour le reste de l'étude, la valeur de k_{La} était $0,866 \pm 0,007 s^{-1}$, ceci implique que le temps caractéristique pour le transfert de masse d'hydrogène du gaz à la phase liquide est de l'ordre de quelques secondes. Cette évaluation implique que la cinétique intrinsèque est déterminée au cours de cette étude.

IV.2. Influence de la température sur le transfert de matière

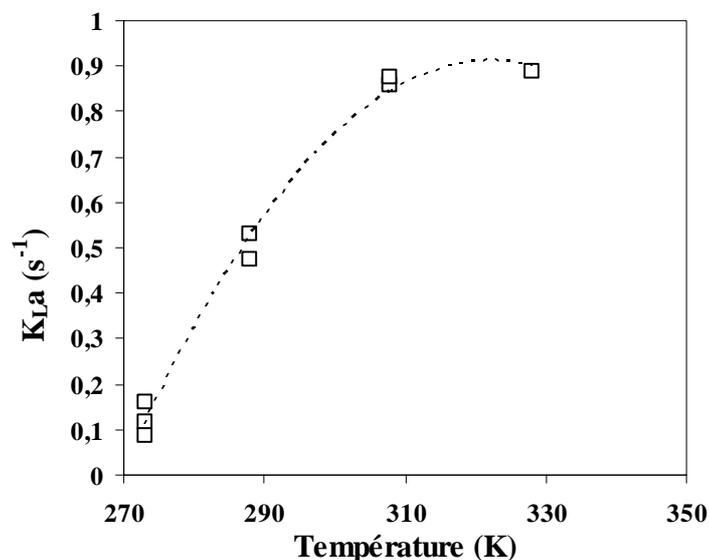


Figure 17 : k_{La} en fonction de la Température dans le méthanol

A partir de la Figure 17, on observe que k_{La} augmente considérablement avec l'accroissement de la température, jusqu'à atteindre un certain palier à partir duquel la température n'a plus d'influence sur le transfert de matière.

IV.3 Mesure de la solubilité de l'hydrogène dans le méthanol

La solubilité est une caractéristique d'équilibre thermodynamique du couple gaz/liquide. Elle est définie par :

$$P_A = He[A]^*$$

- $[A]^*$ concentration à l'équilibre thermodynamique de A dissous dans la phase liquide en kmol.m^{-3}
- He "constante de Henry" en $\text{bar.m}^3.\text{kmol}^{-1}$
- P_A Pression partielle du gaz A dans la phase gaz en bar

La définition d' He est générale, et se réduit à la loi de Henry dans les nombreux cas où la phase gazeuse est parfaite et le gaz A peu soluble. He n'est pas constante. Elle dépend essentiellement de la température.

La méthode de physisorption utilisée pour la détermination de k_{La} , permet aussi d'estimer la constante de Henry du couple gaz/liquide étudié grâce au rapport k .

$$k = \frac{V_G}{V_L} \frac{He}{RT} = \frac{P_f - P_o}{P_m - P_f}$$

Au niveau de la littérature, une corrélation décrite par Q. Liu⁸¹ met en évidence la dépendance de la constante de Henry avec la température et la pression pour le système Méthanol/H₂ :

$$He = \left(\exp \left(122,3 - \frac{4815,6}{T} - 17,5 \ln(T) + 1,4 \cdot 10^{-7} P \right) \right) \frac{M}{d} * 0,01 \quad \text{Eq. 7}$$

- T (K) : température
- P (Pa) : pression du gaz
- M (g.mol⁻¹) : masse moléculaire du méthanol
- d (g.cm⁻³) : densité du méthanol

Cependant, cette corrélation a été établie uniquement pour des pressions allant jusqu'à 15 bar, et des températures variant de 20°C à 140°C, c'est la raison pour laquelle nous avons utilisé nos mesures expérimentales de la constante de Henry pour extrapoler cette corrélation et l'utiliser dans un domaine de pression plus large. Les paramètres de cette équation ont été modifiés à l'aide d'un solveur en minimisant la différence entre les valeurs estimées par l'équation et nos valeurs expérimentales, l'équation devient alors :

$$He = \left(\exp \left(122,3 - \frac{4815,6}{T} - 17,5 \ln(T) + 5,3 \cdot 10^{-8} P \right) \right) \frac{M}{d} * 0,01 \quad \text{Eq. 8}$$

La figure ci-dessous compare nos valeurs expérimentales avec celles déterminées par la corrélation après extrapolation, à une température donnée :

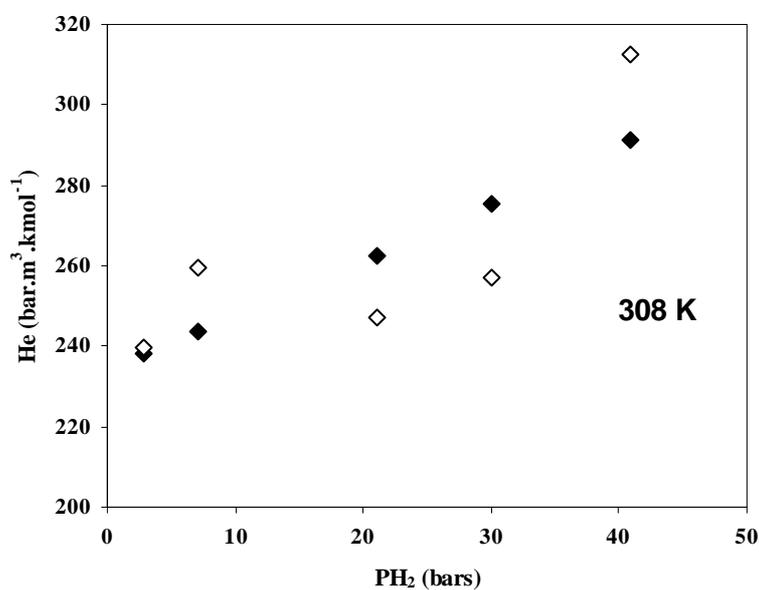


Figure 18 : Mesure de la constante de Henry pour le système Méthanol/H₂ à 2200 tpm : (◇) nos mesures effectuées à 308K ; (◆) Corrélation de l'Eq. 8 à 308K

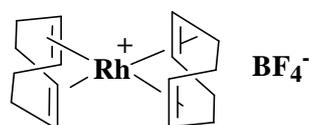
⁸¹ Q. Liu, F. Takemura, A. Yabe, *Journal of Chemical and Engineering Data*, 1996, 41(5), pp. 1141 -1143.

V. Étude expérimentale

V.1. Produits chimiques utilisés

□ Solvant : le solvant utilisé au niveau de l'ensemble des réactions d'hydrogénation est le méthanol fourni par Fisher Chemicals. Avant chaque utilisation, le méthanol est désoxygéné sous argon suite à la sensibilité du catalyseur. La solubilité de l'hydrogène est déterminée expérimentalement en fonction des différentes températures utilisées.

□ Catalyseur : le catalyseur utilisé en hydrogénation asymétrique est un métal de transition complexé à une diphosphine chirale, qui joue le rôle de ligand. le précurseur métallique solide utilisé au niveau de notre étude est sous la forme : $[\text{Rh}(\text{COD})_2]^+\text{BF}_4^-$ (Bis(1,5-cyclooctadiène)rhodium(I)tetrafluoroborate), commercialisé par Alfa-Aesar.



L'ensemble des ligands testés au niveau de ce travail sont répertoriés dans le tableau ci-après :

Tableau 8 : Liste des ligands

Acronyme	Nomenclature	N° CAS	Fournisseur
(R,R)-Me-DUPHOS	(-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimethylphospholano)benzene	147253-67-6	Strem
(R,R)-Et-DUPHOS	(-)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)benzene	136705-64-1	Strem
(S,S)-iPr-DUPHOS	(-)-1,2-Bis((2S,5S)-2,5-di- <i>i</i> -propylphospholano)benzene, 98%	147253-69-8	Strem
(R,R)-Me-BPE	(+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-dimethylphospholano)ethane	129648-07-3	Strem
(R,R)-Et-BPE	(+)-1,2-bis((2R,5R)-2,5-diethylphospholano)ethane	136705-62-9	Strem
(S, S, R, R)-TANGPHOS	(1S,1'S,2R,2'R)-(+)-1,1'-Di- <i>t</i> -butyl-[2,2']-diphospholane, 97%	470480-32-1	Strem

□ Réactifs :

✓ Substrat : Trois substrats ont été testés pour cibler le ou les systèmes catalytiques convenables sur lesquels l'étude cinétique peut être menée.

Tableau 9: Liste des substrats

Acronyme	Nomenclature	Formule	Fournisseur
M-acrylate	2-acétamidoacrylate de méthyle	$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_3$	Aldrich
E-emap	4-méthyle-3-acétamido-2-propanoate d'éthyle	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$	Synthétisé
Mac	Z- α -acétamidocinnamate de méthyle	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	Synthétisé

✓ Hydrogène : L'hydrogène avec des impuretés maximales de $[\text{H}_2\text{O}] < 3$ ppm, $[\text{O}_2] < 2$ ppm, $[\text{C}_n\text{H}_m] < 0,5$ ppm provient d'Air Liquide.

V.2. Tests catalytiques

L'ensemble des tests d'hydrogénation a été mené dans le mini-réacteur. Le suivi de la consommation d'hydrogène s'effectue en mesurant la chute de pression au niveau de la

réserve contenant l'hydrogène gazeux par un système d'acquisition de données performant (enregistrement à des intervalles de temps courts (0,5s)) et présentant une bonne précision.

Les prélèvements effectués au cours du temps permettent de quantifier la conversion et l'excès énantiomérique par analyse chromatographique, ce qui permet de déterminer les profils de variation des espèces réactionnels en fonction du temps.

A- Préparation des solutions catalytiques :

Vu les faibles quantités de catalyseur engagées en réaction (0,4-4 μ mol), on était amené à préparer des lots catalytiques ex-situ. Pour une concentration de $[Rh]=0,004 \text{ kmol.m}^{-3}$ et 10 mL de solution, le précurseur catalytique solide $[Rh(COD)_2]BF_4$ (40 μ mol, 16,24 mg), et le ligand diphosphine ($\frac{[L]}{[Rh]}=1,05$) sont pesés et placés dans un tube de Schlenk sous atmosphère inerte d'argon, auxquels 10 mL de méthanol désoxygéné sont ajoutés. Cette solution est alors laissée sous agitation à température ambiante, pendant 30 min. Ce lot est ensuite conservé à température de +6 °C.

L'évolution de la sélectivité et l'activité de ces lots ont été vérifiées pour assurer une bonne interprétation des résultats.

B- Préparation des solutions de substrats :

Les substrats solides (MAC et M-Acrylate) sont pesés à chaque test et placés directement dans le mini-réacteur sous azote, tandis que pour l'E-emap, un lot dilué dans le méthanol est préparé et stocké au réfrigérateur. La concentration du substrat mise en réaction pour un volume de 4 ml est de l'ordre 0,1 mol.L⁻¹

Pour un test standard, les quantités introduites en milieu réactionnel (4mL) sont les suivantes :

- Pour le MAC : Masse = 88 mg, 1 mL de la solution $[Rh] = 4.10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$
- Pour M-Acrylate : Masse = 57,2 mg, 0,1 mL de la solution $[Rh] = 4.10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$
- Pour le E-EMAP : 0,2 mL de lot de substrat (2 kmol.m⁻³) déjà préparé et conservé au réfrigérateur (+6 °C), 1 mL de la solution $[Rh] = 4.10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$

V.3. Procédure de manipulation dans le mini-réacteur batch

La température est régulée à l'aide d'un bain thermostaté quel que soit le substrat. Le mini-réacteur batch est monté (cuve, bain marie, système d'agitation magnétique). La pression de travail est réglée à l'aide du détendeur. La vanne V1 est ensuite fermée pour interrompre l'arrivée d'hydrogène gazeux. L'introduction des espèces réactionnelles se fait sous flux d'azote dans l'ordre suivant ; le réacteur est chargé du substrat (si le substrat est solide, ou injecté par seringue dans le cas du liquide) et purgé à l'azote. Le méthanol désoxygéné et la solution catalytique A sont injectés à l'aide de seringues sous atmosphère d'azote.

Ensuite, le réacteur est fermé et l'agitation est mise en route d'une part pour dissoudre le substrat solide et d'autre part pour permettre au milieu réactionnel d'atteindre la température de travail.

Au bout de 10 min, l'agitation est arrêtée, et la phase gaz est purgée trois fois à l'hydrogène. Le réacteur est pressurisé à la pression de travail, puis l'agitation est mise en route. Cette mise en route marque le temps $t = 0$ min de début de réaction.

Des prélèvements au cours du temps sont assurés par la vanne pointo, et l'échantillon est injecté en chromatographie phase gazeuse afin de mesurer l'excès énantiomérique obtenu et la conversion.

V.4. Méthodes d'analyses

L'exploitation des résultats se fait grâce au suivi de la consommation de l'hydrogène par chute de pression dans la réserve, ainsi qu'à la formation des espèces réactionnelles énantiomères par analyse chromatographique, en fonction du temps.

1- Suivi de la consommation de l'hydrogène

Une des méthodes classiques permettant de suivre la réaction d'hydrogénation in-situ est la consommation de l'hydrogène. Le nombre de moles d'hydrogène consommé à chaque instant peut être calculé à partir de la variation de pression dans la réserve au cours de la réaction en utilisant la loi des gaz parfaits :

$$nH_{2\Delta P} = \frac{\Delta PV_{res}}{RT_{res}}$$

Avec :

$H_{2\Delta P}$: nombre de moles d'hydrogène consommées à l'instant t

V_{res} : volume de la réserve et du circuit de gaz entre celle-ci et le détendeur

($V_{res} = 8,9 \pm 0,4 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$)

ΔP : chute de pression corrigée dans la réserve entre le démarrage de la réaction et un temps t

T_{res} : température à un temps t

R : constante du gaz parfait

Cependant, la quantité de matière consommée en hydrogène ne correspond pas souvent à celle exigée par la réaction pour hydrogéner le substrat. En effet, le suivi de la consommation d'hydrogène demeure problématique surtout à l'échelle du laboratoire où des faibles quantités de substrats sont engagées. Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de ces fluctuations :

- Un gradient de température entre la réserve et le ciel gazeux du réacteur peut fausser les mesures.
- A haute pression, les propriétés de l'hydrogène s'écartent de la loi des gaz parfaits.
- Le point de départ de la réaction est souvent mal estimé suite à l'hydrogénation du COD qui se produit au début de la réaction, ce qui peut alors induire des erreurs.

2- Analyses chromatographiques

Les prélèvements du liquide pris au cours de la réaction sont analysés par chromatographie en phase gazeuse (Agilent-6890). Les méthodes employées en fonction de la nature du substrat sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Les différentes méthodes d'analyse employées en CPG

Acronyme	Colonne	Température	Split	Pression du gaz vecteur* bar
M-acrylate	CHIRASILVAL de 25 m (0,16 µm, d = 0,25 mm) fournie par <i>ALLTECH</i>	120°C (5min)	50 :1	3,72
E-emap	Lipodex E (gamma cyclodextrine) de 10 m (0,1 µm, d = 0,1 mm) fournie par <i>Macherey Nagel</i>	100°C (40min)	50 :1	5,7
Mac	CHIRASILVAL de 25 m (0,16 µm, d = 0,25 mm) fournie par <i>ALLTECH</i>	160°C (14min)	50 :1	3,72

* le gaz vecteur est l'hélium

L'analyse chromatographique permet le suivi de la concentration du substrat, ainsi que celle des deux énantiomères, R et S. Les aires des pics de chromatographie sont directement proportionnelles à la quantité des composés présents dans le mélange injecté. La linéarité de la réponse du détecteur FID a été vérifiée dans la gamme de concentration à l'intérieur de laquelle les différents tests se sont déroulés. Cependant, les facteurs de réponse des deux énantiomères et du substrat sont très proches, ce qui permet de simplifier les calculs en considérant directement les aires des pics pour le calcul de la conversion et des différentes concentrations, d'autant plus que la réaction est sélective, et qu'on n'a pas d'accumulation de produits secondaires en milieu réactionnel :

$$conv = \frac{(A_R + A_S)}{(A_R + A_S + A_A)} \quad ; \quad EE = \frac{(A_R - A_S)}{(A_R + A_S)}$$

$$[R] = \frac{(A_R)}{(A_R + A_S + A_A)} [A]_0 \quad ; \quad [S] = \frac{(A_S)}{(A_R + A_S + A_A)} [A]_0 \quad ;$$

$$[A] = \frac{(A_A)}{(A_R + A_S + A_A)} [A]_0$$

A_A : aire du pic du substrat

A_R : aire du pic de l'énantiomère R

A_S : aire du pic de l'énantiomère S

VI. Désactivation du catalyseur

Les catalyseurs à base de complexes métalliques présentent plusieurs inconvénients liés essentiellement à leur grande sensibilité à l'air, ce qui exige des conditions particulières de manipulation, ainsi qu'à leur décomposition en espèce inactive catalytiquement.

Les effets de désactivation du catalyseur ont été testés, puisque la désactivation constitue un facteur très important en catalyse homogène. Donc il faut vérifier cet élément pour avoir une explication rigoureuse de la variation de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène.

L'évolution de l'activité et de la sélectivité de ces lots de catalyseur a été vérifiée afin d'assurer la bonne cohérence des résultats, avec le premier substrat MAA.

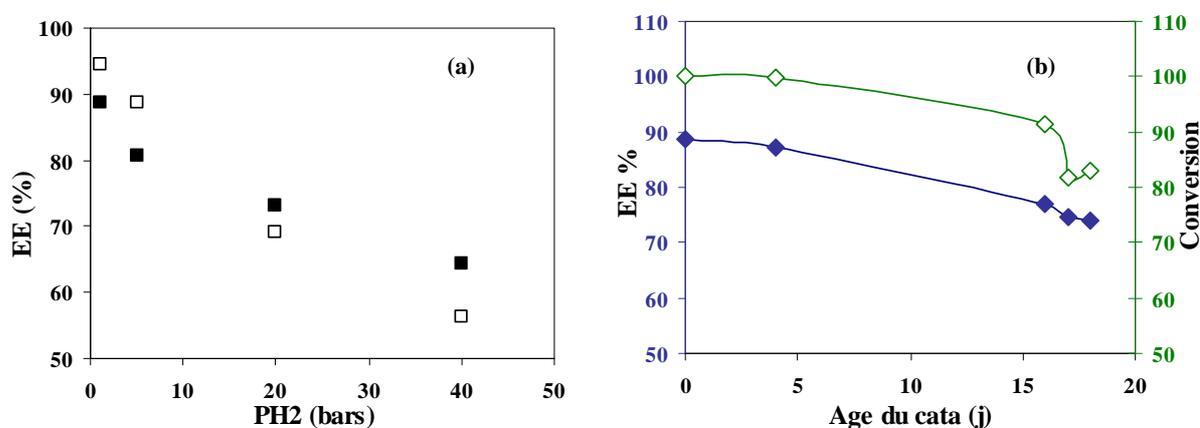


Figure 19 : (a) Test de reproductibilité sur deux lots de catalyseur (b) Effet de l'âge du catalyseur sur l'activité et l'énantiosélectivité pour le MAA-Conditions opératoires : [MAA]=0.1 kmol.m⁻³ ; [Rh]= 10⁻⁴ kmol.m⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C.

La reproductibilité est vérifiée sur deux lots différents de catalyseur Me-BPE / Rh(I), pour différentes pressions d'hydrogène, avec un rendement chimique > 95%.

A partir de six jours, le catalyseur montre une désactivation (activité passe de 99 à 82%) et perd légèrement sa capacité d'énantioselection (ee_N de 89 à 74), de façon peu significative. Afin d'éviter ces problèmes de désactivation, nous avons veillé à vérifier souvent la reproductibilité des lots catalytiques préparés et à bien les stocker dans des conditions favorables en évitant tout contact avec l'air susceptible d'oxyder le complexe métallique, et de conduire à la formation d'espèces inactives.

VII. Conclusion

Les systèmes catalytiques identifiés précédemment, et montrant un effet bénéfique ou néfaste de la concentration d'hydrogène dissous selon la nature du substrat engagé, feront l'objet d'une étude quantitative. L'objectif de cette étude est de déterminer les lois cinétiques pour chaque couple substrat/ligand afin d'obtenir les valeurs des constantes cinétiques des différentes étapes élémentaires du mécanisme proposé, et de construire éventuellement une relation entre la structure du substrat et l'énantiosélectivité et la pression de l'hydrogène.

Partie

2

Étude Cinétique

Chapitre II : Cinétiques des Réactions Cibles

I. Introduction

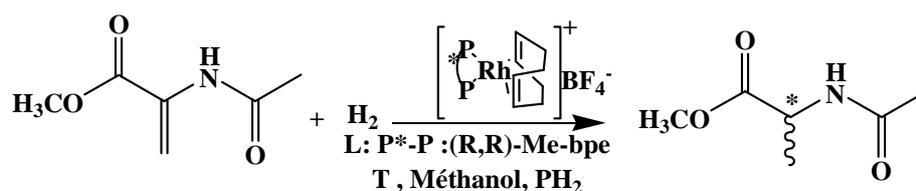
Une étude préalable a permis d'identifier un système catalytique très intéressant, puisqu'il présente deux effets opposés de la pression d'hydrogène en fonction de la structure du substrat utilisé (néfaste pour MAA et bénéfique pour le E-emap), ce qui révèle alors une dépendance structure-éantiosélectivité et pression d'hydrogène.

La compréhension de l'origine de l'éantiosélectivité et de sa variation en fonction de la pression d'hydrogène et de la structure du substrat pour les deux couples substrat/ligand étudiés, exige la détermination des constantes cinétiques des différentes étapes élémentaires en adoptant le mécanisme proposé par Halpern pour l'hydrogénation asymétrique de C=C avec un catalyseur rhodium/diphosphine chirale, d'autant plus que la détermination complète d'une loi cinétique en catalyse asymétrique est très rarement décrite dans la bibliographie. Cette étude demande un travail fastidieux, mais absolument indispensable à la démarche proposée.

II. Étude cinétique de l'hydrogénation du M-acrylate (α -acétamido-acrylate)

Il n'y a aucun doute que l'hydrogénation des α -acétamido-acrylates et de leurs dérivés est la réaction catalytique éantiosélective la plus étudiée. Cela provient essentiellement de l'intérêt industriel que présente ce genre de substrat. L'exemple le plus répandu est celui de la production, par Monsanto, du L-Dopa qui constitue un remède pour soulager la maladie de Parkinson. Également, les α -acétamido-acrylates et leurs dérivés ont été les substrats modèles pour examiner la plupart des ligands récemment développés.

II.1. Domaine d'étude :



L'étude cinétique pour le MAA se traduit par l'étude de l'influence des conditions opératoires sur la vitesse initiale de la réaction. Pour ce faire on a fixé un intervalle de travail selon les moyens dont on dispose au laboratoire pour assurer un suivi des espèces réactionnelles au cours de la réaction.

Tableau 11: Domaine de variations des conditions opératoires

Paramètre	Domaine de variation
MAA, kmol.m ⁻³	0,02-0,3
Pression d'hydrogène, bar	2-41
Température, K	273-328
[ligand] / [Rh]	1,05
Rh, kmol.m ⁻³	10 ⁻⁵ -10 ⁻⁴
Vitesse d'agitation, tpm	550-2200

Cependant, avant d'entamer cette étude cinétique, quelques tests d'ordre classique ont été réalisés dans le but de vérifier la nature du régime qui contrôle la réaction, ainsi que la vérification du modèle cinétique proposé par Halpern qu'on va adopter pour l'estimation des constantes cinétiques de notre système.

II.2. Validation du régime chimique

Les réactions d'hydrogénation asymétrique en phase homogène sont des réactions gaz/liquide, ce qui implique alors que l'un des réactifs provient de la phase gaz (l'hydrogène moléculaire) alors que la réaction se déroule dans la phase liquide (méthanol).

Comme l'énantiosélectivité est sensible à la pression d'hydrogène, il est nécessaire de porter une attention particulière au transfert du gaz vers le liquide, ainsi qu'à la compétition entre les processus physiques et chimiques. En effet, l'efficacité du transfert de matière va déterminer la concentration d'hydrogène moléculaire au sein de la phase réactionnelle liquide, et donc intervenir dans le déroulement de la réaction, et agir même sur la vitesse apparente.

Pour étudier la cinétique intrinsèque d'une réaction, il est indispensable de se placer dans des conditions telles que la vitesse apparente ne soit pas contrôlée par le transfert de matière.

1- Influence de la vitesse d'agitation

La vitesse de rotation du mobile d'agitation peut avoir une influence sur l'efficacité du transfert du gaz vers l'hydrogène, et par la suite sur la vitesse de la réaction chimique. L'effet de ce facteur a été examiné par rapport à la vitesse apparente de formation des deux énantiomères.

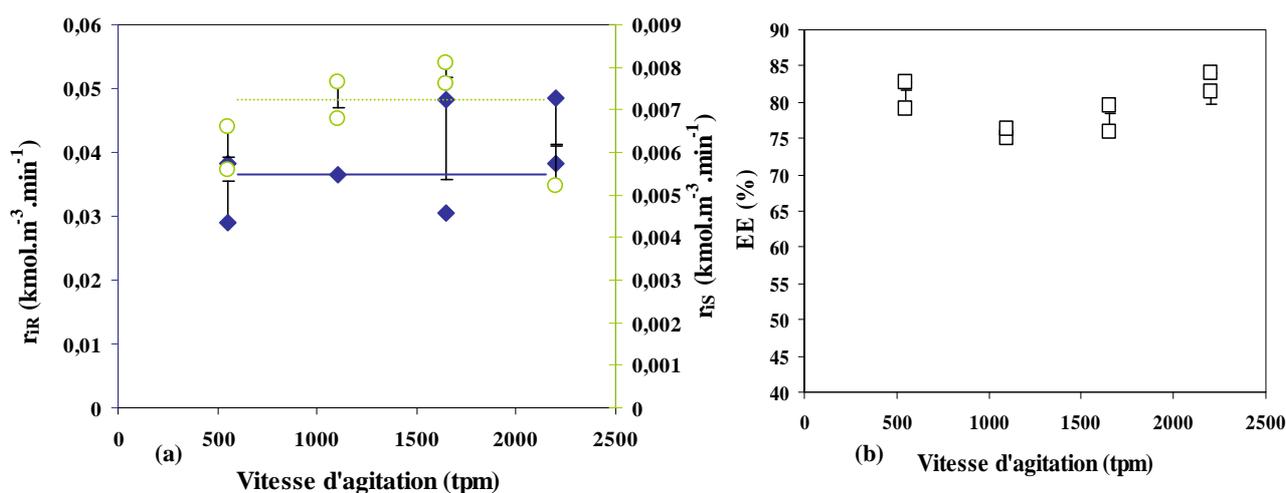


Figure 20: Influence de la vitesse d'agitation sur la vitesse initiale de formation des énantiomères (a) et sur l'énantiosélectivité de la réaction (b) – Conditions opératoires : $[\text{MAA}]=0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $[\text{Rh}]=10^{-4} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/\text{Rh}=1,05$; 35°C ; $\text{PH}_2=6\text{bars}$

A partir de ces mesures, on constate que les vitesses r_{iR} et r_{iS} sont presque constantes en fonction de l'agitation.

La vitesse de formation des deux énantiomères est indépendante du processus physique de transfert de matière, ce qui permet alors d'effectuer des mesures cinétiques intrinsèques, autrement dit la réaction se déroule en régime chimique. L'énantioselectivité varie légèrement avec la vitesse d'agitation, néanmoins au niveau de la partie cinétique, on a utilisé une vitesse d'agitation de l'ordre de 2200 tpm pour assurer un bon transfert de matière, et éviter toute limitation.

2- Influence de la charge du catalyseur

Selon les lois cinétiques développées par Halpern, la vitesse de consommation du réactif (substrat ou hydrogène) est d'ordre partiel égal à un par rapport à la concentration du catalyseur.

L'augmentation de la concentration du catalyseur induit une augmentation de la vitesse de la réaction chimique, ce qui peut provoquer une limitation par le transfert de matière, quand la quantité d'hydrogène dissous dans la phase liquide est insuffisante. Nous avons essayé de mettre en évidence l'effet de la concentration du catalyseur sur la vitesse initiale de consommation de l'hydrogène dont le profil de variation est donné par la Figure 21.

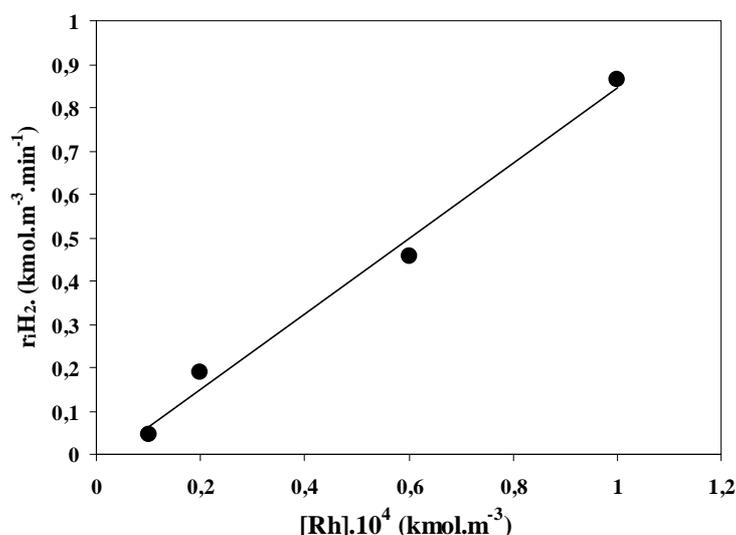


Figure 21 : Influence de la charge du catalyseur sur la vitesse initiale de consommation de l'hydrogène– Conditions opératoires : [MAA]=0,1 kmol.m⁻³ ; L/Rh=1,05 ; 35°C ; PH₂= 6bars ; agitation=2200 tpm

Dans le domaine étudié, la vitesse de consommation de l'hydrogène varie linéairement avec la concentration en catalyseur, ce qui justifie de nouveau que la réaction n'est pas limitée par le transfert gaz/liquide.

II.3. Influence des conditions opératoires sur la vitesse initiale apparente

Une série de tests cinétiques a été réalisée dans le domaine présenté préalablement, afin d'élucider l'effet des conditions opératoires (concentration, pression, température) sur la vitesse apparente de la réaction ainsi que sur l'énantiosélectivité. L'ensemble des expériences menées sont répertoriées en annexe.

1- Expérience type

Ayant comme objectif d'estimer les constantes cinétiques des différentes étapes élémentaires correspondant à l'hydrogénation du M-acrylate par le Rh/(R,R)-Me-BPE, nous avons adopté les lois cinétiques d'Halpern. Cependant, il est judicieux de vérifier que notre système est en accord avec ce modèle. Cela se traduit par la vérification de non-variabilité de l'énantiosélectivité avec la conversion.

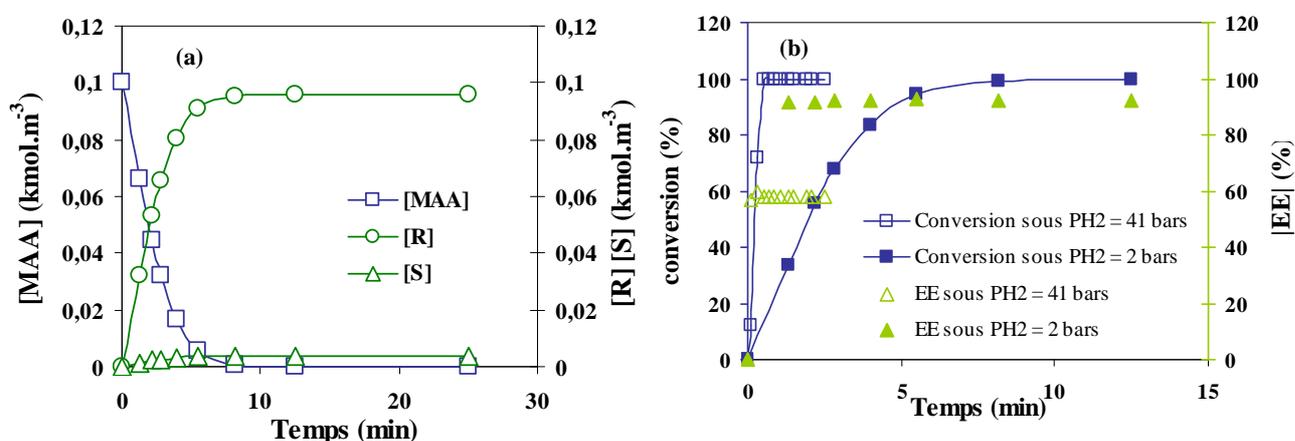


Figure 22 : (a) Expérience type de suivi des espèces réactionnelles pour l'hydrogénation du MAA avec le complexe cationique du rhodium $[(R,R)\text{-Me-bpe}]\text{Rh}(\text{COD})^+\text{BF}_4^-$ (2 bars) (b) variation de l'énantiosélectivité et de la conversion en fonction du temps-Conditions opératoires : $[\text{MAA}] = 0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $[\text{Rh}] = 10^{-4} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/\text{Rh} = 1,05$; 35°C

Le test effectué à deux pressions d'hydrogène différentes montre bien l'indépendance de l'énantiosélectivité vis-à-vis de la conversion, ce qui est en bon accord avec le modèle d'Halpern et justifie alors notre choix.

2- Concentration du substrat

Le MAA est un α -acédamido-acrylate. Ce genre de substrat a été largement exploité, cependant il n'y a que peu d'études qui ont cherché à déterminer l'ordre partiel de la réaction. L'unique système qui a fait l'objet d'une étude cinétique complète est celui portant sur l'hydrogénation du Mac par Rh/(R, R)-DiPAMP.⁸² La concentration en Mac n'a aucune influence sur la vitesse de la réaction chimique, ce qui permet alors de simplifier les lois cinétiques.

⁸² C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754

Pour notre système, l'effet de la concentration du substrat sur la vitesse initiale apparente ainsi que l'énantiosélectivité ont été étudiés.

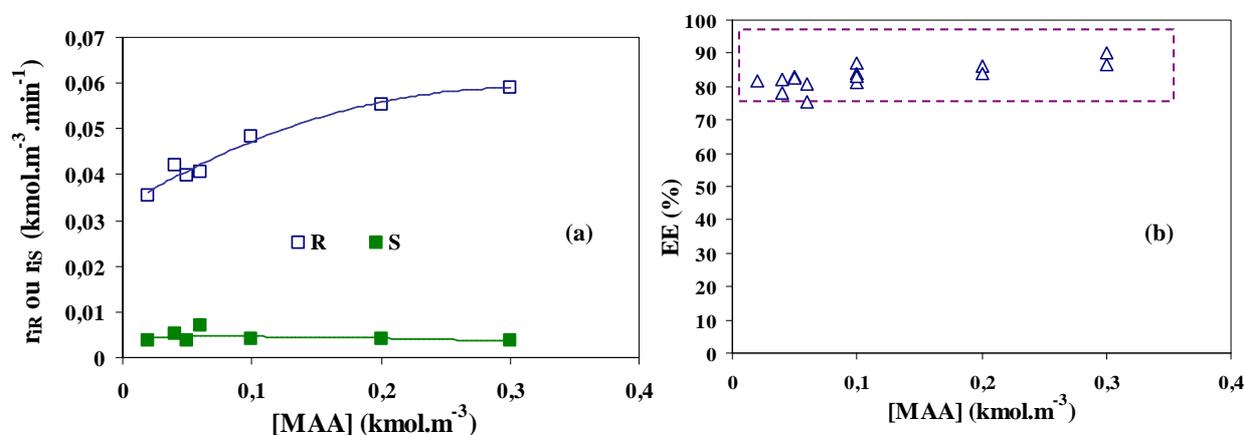


Figure 23 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{IR} et r_{IS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la concentration du substrat M-acrylate (MAA)- Conditions opératoires : $\text{PH}_2 = 6$ bars ; $[\text{Rh}] = 10^{-4} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/\text{Rh} = 1,05$; 35°C

A partir de ces résultats, nous observons que, pour des concentrations faibles en MAA, la vitesse initiale de formation du substrat est d'ordre d'un par rapport à la concentration du MAA, mais quand cette concentration augmente, la vitesse devient alors indépendante et il s'agit alors d'un ordre zéro.

Dans l'intervalle de concentrations testées, l'énantiosélectivité semble être indépendante de la concentration du substrat, quelques légères variations pouvant être attribuées à des erreurs d'analyses, et à la reproductibilité des tests.

3- Pression d'hydrogène

La variation de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène a incité un certain nombre de chercheurs à comprendre son origine. Cependant, cette dépendance reste peu claire, et nécessite des études mécanistiques plus approfondies.

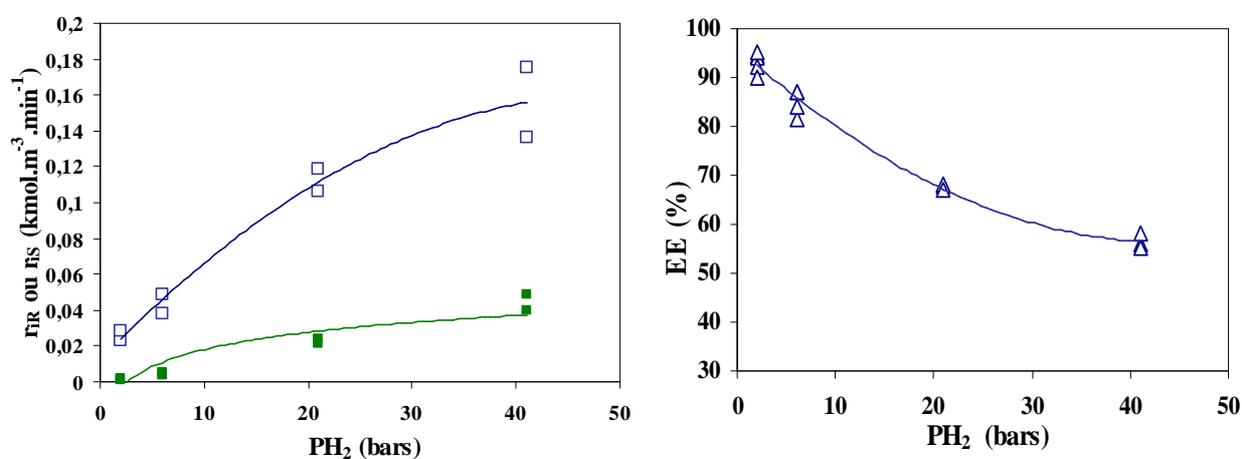


Figure 24 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{iR} et r_{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la pression absolue d'hydrogène- Conditions opératoires : $[MAA]=0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $[Rh]=10^{-4} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh=1,05$; 35°C

Les courbes présentées ci-dessus montrent que la pression de l'hydrogène présente un ordre plus complexe que celui qu'on attendait (même ordre que les lois d'Halpern). L'énantiosélectivité comme on l'a interprété précédemment subit un effet néfaste de la pression d'hydrogène dont l'augmentation provoque une diminution significative de l'EE (de 94% pour $\text{PH}_2=2\text{bars}$ à 56% pour $\text{PH}_2=41\text{bars}$).

4- Température

L'effet de la température sur l'énantiosélectivité a été abordé au niveau du chapitre II de la partie bibliographique. L'énergie d'activation apparente de l'hydrogénation du substrat a été déterminée en utilisant l'expression d'Arrhénius : $k_i = k_i^0 \text{Exp}\left(\frac{-E_i}{RT}\right)$; Où k_i^0 est la constante d'Arrhénius et E_i l'énergie d'activation.

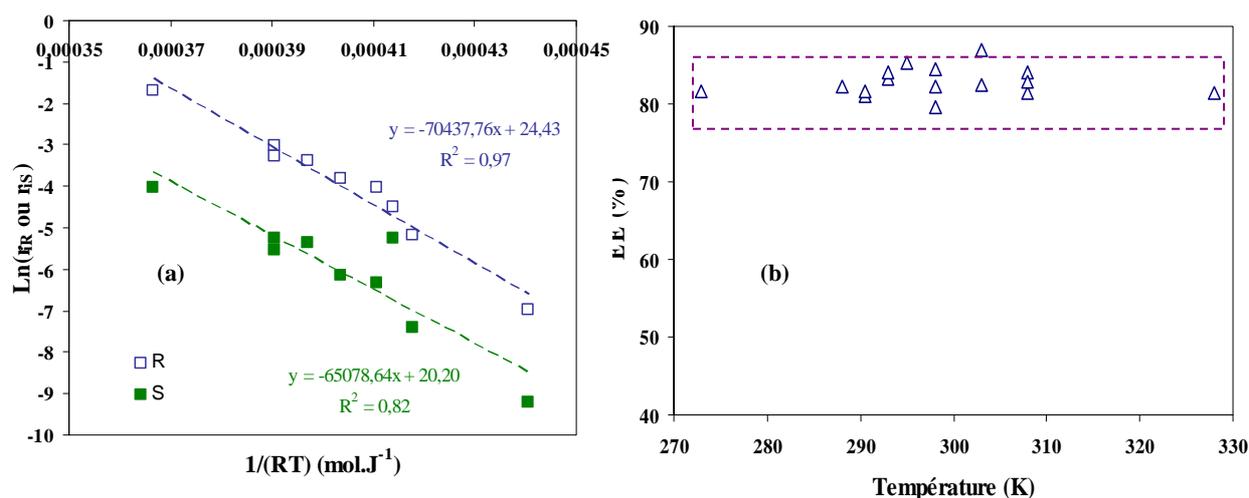


Figure 25: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{iR} et r_{iS} (a) et l'énantiosélectivité (b) en fonction de la température- Conditions opératoires : $\text{PH}_2 = 6 \text{ bars}$; $[MAA]= 0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$, $[Rh]=10^{-4} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh=1,05$

L'effet de la température a été évalué dans l'intervalle allant de 273 à 328 K. A partir de ces résultats, on rapporte $\ln r_i$ vs $1/T$. La pente de la droite permet d'estimer l'énergie d'activation apparente de la réaction, qui correspond à environ 70 kJ.mol^{-1} . Ce résultat reste comparable à celui obtenu par Halpern pour l'hydrogénation du Mac.⁸³

La température n'a pas d'effet significatif sur l'énantiosélectivité dans l'intervalle testé, et on obtient une valeur moyenne d'excès énantiomérique égale à 82%.

⁸³ C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754

II.4. Modélisation cinétique

Comme on l'a signalé au niveau de la partie bibliographique, il existe deux mécanismes conventionnels pour les réactions d'hydrogénation asymétrique faisant intervenir une diphosphine chirale complexée à un centre métallique, le rhodium. Le système étudié présente une variation de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène, ce qui privilégie le choix du mécanisme proposé par Halpern, autrement dit le mécanisme insaturé, dont les lois cinétiques sont données ci-dessous :

$$r_R = \frac{k_{1R}k_{2R}}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} \left(\frac{[A][H_2][Rh]}{1 + \frac{k_{1R}[A]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} + \frac{k_{1S}[A]}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]}} \right) \quad \text{Eq. 9}$$

$$r_S = \frac{k_{1S}k_{2S}}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]} \left(\frac{[A][H_2][Rh]}{1 + \frac{k_{1R}[A]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} + \frac{k_{1S}[A]}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]}} \right) \quad \text{Eq. 10}$$

L'ensemble des tests présentés précédemment est traité, à l'aide de l'outil d'optimisation React'Op dans le but d'estimer les paramètres cinétiques correspondant aux différentes étapes élémentaires tout en utilisant ce modèle cinétique qui présente une bonne adéquation avec les résultats expérimentaux.

5- L'outil d'optimisation React'Op

Pour estimer les paramètres cinétiques, le logiciel de simulation React'OP (ChemInform-St Petersburg), basé sur la minimisation de la somme des carrés des écarts entre les concentrations expérimentales et celles obtenues à partir du modèle, a été utilisé.

Ce logiciel prend en compte les profils de concentration des espèces en phase liquide sur toute la durée de la réaction, ce qui assure alors une bonne fiabilité et précision de l'estimation à l'encontre du dépouillement manuel qui prend en considération uniquement les vitesses initiales.

L'utilisation de ce logiciel pour l'estimation des paramètres cinétiques passe par plusieurs étapes :

- Un modèle est créé en langage Fortran, permet de calculer les profils de concentration, ainsi que les expressions de vitesse.
- La deuxième étape concerne l'introduction des données expérimentales : les profils de concentration et les conditions d'opération correspondantes (température, pression, concentrations initiales et masse de catalyseur).

- La dernière étape permet de résoudre le système d'équations différentielles représenté dans le modèle, d'estimer les paramètres et de fournir une analyse statistique. Le système d'équations différentielles est résolu en utilisant une méthode itérative basée sur la linéarisation des équations différentielles. On peut choisir la méthode de Runge-Kutta ou celle dite LSODA (Livermore Solver for Ordinary Differential equations with Automatic method switching).

Le modèle que nous avons utilisé pour cette estimation sur React'Op est donné en annexe.

6- Résultat de l'estimation

Le schéma réactionnel simpliste de l'hydrogénation du M-acrylate avec la diphosphine chirale Rh-[(R,R)-Me-BPE] est représenté à travers six étapes élémentaires (voir Figure 26), dont l'identification des paramètres cinétiques fera l'objet de cette estimation.

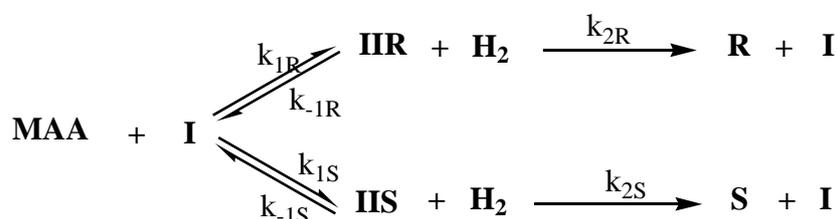


Figure 26 : Schéma simpliste des étapes élémentaires

Les paramètres cinétiques ont été estimés à partir des profils de la concentration en fonction du temps de 19 expériences, et conduisant à un résiduel de l'ordre de $5 \cdot 10^{-5}$. La Figure 27 montre une comparaison de l'expérience avec le modèle pour les profils de concentration de MAA et de l'hydrogène en fonction du temps. Par souci de clarté, seulement 5 expériences sont représentées.

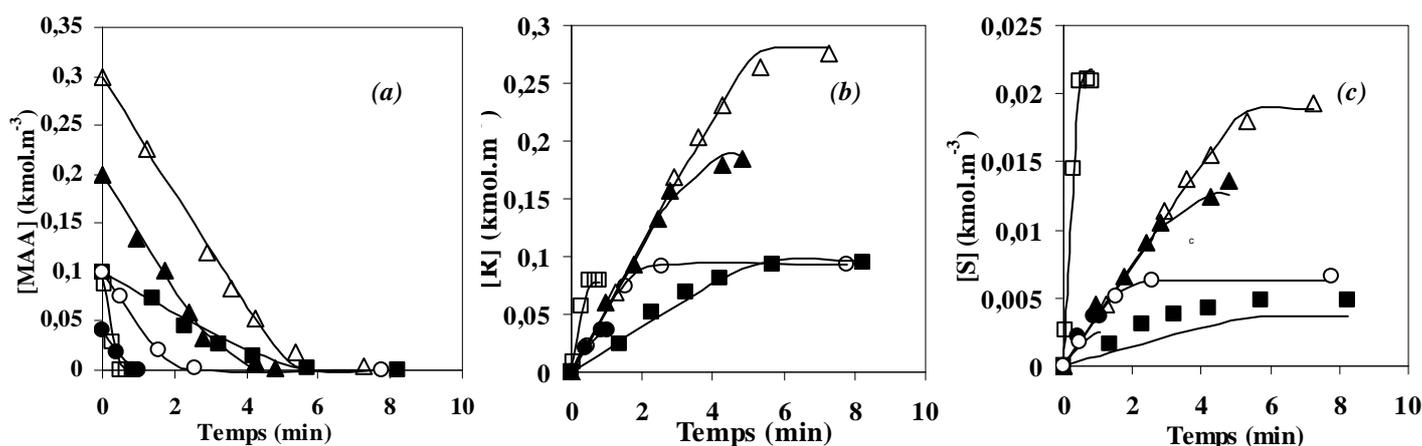


Figure 27 : Comparaison entre les données expérimentales (points) et le modèle (ligne) des profils de concentration en fonction du temps du M-acrylate (a), de l'énantiomère R (b) et S (c); Conditions (■) [MAA] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 2bars ; (□) [MAA] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 41bars ; (●) [MAA] 0,04 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars ; (○) [MAA] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars ; (▲) [MAA] 0,2 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars ; (△) [MAA] 0,3 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars

Comme nous pouvons l'observer, les courbes de concentration obtenues avec la simulation s'ajustent convenablement pour les concentrations de l'énantiomère R, un peu moins bien pour l'énantiomère S, ceci est dû aux faibles valeurs de concentration de cette espèce qui posent un problème de précision dans les estimations numériques.

Également, les graphes de parité entre toutes les valeurs de concentration obtenues expérimentalement à différents moments de l'avancement de la réaction et celles données par le modèle retenu pour les trois espèces réactionnelles (MAA, R, et S) montrent clairement un bon accord, et justifient le choix du modèle.

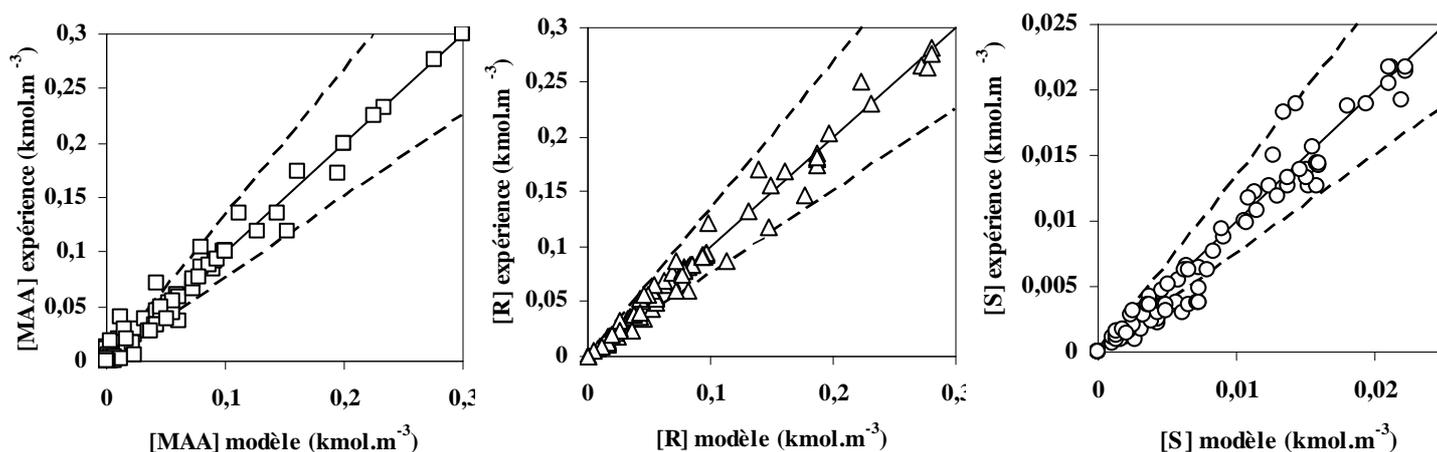


Figure 28 : Graphes de parité entre les concentrations estimées par le modèle et celles obtenues expérimentalement pour les différentes espèces réactionnelles. (□) MAA ; (△) R ; (○) S ($\pm 25\%$)

Les graphes de parités des trois espèces réactionnelles font preuve d'un bon accord entre le modèle et l'expérience.

L'analyse de la matrice de corrélation, obtenue à partir de l'estimation, montre que les deux constantes k_{1S} et k_{-1S} sont fortement corrélées, ce qui permet alors d'identifier que 5 constantes cinétiques sur un ensemble de 6.

Nom	$\text{Ln}(k_{1R})$	$\text{Ln}(k_{1S})$	$\text{Ln}(k_{-1R})$	$\text{Ln}(k_{-1S})$	$\text{Ln}(k_{2R})$	$\text{Ln}(k_{2S})$
$\text{Ln}(k_{1R})$	+1	-	-	-	-	-
$\text{Ln}(k_{1S})$	-0,2	+1	-	-	-	-
$\text{Ln}(k_{-1R})$	+0,382	+0,01122	+1	-	-	-
$\text{Ln}(k_{-1S})$	-0,2009	+1	+0,01094	+1	-	-
$\text{Ln}(k_{2R})$	+0,4696	+0,08105	+0,2484	-0,08016	+1	-
$\text{Ln}(k_{2S})$	-0,7275	+0,102	-0,2636	+0,1031	-0,9104	+1

Tableau 12: Matrice de corrélation

Les paramètres cinétiques estimés et les incertitudes obtenues lors de l'estimation sont présentés dans le tableau, les incertitudes sont acceptables pour l'ensemble des paramètres.

Nom du paramètre	Unité	Valeur estimée	Intervalle de confiance	
			Min	Max
k_{1R}	$m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$	128027	70263	230960
k_{-1R}	min^{-1}	315	218	456
k_{2R}	$m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$	25848	23624	28567
k_{2S}	$m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$	13989	5362	36680
$K_S = (k_{1S} / k_{-1S})$	$m^3.kmol^{-1}$	16,6	-	-

Tableau 13 : Ensemble des paramètres cinétiques estimés par React'Op

L'utilisation de la cinétique globale pour le mécanisme d'hydrogénation du M-acrylate a permis d'identifier seulement 4 constantes cinétiques et un rapport de constante (K_S), comme étant la combinaison de deux constantes. L'identification complète des paramètres constitue souvent un problème pour ce genre d'estimation. Ainsi k_{1S} et k_{-1S} sont couplés et ne sont pas distinguables contrairement aux autres constantes k_{2S} , k_{2R} , k_{-1R} , et k_{1R} . Un document en annexe illustre la vérification de l'unicité de la valeur déterminée pour le rapport k_{1S}/k_{-1S} .

Cette situation nous amène à poser la contrainte $k_{-1S} \gg k_{2S} [H_2]$ afin de prendre en compte le couplage entre k_{1S} et k_{-1S} et donc de faire apparaître le rapport K_S . Les expressions des vitesses deviennent alors :

$$r_R = \frac{k_{1R}k_{2R}}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} \left(\frac{[A][H_2][Rh]}{1 + \frac{k_{1R}[A]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} + K_S[A]} \right) \quad \text{Eq. 11}$$

$$r_S = K_S k_{2S} \left(\frac{[A][H_2][Rh]}{1 + \frac{k_{1R}[A]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} + K_S[A]} \right) \quad \text{Eq. 12} \quad \text{avec ; } K_S = \frac{k_{1S}}{k_{-1S}}$$

Cette hypothèse est vérifiée par l'estimation numérique si nous fixons k_{-1S} , proportionnellement à k_{1S} , à une valeur inférieure à celle de k_{2S} , le jeu de constante sera perturbé et le modèle n'arrive pas à converger. Cela nous permet alors de déterminer approximativement une valeur critique du rapport K_S à partir de laquelle cette hypothèse est bien valable et l'estimation des constantes est bonne.

Un moyen de déterminer les deux constantes k_{1S} et k_{-1S} sans aucune ambiguïté est l'évaluation de la concentration des deux intermédiaires diastéréoisomères, IIR et IIS, in situ par analyse RMN 31P. Nous avons testé à plusieurs reprises cette voie, en variant les conditions de réaction (température, pression d'hydrogène, concentration d'espèces réactives...) ainsi que

les procédures de préparation de l'échantillon. Quelques tests nous ont permis d'identifier des espèces secondaires, tels que le complexe solvaté (a), le catalyseur de départ (b), un complexe bisdiphosphine (c) :

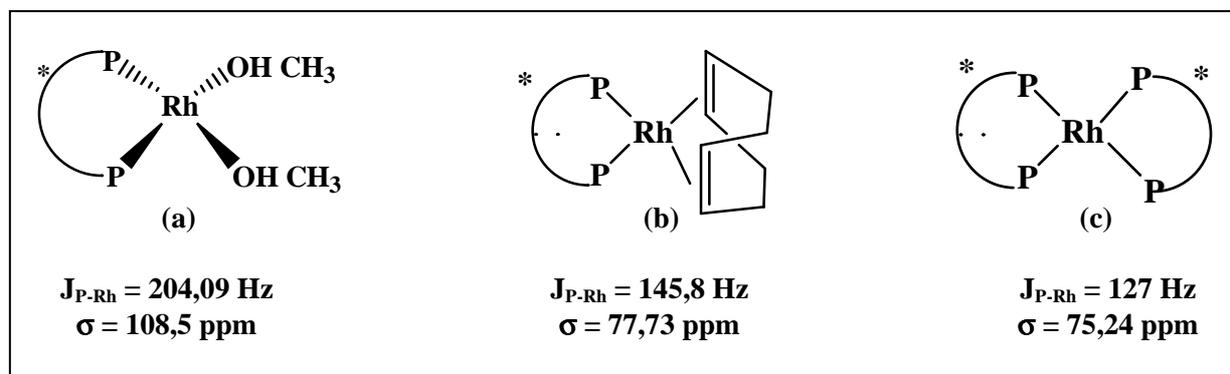


Figure 29 : Structures identifiées par RMN ^{31}P

Malgré toutes nos tentatives, nous n'avons pas pu identifier les deux diastéréoisomères de manière univoque, suite à la présence de plusieurs espèces dans le milieu réactionnel. Un exemple de spectre RMN ^{31}P réalisé sur ce genre de complexe montre la difficulté rencontrée lors de son exploitation :

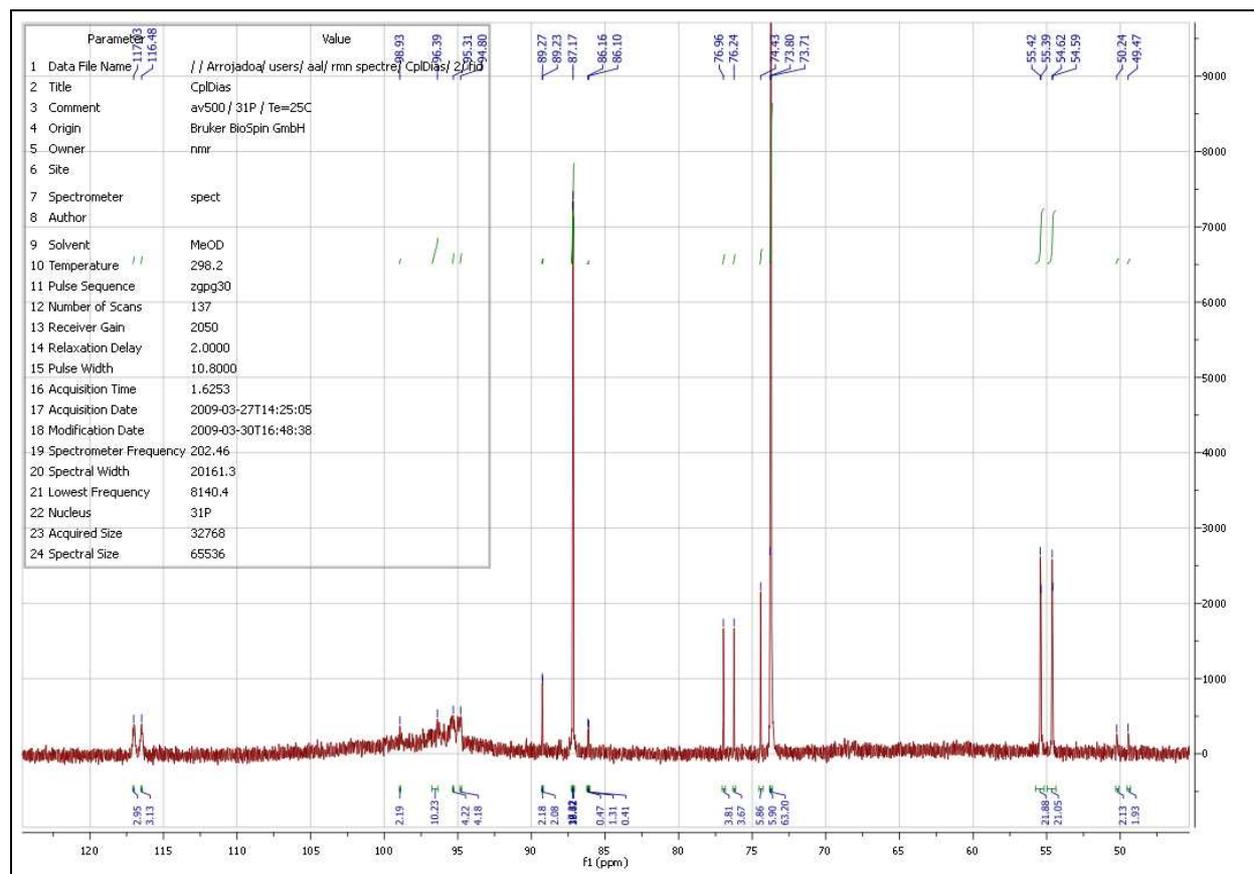


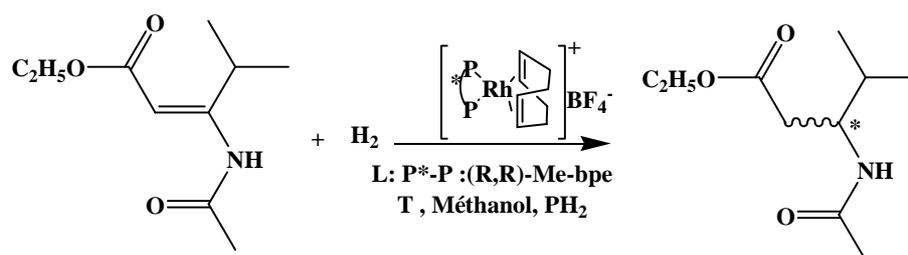
Figure 30 : Spectre RMN ^{31}P du mélange catalyseur-substrat ; T=25°C, fréquence spectrophotomètre = 202,46 Hz.

III. Étude cinétique de l'hydrogénation de l'E-emap (β -acétamido-acrylate)

L'hydrogénation asymétrique des β -acétamido-acrylates par un complexe Rh^I/diphosphine chirale paraît une méthode très prometteuse pour la préparation à grande échelle des β -acides aminés,⁸⁴ d'autant plus que ces composés énantio-purs ont une grande importance biologique⁸⁵, en particulier dans l'industrie pharmaceutique suite à leurs propriétés antibiotiques, antifongiques, et cytotoxiques. Cependant, tandis que l'hydrogénation asymétrique des α -acétamido-acrylates a été intensivement étudiée pendant les dernières décennies, seulement quelques études se sont intéressées à l'hydrogénation des β -acétamido-acrylates.

Les premières investigations mécanistiques sur l'hydrogénation asymétrique des β -acétamido-acrylates et de leurs dérivés reviennent à Gridnev et Imamoto.⁸⁶ Puis, d'autres recherches en cinétique et en RMN réalisées par Heller et *al.* ont montré que l'hydrogénation de ce genre de substrat suit le même enchainement d'étapes que les α -acétamido-acrylates.⁸⁷

III.1. Domaine d'étude



Comme pour le cas du MAA, nous avons réalisé un certain nombre d'expériences pour l'hydrogénation de l'E-emap à différentes conditions opératoires de concentrations, pression d'hydrogène et température. Le domaine de variation des facteurs considérés est donné dans le Tableau 14.

⁸⁴ (a) W. Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3633 – 3635; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3509-3511; (b) J. You, H.-J. Drexler, S. Zhang, C. Fischer, D. Heller, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 942 – 945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 913 – 916; (c) D. Pena, A. J. Minnaard, J. G. deVries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14 552 – 14553; (d) Y.-G. Zhou, W. Tang, W.-B. Wang, W. Li, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4952 – 4953.

⁸⁵ Enantioselective synthesis of α -amino acids (Ed.: E. Juaristi), Wiley-VCH, New York, 1997; D.C. Cole, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517-9582; D. Seebach, J. L. Matthews, *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022; S. Rajesh, J. Srivas tava, B. Bane rji, J. Iqba l, *Indian J. Chem.* **2001**, 40B, 1029-1032; D. Saylik, E. M. Campi, A. C. Donohue, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 657-667; S. D. Bull, S. G. Davies, A. D. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2931-2938 et références citées.

⁸⁶ M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1701 – 1704.

⁸⁷ (a) D. Heller, H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. B. rner, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 5196 – 5202; (b) D. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Heller, J. You, W. Baumann, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 814 – 817; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 777 – 780; (c) D. Heller, R. Thede, D. Haberland, *J. Mol. Catal. A* **1997**, 115, 273 – 281; (d) H.-J. Drexler, W. Baumann, T. Schmidt, S. Zhang, A. Sun, A. Spannenberg, C. Fisher, H. Buschmann, D. Heller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1184-1188.

Tableau 14: Domaine de variations des conditions opératoires

Paramètre	Domaine de variation
E-map, kmol.m ⁻³	0,025-0,14
Pression d'hydrogène, bar	1,3-41
Température, K	273-308
[ligand] / [Rh]	1,05
Rh, kmol.m ⁻³	10 ⁻³
Vitesse d'agitation, tpm	2200

III.2. Validation du régime chimique

Comme la vitesse d'hydrogénation du E-map est plus lente que celle du MAA, alors que cette dernière n'est pas limitée par le transfert de matière G/L, on a supposé que l'hydrogénation du E-empa est contrôlée par un régime chimique, ce qui permet ainsi d'éviter des tests supplémentaires. Pour vérifier encore l'absence d'une compétition entre la réaction chimique et le transfert de l'hydrogène en phase liquide, on a comparé le temps nécessaire à la réaction la plus rapide ($t_{iR} \sim 0,045 \text{ kmol.m}^{-3}.\text{min}^{-1}$ à 41bars) pour avoir environ 90% de conversion, et qui est de l'ordre de 105s avec celui du transfert ($1/k_{La} \sim 1,5\text{s}$), ce qui justifie de nouveau notre hypothèse.

III.3. Influence des conditions opératoires sur la vitesse initiale apparente

Une série de tests cinétiques a été réalisée en suivant la méthodologie décrite dans le chapitre précédent. La reproductibilité des tests a été bien vérifiée.

1- Expérience type

Une expérience type de suivi des espèces réactionnelles par analyse chromatographique est présentée par la Figure 31. Également, comme pour le cas du MAA, on a cherché à vérifier la non-dépendance de l'énantiosélectivité de la conversion au cours du temps.

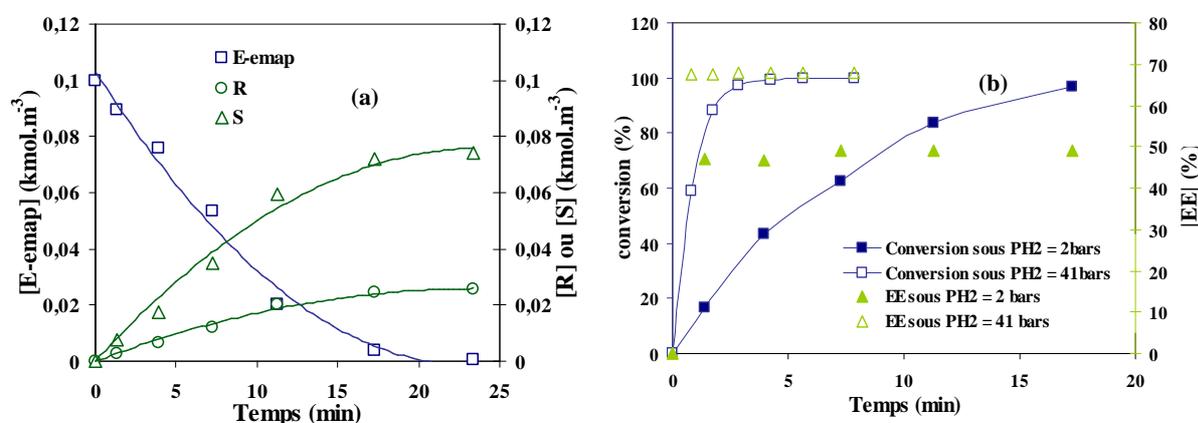


Figure 31 : (a) Expérience type de suivi des espèces réactionnelles pour l'hydrogénation du E-map avec le complexe cationique du Rhodium $[(R,R)\text{-Me-bpe}]\text{Rh}(\text{COD})\text{]}^+\text{BF}_4^-$ (2bars) (b) variation de

l'énantiosélectivité et de la conversion en fonction du temps-Conditions opératoires : $[E\text{-emap}] = 0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $[Rh] = 10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh = 1,05$; 35°C

2- Concentration du substrat

Nous avons effectué des tests d'hydrogénation dans les mêmes conditions de pression et de température, en modifiant la concentration initiale de substrat, E-emap. La Figure 32 montre que dans l'intervalle de concentration du domaine d'étude, la vitesse initiale de réaction est d'ordre égale à un par rapport à cette variable.

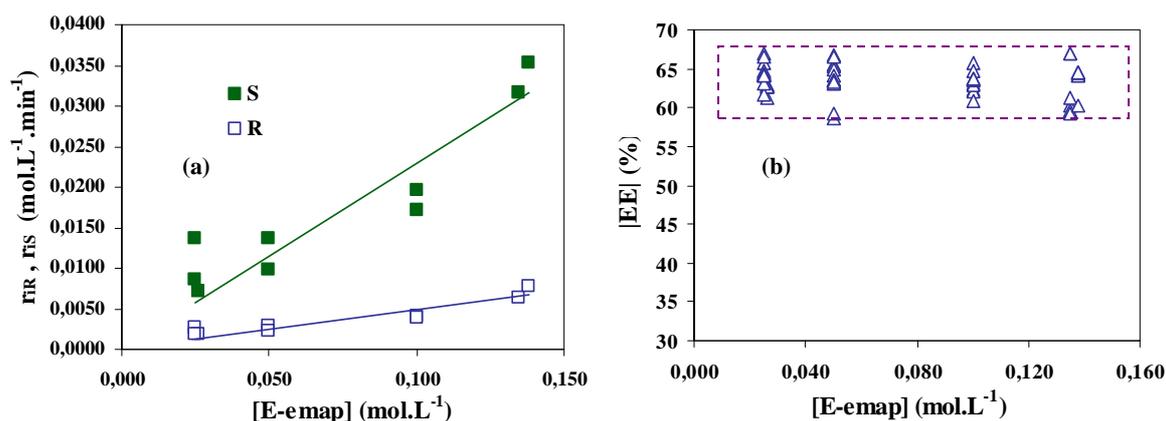


Figure 32: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{IR} et r_{IS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la concentration du substrat E-emap- Conditions opératoires : $P_{H_2} = 6 \text{ bars}$; $[Rh] = 10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh = 1,05$; 35°C

Dans l'intervalle de concentration étudié, l'énantiosélectivité est indépendante de la concentration en substrat.

3- Pression d'hydrogène

A concentration constante de substrat, on a étudié l'effet de la pression d'hydrogène (pression constante dans le ciel du réacteur) sur les vitesses de formation des deux énantiomères. On observe une augmentation de la vitesse avec la pression d'hydrogène, cependant, cette vitesse ne présente pas un ordre réactionnel simple par rapport à la pression (voir plus loin l'interprétation du modèle cinétique). La pression de l'hydrogène présente un effet bénéfique sur l'excès énantiomérique.

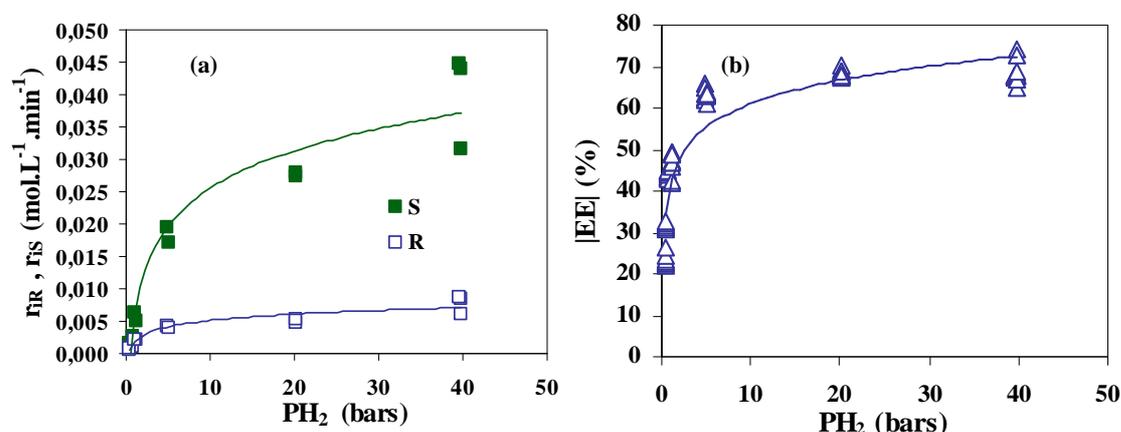


Figure 33: Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{iR} et r_{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la pression d'hydrogène- Conditions opératoires : $[E\text{-emap}] = 0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $[Rh] = 10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh = 1,05$; 35°C

4- Température

La vitesse de formation des énantiomères augmente avec la température. Les expériences utilisées pour le calcul de l'énergie d'activation apparente ont été réalisées entre 273 et 308 K. Les courbes d'Arrhenius, schématisées sur la **Figure 34**, montrent une dépendance linéaire, ce qui permet alors de déterminer les énergies d'activation.

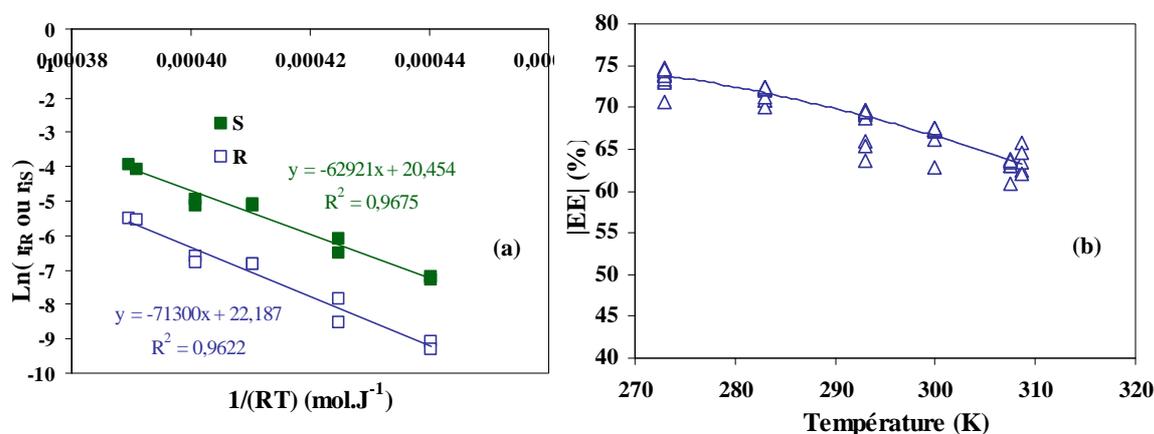


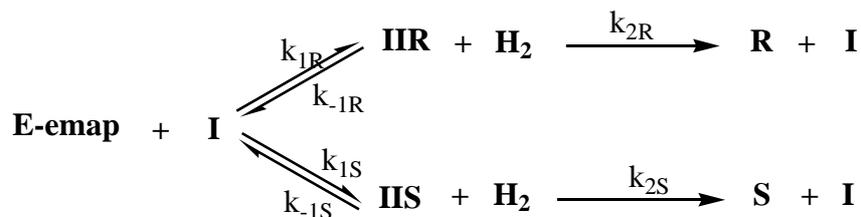
Figure 34 : Variation de la vitesse initiale de formation des énantiomères r_{iR} et r_{iS} (a) et de l'énantiosélectivité (b) en fonction de la Température- Conditions opératoires : $[E\text{-emap}] = 0,1 \text{ kmol.m}^{-3}$; $P_{H_2} = 6 \text{ bars}$; $[Rh] = 10^{-3} \text{ kmol.m}^{-3}$; $L/Rh = 1,05$

Dans la région de température testée, l'énantiosélectivité de l'E-emap décroît seulement de 74% à 63% environ ($T \nearrow$, $|EE| \searrow$). Dans les conditions isobares de travail (6bars), une augmentation de la température abaisse la pression partielle de l'hydrogène, ce qui provoque ainsi une diminution de la concentration de l'hydrogène dissous dans la phase gaz selon la loi de Henry ($T \nearrow$, $P \searrow$).

Comme l'augmentation de la pression d'hydrogène améliore l'énantiosélectivité ($P \nearrow$, $|EE| \nearrow$) pour le cas de l'E-emap, un tel effet néfaste de la température est attendu.

III.4. Modélisation cinétique

Pour l'estimation des paramètres cinétiques de ce deuxième système, on a eu également recours au modèle cinétique complet développé par Halpern. Le schéma simpliste décrivant les six étapes élémentaires est donné par la figure ci-dessous :



Comme nous l'avons déjà mentionné, l'estimation de paramètres cinétiques de la réaction d'hydrogénation de l'E-emap a été réalisée en utilisant le logiciel React'Op, sur une série de 19 expériences effectuées à la même température (308K), pour lesquels seulement la concentration initiale du substrat et la pression d'hydrogène varient. Le résiduel obtenu correspond à 10^{-4} . Cependant l'utilisation de la cinétique globale permet d'estimer uniquement 4 paramètres, deux vraies constantes et deux rapports de constantes. La bonne cohérence entre le modèle cinétique et les résultats expérimentaux est mise en évidence à travers quelques exemples d'expériences schématisés sur la Figure 35.

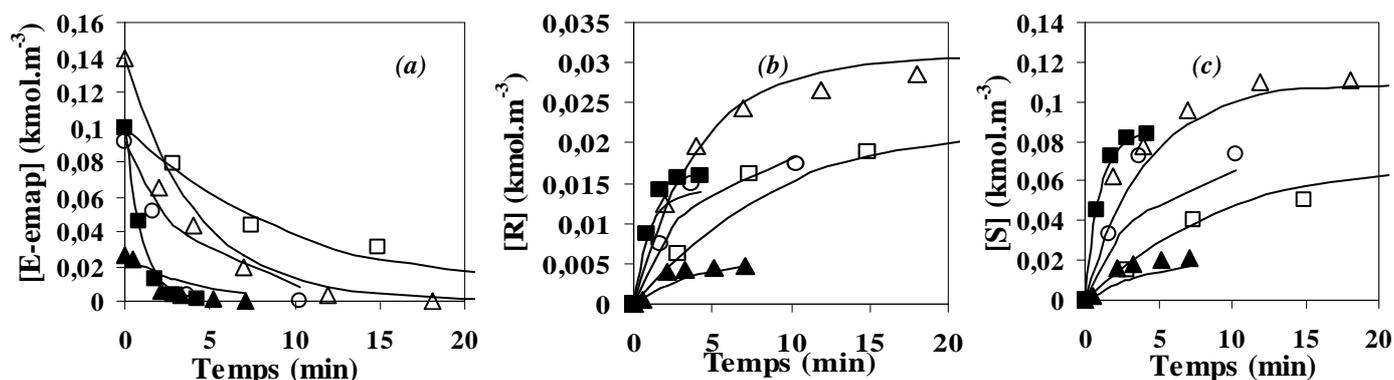


Figure 35 : Comparaison entre les données expérimentales (points) et le modèle (ligne) des profils de concentration en fonction du temps de l'E-emap (a), de l'énantiomère R (b) et S (c); Conditions (□) [E-emap] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 2bars ; (■) [E-emap] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 41bars ; (▲) [E-emap] 0,025 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars ; (△) [E-emap] 0,14 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars ; (○) [E-emap] 0,1 kmol.m⁻³ PH₂ 6bars

Nous représentons ci-dessous les graphes de parité pour comparer les valeurs de concentrations expérimentales et théoriques estimées par le modèle. Pour les points à faibles concentration, en particulier pour l'E-emap, nous observons un écartement du modèle qui peut être attribué à des erreurs expérimentales d'analyses. Comme il s'agit d'un substrat non commercial, que nous avons synthétisé et purifié en collaboration avec le laboratoire CASO, la quantité pure du substrat introduite dans le milieu réactionnel peut être mal estimée.

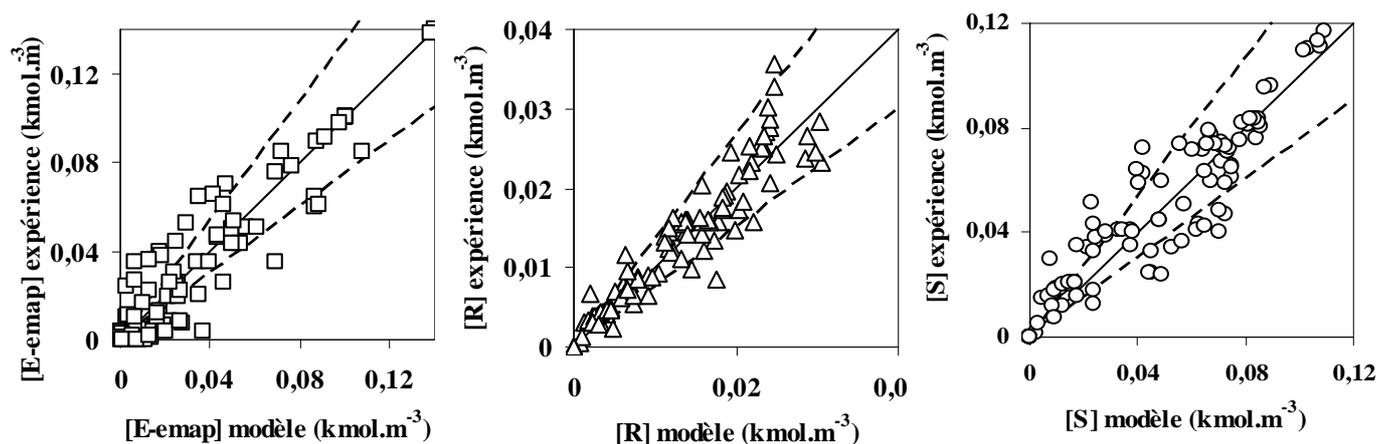


Figure 36 : Graphe de parité entre la vitesse initiale estimée par le modèle et celle obtenue expérimentalement pour les différentes espèces réactionnelles. (□) E-map ; (○) R ; (△) S ($\pm 25\%$)

La matrice de corrélation reflète bien la forte corrélation entre les couples (k_{-1R}, k_{2R}) et (k_{1S}, k_{2S}), et cela se traduit par des coefficients égaux à 1.

Tableau 15: Matrice de corrélation

Nom	Ln (k_{1R})	Ln (k_{1S})	Ln (k_{-1R})	Ln (k_{-1S})	Ln (k_{2R})	Ln (k_{2S})
Ln (k_{1R})	+1	-	-	-	-	-
Ln (k_{1S})	+0,7933	+1	-	-	-	-
Ln (k_{-1R})	+0,5613	+0,6119	+1	-	-	-
Ln (k_{-1S})	-0,6458	-0,5572	+0,9074	+1	-	-
Ln (k_{2R})	+0,5613	+0,6118	+1	-0,9074	+1	-
Ln (k_{2S})	-0,6476	-0,5603	-0,9081	+1	-0,9081	+1

L'ensemble des paramètres cinétiques estimés par React'Op pour la réaction d'hydrogénation de l'E-map sont résumés dans le Tableau 16. Les intervalles d'incertitude sont également donnés.

Tableau 16 : Ensemble des paramètres cinétiques estimés pour l'hydrogénation de l'E-map à T=308 K

Nom du paramètre	Unité	Valeur estimée	Intervalle de confiance	
			Min	Max
k_{1R}	$m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$	216	146	320
k_{1S}	$m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$	3509	1065	11568
$K = (k_{2R} / k_{-1R})$	$m^3.kmol^{-1}$	13,2	-	-
$K' = (k_{2S} / k_{-1S})$	$m^3.kmol^{-1}$	2,3	-	-

La non-discernabilité du système ne permet pas d'avoir l'ensemble des constantes, et par la suite l'exploitation du mécanisme réactionnel, ainsi que la compréhension de certains aspects, restent limitées.

La modélisation basée sur le modèle cinétique développé à partir du mécanisme insaturé a permis d'identifier les paramètres cinétiques des systèmes étudiés, néanmoins cette identification était partielle suite au fort couplage observé entre quelques paramètres. L'étude théorique de l'étape d'addition oxydante pourrait contribuer à l'estimation des paramètres manquants.

Partie

3

Étude Théorique

Chapitre I : Outils et Méthodes

Chapitre II : Modélisation théorique des systèmes catalytiques choisis

Partie

3

Étude Théorique

Chapitre I : Outils et Méthodes

I. Introduction

Le développement des outils informatiques dans les 20 dernières années tant sur les procédures de calcul numérique que sur la puissance des ordinateurs a augmenté considérablement le nombre d'études théoriques, et de nombreuses applications notamment en catalyse homogène ont vu le jour. En effet, les calculs sur des systèmes possédant des métaux de transition ont été en plein essor, et il devient de plus en plus crucial de pouvoir établir des corrélations entre les données issues de l'expérience et celles issues des calculs théoriques, et ce en dépit de la complexité des systèmes étudiés.

Le chapitre présent est destiné à introduire les différentes notions de chimie théorique rencontrées au niveau de ce manuscrit. Elles ne seront pas décrites de façon systématique, étant donné qu'on peut les trouver ailleurs, mais plutôt présentées dans le contexte de la catalyse homogène asymétrique, pour permettre éventuellement au lecteur, peu familiarisé avec ce genre de notions, une bonne compréhension et une interprétation correcte de l'ensemble des résultats obtenus.

La majeure partie de ce chapitre sera essentiellement consacrée à détailler la méthode de calcul que nous avons adoptée, la théorie de la fonctionnelle de la densité, et à donner un aperçu des diverses implémentations sélectionnées au niveau de la modélisation des cycles catalytiques étudiés.

Le calcul de la structure électronique des systèmes de métaux de transition est très compliqué, du fait du grand nombre d'électrons, et présente à la fois deux défis, le premier consiste à trouver la géométrie optimale (la plus stable énergétiquement), alors que le deuxième est une description complète des propriétés spectroscopiques, thermodynamiques, voire magnétiques.

II. Théorie et Modélisation : Notions Générales

Quelques notions générales sont expliquées en guise d'introduction à la seconde partie de ce chapitre.

II.1. Équation de Schrödinger

L'équation fondamentale à résoudre pour décrire la structure électronique d'un système à plusieurs noyaux et électrons est l'équation établie par Erwin Schrödinger en 1925⁸⁸, appelée depuis équation de Schrödinger, et qui s'écrit⁸⁹ :

$$H\Psi = \left[-\sum_i^N \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_I^A \frac{\hbar^2}{2M} \nabla_I^2 - \sum_{i,I} \frac{Z_I e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_I|} + \sum_{i<l} \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_l|} + \sum_{i<l} \frac{Z_I Z_J e^2}{|\vec{R}_I - \vec{R}_J|} \right] \Psi = E\Psi$$

Où H est l'hamiltonien moléculaire et Ψ la fonction d'onde

⁸⁸ E. Schrödinger, « *An Undulatory Theory of the Mechanics of Atoms and Molecules* », dans *Phys. Rev.*, vol. 28, 1926, p. 1049-107

⁸⁹ Il s'agit ici de l'équation de Schrödinger indépendante du temps.

Les deux premiers termes de l'hamiltonien sont respectivement les opérateurs énergie cinétique des N électrons (indexés i) et des A noyaux atomiques (indexés I). Les trois autres termes représentent les différents potentiels d'interaction électron-noyau, électron-électron et noyau-noyau.

Ayant comme objectif de simplifier l'équation de Schrödinger, l'approximation de Born-Oppenheimer considère la position des noyaux atomiques comme fixe ; leur énergie cinétique peut donc être négligée et le terme d'interaction entre noyaux considéré comme une constante. De nombreuses méthodes ont été développées pour résoudre l'équation de Schrödinger multiélectronique en décrivant par exemple la fonction d'onde comme un déterminant de Slater ; c'est le cas de la méthode Hartree-Fock. La DFT fournit une méthode alternative en considérant comme entité de base pour la description du système la densité électronique.

II.2. Densité électronique

On définit les électrons comme étant des particules indiscernables. En effet, un électron ne peut être localisée en tant que particule individuelle⁹⁰, par contre sa probabilité de présence dans un élément de volume peut être estimée et correspond à la densité électronique (ρ). Les électrons doivent donc être considérés dans leur aspect collectif (nuage électronique) et la densité électronique permet de connaître les régions de l'espace où les électrons se trouvent le plus souvent.

La probabilité de trouver un électron parmi les électrons N du système dans un élément de

volume $d\vec{r}$ centré sur la position \vec{r} s'exprime comme : $\rho(\vec{r})d\vec{r}$

où $\rho(\vec{r})$ est la densité de probabilité électronique qui est définie comme :

$$\rho(\vec{r}) = N \int |\psi(\vec{r}_1 s_1, \vec{r}_2 s_2, \dots, \vec{r}_N s_N)|^2 ds_1 ds_2 \dots ds_N d\vec{r}_1 \dots d\vec{r}_N$$

La densité de probabilité possède deux propriétés importantes :

1. $\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0$

2. $\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N$

III. La Théorie de la Fonctionnelle de Densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur la densité électronique. En effet, l'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système détermine entièrement les valeurs moyennes des observables, comme par exemple l'énergie.

Le principal intérêt de ce formalisme réside dans le fait qu'il permet de modéliser des systèmes relativement étendus avec une excellente précision. Le développement de pseudopotentiels et de bases appropriées au traitement des complexes de métaux de transition constitue une avancée considérable sur le plan pratique. L'ensemble de ces notions sera détaillé dans les parties qui suivent.

⁹⁰ W. Heisenberg, Z Physik 43, 172 (1927).

Pour essayer de comprendre la réactivité du système catalytique étudié, la théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) présente un bon compromis entre précision et temps de calcul pour les systèmes comportant des métaux de transition et jusqu'à quelques centaines d'atomes.

III.1. Les fondements

Les éléments de base de la théorie de la fonctionnelle de densité sont présentés ci-dessous :

Premier théorème de Hohenberg et Kohn⁹¹

Le potentiel externe agissant sur les électrons est déterminé de manière unique (à une constante additive près) par la densité électronique $\rho(r)$ de sorte que l'énergie de l'état fondamental du système à N électrons associée à l'hamiltonien défini par ce potentiel est une fonctionnelle de la densité.

Second théorème de Hohenberg et Kohn⁹¹

La fonctionnelle de $\rho(r)$ qui donne l'énergie de l'état fondamental d'un système à N électrons n'atteint son minimum que pour la densité électronique exacte correspondant à cet état.

Le formalisme mathématique est bien détaillé au niveau de la littérature^{4,92}, ces deux théorèmes prouvent l'existence de la fonctionnelle de la densité qui donne l'énergie d'un système à N électrons. L'expression de l'énergie électronique se présente comme suit :

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{eN}[\rho] + E_{XC}[\rho]$$

Où *T* représente l'énergie cinétique,
E_{ee} l'énergie d'interaction électron(s)-électron(s),
E_{eN} l'énergie d'interactions électron(s)-Noyau(x), et
E_{XC} l'énergie d'échange-corrélation

Cependant, l'expression du terme échange-corrélation qui permet de calculer l'énergie d'un système d'électrons, reste inconnue. Il est donc nécessaire d'approximer ce potentiel d'échange-corrélation, d'où la recherche des fonctionnelles.

III.2. Les fonctionnelles

La DFT reste inapplicable de façon exacte car la fonctionnelle d'échange-corrélation intervenant dans le formalisme développé par Kohn et Sham n'est pas connue. De nombreux travaux pour trouver les meilleures fonctionnelles ont été publiés. Deux types d'approximations ont été proposés :

⁹¹ P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys Rev A*, **1964**, 136, 864

⁹² W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Density 2nd*, Edition Wiley-VCH, **2001**

- L'approximation de la densité locale, dite LDA, se fonde sur le modèle du gaz d'électrons et suppose donc une densité électronique uniforme, donc les fonctionnelles ne dépendent pas de la densité (Ex : SPWL).
- L'approximation du gradient généralisé, dite GGA, a été développée de manière à prendre en compte la variation de la densité en exprimant les énergies d'échange et de corrélation en fonction de la densité mais également de son gradient.

Les méthodes GGA permettent d'obtenir une amélioration des résultats par rapport à une approche locale. Cependant, l'approche GGA n'est pas toujours suffisante pour une description correcte de diverses propriétés chimiques des composés. C'est pourquoi, de nouveaux types de fonctionnelles ont été développés, les plus utilisées étant les fonctionnelles hybrides, qui font intervenir une part d'échange exact Hartree-Fock.

Le choix d'une fonctionnelle dépend de sa performance en précision pour le système et des propriétés étudiées ainsi que du temps de calcul. Au cours de notre étude, la fonctionnelle utilisée est celle développée par Becke, Lee, Yang, et Parr (B3LYP, fonctionnelle hybride)⁹³, et qui est implantée dans Gaussian 03. Néanmoins d'autres types de fonctionnelles ont été testés.

III.3. Les bases d'orbitales atomiques

En DFT, la densité ρ est calculée à partir des orbitales atomiques dont la représentation mathématique, fait appel à une combinaison de fonctions gaussiennes, dite base. Gaussian offre un large choix d'ensembles de bases prédéfinies, et qui peuvent être classifiées par le nombre et les types de fonctions de base qu'elles contiennent.

Les orbitales de coeur internes, proches du noyau, sont représentées par une combinaison de fonctions gaussiennes peu flexible. Cependant, les orbitales de valence, plus éloignées du noyau, participent à la liaison chimique. Compte tenu de ce fait, il est courant de les représenter par plus d'une fonction de base, chacune d'entre elle pouvant être à son tour composée d'une combinaison linéaire fixée de fonctions gaussiennes primitives, permettant à la densité électronique d'ajuster son développement spatial de manière appropriée à l'environnement du système chimique étudié. Il s'agit alors de bases de valence double, triple ou quadruple zêta (ζ).

Le concept de polarisation est souvent difficile à introduire, et il concerne les orbitales ajoutées pour donner à la densité électronique un maximum de degré de liberté et de flexibilité. L'exemple le plus concret est celui de l'hydrogène. Effectivement, ce dernier ne possède qu'une orbitale 1s de symétrie sphérique n'ayant aucune direction privilégiée dans l'espace, alors l'addition d'orbitales p de polarisation⁹⁴ change la situation et oriente l'orbitale dans une direction.

Au cours de notre étude, nous avons utilisé des bases variées en fonction de la nature des atomes et de leur réactivité dans l'ensemble des étapes du cycle catalytique. Pour tous les atomes de carbone, d'oxygène et d'azote, à l'exception des carbones des quatre méthyles

⁹³ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648

⁹⁴ Les fonctions de polarisation sont notées par un astérisque *. Deux astérisques, **, indiquent que des fonctions de polarisation sont aussi ajoutées aux atomes légers (hydrogène et hélium).

portés par le ligand, nous avons utilisé la base d'orbitales D95V*, développée par Dunning⁹⁵, et qui est double zêta présentant des orbitales de polarisation de type d. Cette base présente des orbitales atomiques exprimées comme une combinaison linéaire de fonctions gaussiennes.

Les deux atomes d'hydrogènes, qui vont assurer l'addition oxydante, ont été traités par la même base double zêta D95V** avec des orbitales de polarisation de type p. Pour le reste des atomes d'hydrogène et de carbone (méthyle du ligand), on a choisi une base non polarisée D95V.

Pour les atomes de phosphores et de rhodium, des bases compatibles avec les pseudopotentiels utilisés ont été impliquées.

III.4. Les pseudopotentiels

Le traitement des systèmes ayant des atomes lourds est souvent assez fastidieux à cause du grand nombre de fonctions de base à prendre en compte. Dans la pratique, les électrons de cœur ont une influence assez faible sur les propriétés chimiques, et sont par ailleurs difficiles à traiter car les orbitales de cœur présentent de fortes oscillations près du noyau. Des efforts intenses ont été mis en œuvre pour améliorer l'exécution des méthodes disponibles de calcul. Une des approches les plus fructueuses dans cette optique est l'utilisation des méthodes de pseudopotentiels.⁹⁶

Dans cette approche, les orbitales de cœur ne sont plus décrites individuellement mais globalement, via l'utilisation d'un potentiel. Ce potentiel doit mimer les effets de l'interaction coulombienne et du principe de Pauli sur les niveaux de valence.

La méthode des pseudopotentiels repose sur l'hypothèse que les propriétés physiques et chimiques d'un système sont essentiellement gouvernées par les électrons de valence (les électrons les plus externes) tandis que les cœurs ioniques peuvent être considérés comme étant « gelés » dans leurs configurations atomiques. Elle consiste ainsi à ne traiter explicitement que les électrons de valence, qui se déplacent alors dans un potentiel externe effectif produit par ces cœurs ioniques inertes, appelé pseudopotentiel. Ce pseudopotentiel tente de reproduire l'interaction générée par le vrai potentiel sur les électrons de valence sans inclure explicitement dans le calcul les électrons de cœur.

En ne traitant explicitement que les électrons de valence on ne perd, en effet, pratiquement aucune information sur les propriétés physico-chimiques des molécules, mais on réduit de façon significative le volume des calculs à effectuer, surtout si le système étudié contient des atomes lourds.

Nous avons adopté pour les deux atomes de phosphore et rhodium, les pseudopotentiels de Hay & Wadt, connus sous le nom de LANL2.⁹⁷

⁹⁵ T. H. Dunning, P. J. Hay, *In Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer III, Vol. 3 (Plenum, New York), **1976**, 1-28

⁹⁶ (a) R. A. Friesner, *J. Chem. Phys.*, **1987**, 86, 3522. (b) L. Gagliardi, *Theor. Chem. Acc.*, **2006**, 116, 307.

⁹⁷ P. J. Hay, W. R. Wadt, *J. Chem. Phys.*, **1985**, 82, 299

IV. Optimisation de Géométrie

IV.1. Principe

L'utilisation de méthodes théoriques pour l'obtention de modèles qui puissent prédire et comprendre les structures, les propriétés et les interactions moléculaires est connue sous le nom de « Modélisation Moléculaire ». Celle-ci permet de fournir des informations qui ne sont pas disponibles par l'expérience et joue donc un rôle complémentaire à celui de la chimie expérimentale, comme la prédiction de la structure de l'état de transition pour une réaction donnée, ce qui est difficile, voire impossible, pour la chimie expérimentale. Pour identifier ces structures, on recherche les minima d'énergie potentielle, et ce à travers le calcul de la structure électronique correspondant à différentes positions des noyaux jusqu'à minimisation des forces internes et stabilisation de l'énergie.

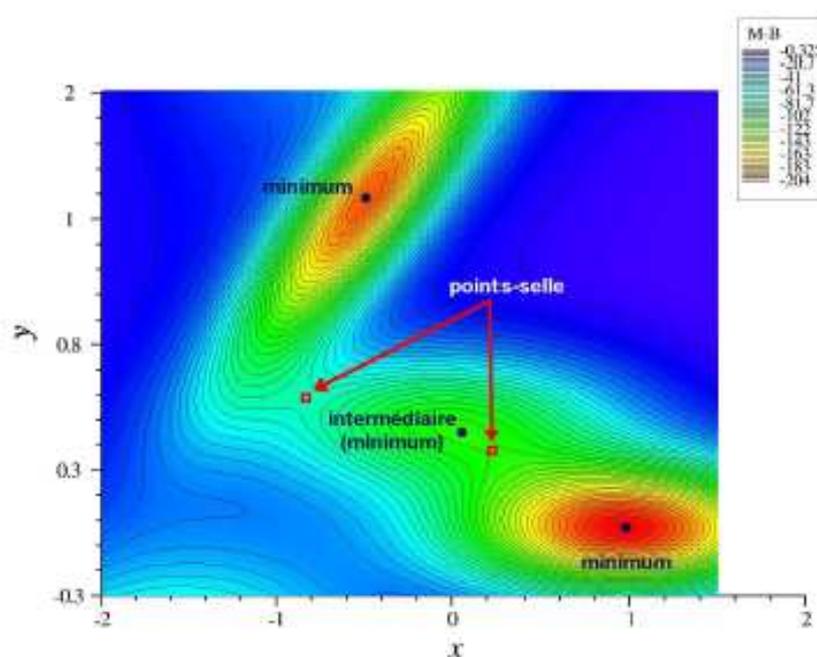


Figure 37 : Topologie d'une surface d'énergie potentielle ; identification des minima et des états de transition (point-selle)⁹⁸

La compréhension de la réactivité chimique passe par la détermination des chemins réactionnels possibles, correspondant aux différents intermédiaires et aux états de transition (point-selle), ce qui permettra ainsi d'en déduire leur stabilité relative et les barrières d'énergie de chaque processus, afin de trouver le mécanisme le plus favorable que ce soit cinétiquement ou thermodynamiquement.

⁹⁸ K. Müller, L.D. Brown, *Theoret. Chim. Acta* 53, 1979.

IV.2. Méthodes de calcul

IV.2.1 Méthodes employés et critères de convergence

Les déplacements des atomes au cours de l'optimisation géométrique sont effectués de telle sorte que les forces diminuent dans un processus itératif. Cette optimisation est effectuée pour diverses conformations, afin de trouver le minimum global qui correspond à l'énergie la plus basse.

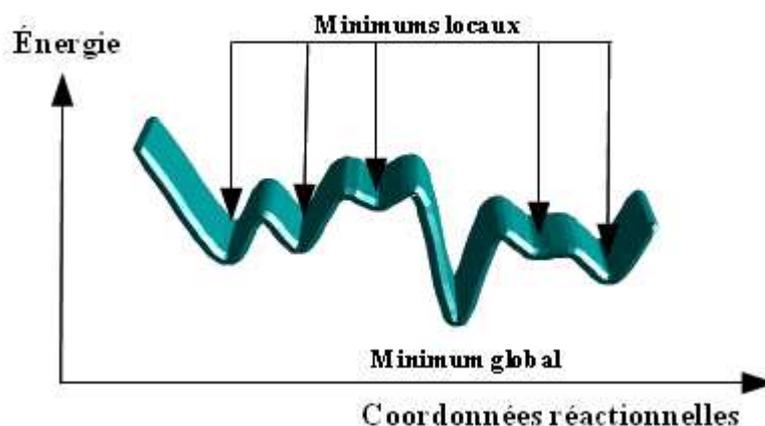


Figure 38 : Profil de l'énergie potentielle en fonction de diverses conformations pour une même structure moléculaire

Les intermédiaires présentés au niveau du chapitre suivant sont des minimums globaux, obtenus par optimisation géométrique de tous les isomères possibles, et prouvés aussi par une matrice hessienne positive, autrement dit, caractérisés par un ensemble de fréquences de vibration positives.

La détermination des états de transition implique une connaissance de la structure optimale des point de départ (Réactif) et d'arrivés (Produit), ce qui permet d'effectuer une interpolation entre ces deux points de façon automatique grâce à des algorithmes développés pour cette fin (méthode synchronous suivie d'une méthode quasi-Newton (QST))⁹⁹.

Dans le but de localiser nos différents états de transition, nous avons fait appel à cette méthode, en utilisant les deux options possibles QST2¹⁰⁰ et QST3¹⁰¹.

Dans certains cas, nous avons été amenés à vérifier la structure des états de transition en utilisant la méthode IRC (Intrinsic Reaction Coordinate)¹⁰², qui permet de suivre le chemin

⁹⁹ C. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17,49

¹⁰⁰ QST2: cette option exige uniquement la structure du réactif et du produit comme entrée, les atomes des deux structures doivent être spécifiés dans le même ordre.

¹⁰¹ QST3: cette option exige en plus de la structure du réactif et du produit comme entrée, une structure initiale très proche de celle de l'état de transition en question.

¹⁰² K. Fukui, "The path of chemical-reactions - The IRC approach," *Acc. Chem. Res.*, **1981**, 14, 363-68

réactionnel à partir d'un état de transition vers un minimum selon le sens qu'on fixe (Voir Figure 39).

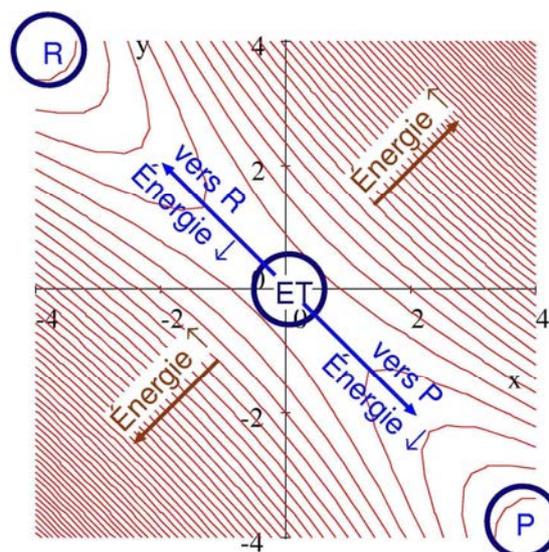


Figure 39 : Vérification de l'état de transition en utilisant l'IRC¹⁰³

L'analyse des fréquences vibrationnelles des états de transition montre bien l'existence d'une et une seule valeur propre négative, dont la valeur dépend de la barrière énergétique à franchir.

IV.2.2 Détermination du chemin réactionnel

Tous les intermédiaires réactionnels et états de transition sont optimisés en utilisant la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT. Les calculs sont assurés par Gaussian 03¹⁰⁴, qui est un logiciel de chimie numérique très populaire et largement utilisé.

L'optimisation de géométrie étant un processus itératif, on doit définir un certain nombre de critères de convergence pour l'arrêter, liées essentiellement à :

Force maximale inférieure à $4,5 \cdot 10^{-4}$ u.a.

Moyenne des normes des forces inférieure à $3,0 \cdot 10^{-4}$ u.a.

Maximum du dernier déplacement inférieur à $1,8 \cdot 10^{-3}$ u.a.

Moyenne des normes des derniers déplacements inférieure à $1,2 \cdot 10^{-3}$ u.a.

Gaussian03 permet de calculer analytiquement le hessien et donc de vérifier la nature de la géométrie optimisée obtenue.

¹⁰³ C. Gonzalez and H. B. Schlegel *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 2154

¹⁰⁴ (a) W. J. Hehre, W. A. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, and J. A. Pople, Gaussian 70, Quantum Chemistry Program Exchange, Program No. 237, **1970** (b) *Computational Chemistry*, David Young, Wiley-Interscience, **2001**. Appendix A. A.2.4 pg 336, Gaussian

IV.3. Effet du solvant

La catalyse homogène a lieu habituellement en solution, et la nature du solvant peut sérieusement affecter les calculs. Il y a deux approches principales au niveau de l'introduction des effets du solvant : modèles de solvation implicites et explicites.¹⁰⁵

- Les modèles de solvation implicites considèrent le corps dissous à l'intérieur d'une cavité dans un continuum polarisable, et les interactions soluté-solvant sont décrites comme des interactions électrostatiques. Le modèle de continuum le plus populaire est probablement le modèle de continuum polarisable (PCM).¹⁰⁶

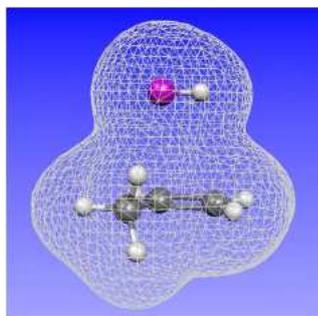


Figure 40 : Modèles PCM : Cavité définie à partir de sphères de Van der Waals centrées de chaque atome¹⁰⁷

L'énergie de solvation s'écrit sous cette forme :

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{vdw} + \Delta G_{cav}$$

Avec :

ΔG_{elec} : interaction électrostatique entre soluté et solvant

ΔG_{vdw} : interaction de van der Waals

ΔG_{cav} : énergie nécessaire pour créer la cavité dans le solvant

- Les modèles de solvation explicites sont formellement plus simples, parce qu'ils consistent en une présentation des molécules du solvant ainsi que du soluté. Le problème est qu'en raison de la taille du système, il est nécessaire d'employer en même temps QM/MM et DM, et ces méthodes ne sont pas encore complètement adaptés, malgré le progrès significatif réalisés.¹⁰⁸

¹⁰⁵ *Solvent Effects and Chemical Reactivity*, O. Tapia, J. Bertran, Eds., Kluwer : Dordrecht, **1996**.

¹⁰⁶ J. Tomasi, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2027.

¹⁰⁷ *Polarizable Continuum Model* ; S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.*, **1981**, 55, 117;

¹⁰⁸ J. L. Gao, D. G. Truhlar, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2002**, 53, 467.

Au niveau de ce travail, la méthode de solvation implicite, dite PCM a été utilisée, le soluté est placé dans une cavité au sein du solvant, décrit comme un milieu homogène polarisable, et caractérisé par une constante diélectrique (dans notre cas c'est le méthanol, $\epsilon=32,63$ D). La cavité est définie par les rayons de van der Waals.

Les calculs intégrant l'effet de solvant ont été réalisés à l'aide de Gaussian 09, puisqu'il procure des dispositifs plus performants en termes de qualité et de rapidité.

IV.4. Détermination des grandeurs thermodynamiques

Le calcul analytique des fréquences dans l'approximation harmonique via Gaussian 03 permet d'aboutir aux données thermodynamiques de la molécule optimisée. En effet, les fréquences et les moments d'inertie donnent accès aux fonctions de partition du système et donc à l'énergie interne U et à la capacité calorifique à volume constant C_V et à l'entropie S . De là sont dérivées l'enthalpie et l'enthalpie libre du système à une température donnée.

La vitesse de réaction est la moyenne macroscopique du nombre de molécules microscopiques qui passent du réactif au produit dans l'hypersurface de potentiel. Une évaluation de cette vitesse peut être obtenue à partir de l'énergie du point le plus élevé, l'état de transition, dans le chemin réactionnel.

Afin de se rapprocher au mieux des conditions réactionnelles et avoir une comparaison plus significative avec les résultats expérimentaux, les calculs de vibrations peuvent être effectués en prenant en considération la température, l'effet du solvant, et la pression du milieu.

Les données thermodynamiques obtenues par le calcul Gaussian 03 ($G = H - TS$) permettent de déterminer la constante de vitesse :

$$k = e \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right) \exp\left(-\frac{E_{act}}{RT}\right) c_0^{-1}$$

$$E_{act} = \Delta^\ddagger H^\circ + RT$$

Avec :

k_B : constante de Boltzman, $1,80662 \cdot 10^{-23}$ J.K⁻¹

h : constante de Planck, $6,626176 \cdot 10^{-34}$ J.s

R : constante des gaz parfaits, $8,314$ J.mol⁻¹.K⁻¹

T : température, K

c° : concentration (prise égale à 1)

k : constante de vitesse (s⁻¹)

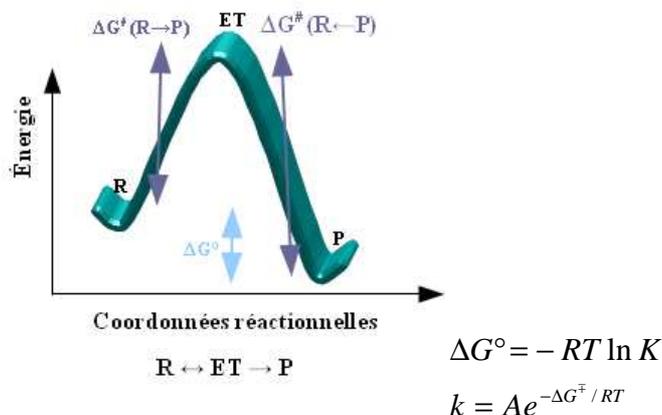
e : 2,71828183

E_{act} : énergie d'activation

$\Delta^\ddagger H^\circ$: enthalpie d'activation (kJ.mol⁻¹)

$\Delta^\ddagger S^\circ$: entropie d'activation (kJ.mol⁻¹.K⁻¹)

Dans notre système, on considère une énergie apparente correspondant à la barrière énergétique la plus élevée, et elle est évaluée par la différence d'énergie entre l'état de transition et le réactif (minimum).



V. Conclusion

L'ensemble des calculs a été réalisé avec Gaussian 03 en utilisant la fonctionnelle hybride B3LYP, les pseudopotentiels LANL2, et la base D95V avec ou non des orbitales de polarisation selon les atomes. Cependant, pour vérifier l'effet des paramètres de calcul sur l'exactitude des résultats en termes de proximité avec les données expérimentales, nous avons utilisé d'autres méthodes de calcul (Oniom, MP2, d'autres types de fonctionnelles PBE, PW91, BHandH..., et même un pseudopotentiel différent SDD).

Nous avons eu recours, également à la nouvelle version Gaussian 09 pour introduire l'effet du solvant, en utilisant le modèle de continuum polarisable (PCM).

Partie

3

Étude Théorique

Chapitre II : Modélisation théorique des systèmes catalytiques choisis

I. Introduction

L'étude théorique présente a un objectif ambitieux puisqu'il s'agit d'étudier les chemins réactionnels des différentes voies isomériques pour deux systèmes catalytiques présélectionnés (MAA/(R,R)-Me-BPE et E-emap/(R,R)-Me-BPE), déduire les paramètres cinétiques de ou des étapes limitantes, et de comparer les résultats obtenus avec ceux dictés par l'expérience.

Au niveau de cette partie, nous allons présenter les choix qui ont été faits pour la modélisation de chaque système, en utilisant comme référence les travaux publiés par Landis *et al.* Nous exposerons ensuite les résultats de l'étude théorique de chaque système.

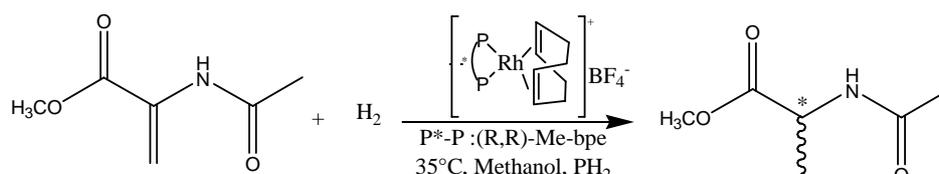
II. Choix du système catalytique

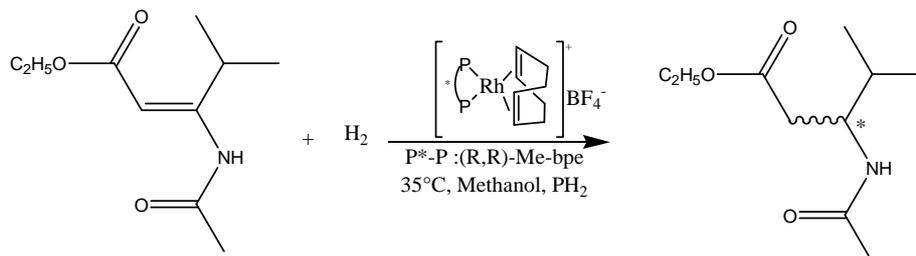
Généralement en catalyse homogène, la taille des systèmes est très importante (> 30 atomes), ce qui amène à l'utilisation de systèmes modèles, où les substituants les plus encombrants sont remplacés par des atomes d'hydrogène. Cependant, les calculs de ces systèmes modèles sont habituellement indicatifs de la nature et des barrières d'énergie des étapes impliquées dans un cycle catalytique, mais ils ne peuvent souvent pas fournir des informations sur les caractéristiques les plus intéressantes, à savoir l'énantiosélectivité et la régiosélectivité.

Ayant comme objectif de comprendre la relation entre structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène pour un même système catalytique ($[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-Me-BPE}] \text{BF}_4^-$), dont l'énantiosélectivité varie différemment avec la pression de l'hydrogène selon la nature du substrat mis en œuvre, et de résoudre ainsi une question de base sur l'origine de l'énantiosélectivité en hydrogénation asymétrique, nous avons choisi d'étudier le système au complet sans avoir recours à des modèles, afin d'avoir une meilleure interprétation des résultats.

Les deux systèmes qui feront l'objet de l'étude théorique sont schématisés ci-dessous, les substrats en question sont des enamides de type acytamido-acrylate :

1/- M-Acrylate (MAA) :



2/- E-emap :

Vu la difficulté de modéliser le mécanisme réactionnel complètement, nous nous sommes limités uniquement à certaines étapes jugées importantes au niveau de l'énantiosélectivité et de l'exploitation des résultats expérimentaux.

III. Choix des voies isomériques et des étapes à modéliser

La compréhension de l'origine de l'énantiosélectivité nécessite essentiellement l'identification du chemin réactionnel, ainsi que la nature de l'étape-énantiodéterminante fixant la chiralité du produit, et qui demeure jusqu'à maintenant peu claire.¹⁰⁹ Également, plusieurs études cinétiques et spectroscopiques ont prouvé que l'étape limitante est celle énantiodéterminante. En accord avec ces données, trois chemins mécanistiques sont proposés au niveau de la littérature :

- 1- Addition oxydante de H₂ sur le complexe, ligand-Rh-alcène, conduisant à l'intermédiaire dihydrure. Ce serait l'étape énantiodéterminante et limitante.
- 2- Addition directe de H₂ pour former l'alkyle hydrure.
- 3- Addition réversible de H₂, suivi par une étape limitante d'insertion de l'alcène au niveau de la liaison Rh-H pour former l'alkyle hydride.

Le deuxième mécanisme qui se traduit par une addition concertée de H₂, ne présente aucune évidence. De plus, les études effectuées sur ce genre de mécanisme prouvent bien l'existence de l'intermédiaire dihydrure.

En se basant sur ces données bibliographiques, l'étape clé pour comprendre tous les concepts liés au mécanisme d'hydrogénation asymétrique est celle d'addition oxydante de l'hydrogène moléculaire au diastéréoisomère (ligand-Rh-alcène)¹¹⁰, ce qui justifie notre choix de modéliser cette étape pour les systèmes en question.

Cependant, l'addition de l'hydrogène moléculaire fait intervenir quatre voies isomériques selon la face d'addition et d'orientation de H₂ par rapport au complexe-enamide.¹¹¹ La **Figure 41** expose les quatre voies isomériques possibles d'addition de l'hydrogène moléculaire.

¹⁰⁹ (a) T. W. Brauch, C. R. Landis, *Inorg. Chim. Acta.* **1993**, 270, 285-297 (b) J. S. Giovannetti, C. M. Kelly, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4040-4057

¹¹⁰ Des diastéréoisomères sont des stéréoisomères, qui ont le même enchaînement d'atomes, mais qui ne sont ni superposables, ni image l'une de l'autre dans un miroir.

¹¹¹ (a) Brown, P. L. Evans, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4905-4916 (b) P.L. Borgdan, J. J. Irwin, B. Bosnich, *Organometallics* **1989**, 8, 1450-1453

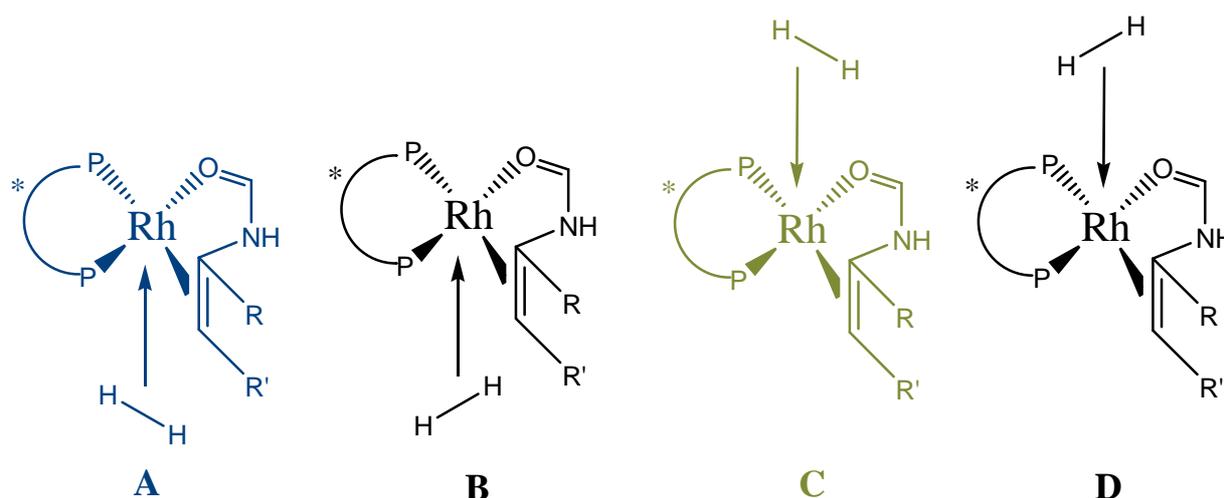


Figure 41 : Voies isomériques d'addition de l'hydrogène

L'addition de l'hydrogène moléculaire aux diastéréoisomères, complexes plan carré, conduit à la formation d'une bipyramide trigonale, dans lequel l'oxygène de la fonction amide est en position axiale, tandis que la double liaison C=C occupe une position équatoriale, et ce pour toutes les structures.

Pour les voies B/D¹¹², l'approche de H₂ se fait selon l'axe P-Rh-O, ce qui le place en position axiale de la bipyramide trigonale, alors qu'au niveau de A et C, c'est plutôt le long de l'axe P-Rh-C et le H₂ sera localisé en position équatoriale. Des études effectuées par Hoffmann¹¹³ et Crabtree¹¹⁴ ont prouvé que dans les complexes bipyramides trigonaux d⁸ les ligands σ -donneurs préfèrent être axiaux tandis que les ligands π -accepteurs préfèrent être équatoriaux. De même, les calculs Hartree-Fock réalisées par Morokuma *et al.*¹¹⁵ ont montré une préférence forte pour que l'éthylène soit équatorial dans Rh(H)(C₂H₄)(CO)₂(PH₃). Landis aussi suit ces lignes de raisonnement au niveau de son étude concernant [Rh-(R,R)-MeDuPHOS]. Ces constatations sont à l'origine de l'instabilité thermodynamique¹¹⁶ des complexes moléculaires d'hydrogène D/B relativement aux autres isomères, et par la suite de grandes barrières cinétiques difficiles à franchir¹¹⁷ ont été observées pour la formation des MOLH₂ B/D dans les études précédentes.

En raison de cette grande pénalité énergétique, et par souci de simplifier l'exploration du chemin réactionnel qui devient plus compliqué par la présence de multiples voies isomériques, les deux voies B et D ont été écartées.

L'étude mécanistique de l'hydrogénation asymétrique peut être schématisée sur la Figure 42, et correspond à une succession d'étapes élémentaires. La plus grande divergence entre le mécanisme, présenté ci-dessous, et celui donnée par Halpern est la présence d'intermédiaires de

¹¹² Nous gardons la même notation que Landis.

¹¹³ A. R. Rossi, R. Hoffmann, *Inorg. Chem.* **1975**, 14, 365-374

¹¹⁴ M. J. Burk, M. P. McGrath, R. Wheeler, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3773

¹¹⁵ N. Koga, S. Q. Jin, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3417-3425

¹¹⁶ L'instabilité thermodynamique de ces complexes est dû essentiellement à la réorganisation nucléaire et électronique qu'exige le H₂ quand il est placé en trans de l'oxygène de l'amide.

¹¹⁷ (a) C. R. Landis, P. Hilfenhaus, S. Feldgus, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8741-8754 (b) S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714-12727 (c) P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 839-847

complexes moléculaires d'hydrogène, penta-coordonné stables, qui sont souvent vus avec d'autres cycles catalytiques¹¹⁸ et dont l'existence a été prouvée par des études théoriques précédentes.¹¹⁹

Au complexe solvaté, le substrat vient se coordonner pour former les deux diastéréoisomères plan carré (SQPL). Au niveau de notre travail, nous avons considéré comme point de départ du chemin réactionnel les deux structures de géométrie plane carrée. Cependant quelques tentatives de modélisation de l'étape de coordination du substrat ont été réalisées mais sans trop aller dans les détails étant donné la complexité du système suite à l'intervention du méthanol.

L'addition de l'hydrogène procède par un complexe hydrogène stable penta-coordonné (MOLH), suivi de l'addition oxydante pour former une espèce dihydure (DIHY). Le premier transfert d'hydure sur le substrat forme les espèces alkyl-hydure (ALHY). Cette première addition d'hydure se produit sur l'un des carbones de l'alcène selon le sens d'addition de H₂. Un deuxième transfert d'hydure suit, produisant le produit désiré et régénérant le catalyseur après dissociation.

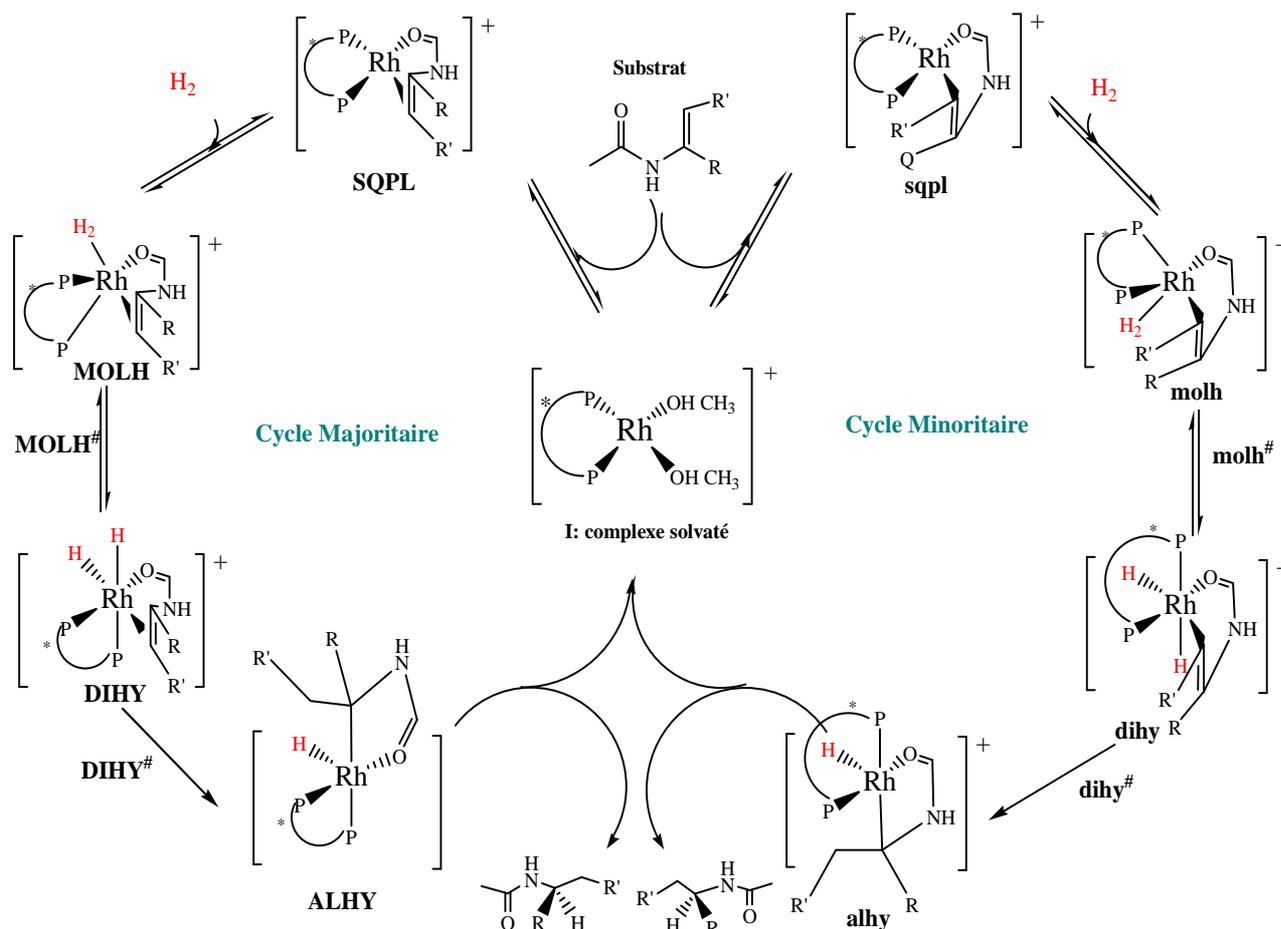


Figure 42 : Mécanisme détaillé de l'hydrogénation asymétrique

¹¹⁸ M. A. Esteruelas, L. A. Oro, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 577-588

¹¹⁹ D. Daniel, N. Koga, J. Han, X. Y. Fu, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 110, 3773

Tout au long du manuscrit, on gardera la même nomenclature donnée par Landis et Halpern¹²⁰ pour les deux cycles Majoritaire (caractères majuscules) et Minoritaire (caractères minuscules), correspondant à la stabilité de chacun des deux diastéréoisomères.

IV. Modélisation du M-Acrylate : Identification du chemin réactionnel et réactivité

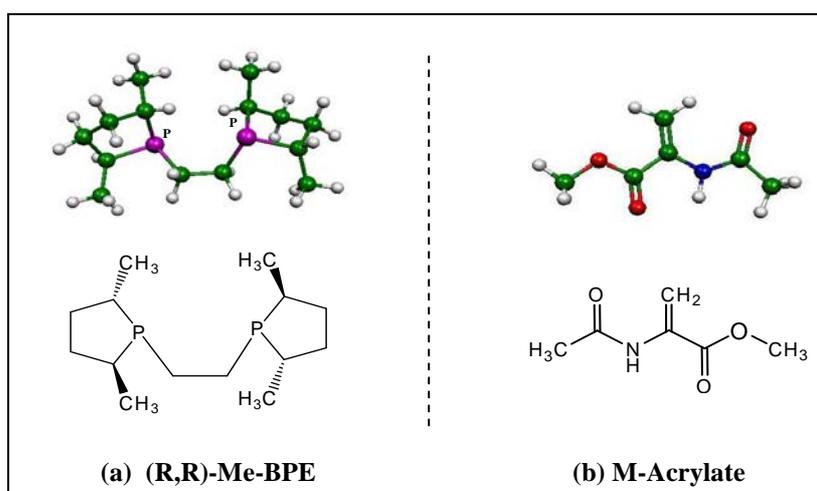
Le M-acrylate fera l'objet de la première modélisation, le détail des méthodes de calcul a été développé au niveau du chapitre précédent. Cette partie sera consacrée au début à l'identification des chemins réactionnels, y compris tous les intermédiaires et états de transition intervenants, puis à l'exploitation thermodynamique et cinétique du chemin le plus approprié afin de mieux comprendre la réactivité de ce système, et de déterminer l'origine de l'énantiosélectivité.

IV.1. Formation des diastéréoisomères

1- Optimisation géométrique des structures de départ

Dans le milieu réactionnel, le centre métallique se coordonne au ligand diphosphine chiral ainsi qu'à deux molécules de solvant, pour donner lieu au complexe solvaté, que nous avons noté préalablement I (voir **Figure 42**). En présence du substrat, les deux molécules de solvant sont libérées pour laisser la place au substrat, ainsi on aura la formation des deux complexes diastéréoisomères selon la face de coordination. La structure du ligand (a), du substrat (b), et du complexe solvaté¹²¹ ont été optimisées en prenant en considération tous les conformères possibles afin de trouver celui le plus stable énergétiquement.

Les conformations optimisées présentant les énergies les plus basses sont présentées ci-dessous :



¹²⁰ C. Landis, J. Halpern, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 1746-1754

¹²¹ Voir les différentes structures optimisées en annexe.

Le ligand présente deux conformations possibles soit en cis, soit en trans. Bien que celle en trans soit plus stable en raison de l'encombrement stérique, c'est plutôt la cis qui sera adoptée lors de la coordination avec le centre métallique.

La coordination entre le substrat et le métal se fait à travers la double liaison C=C d'un côté et l'oxygène de la fonction amide de l'autre côté. L'étude des orbitales frontières présentée un peu plus loin décrit amplement ce processus de coordination.

2- Etudes des orbitales frontières

L'étude des orbitales frontières permet de comprendre la réactivité des structures de départ. Au niveau du ligand et du substrat, nous avons calculé les orbitales moléculaires les plus hautes occupées HOMO, HOMO-1, et la plus basse vacante LUMO, pour comprendre le mode de coordination avec le rhodium.

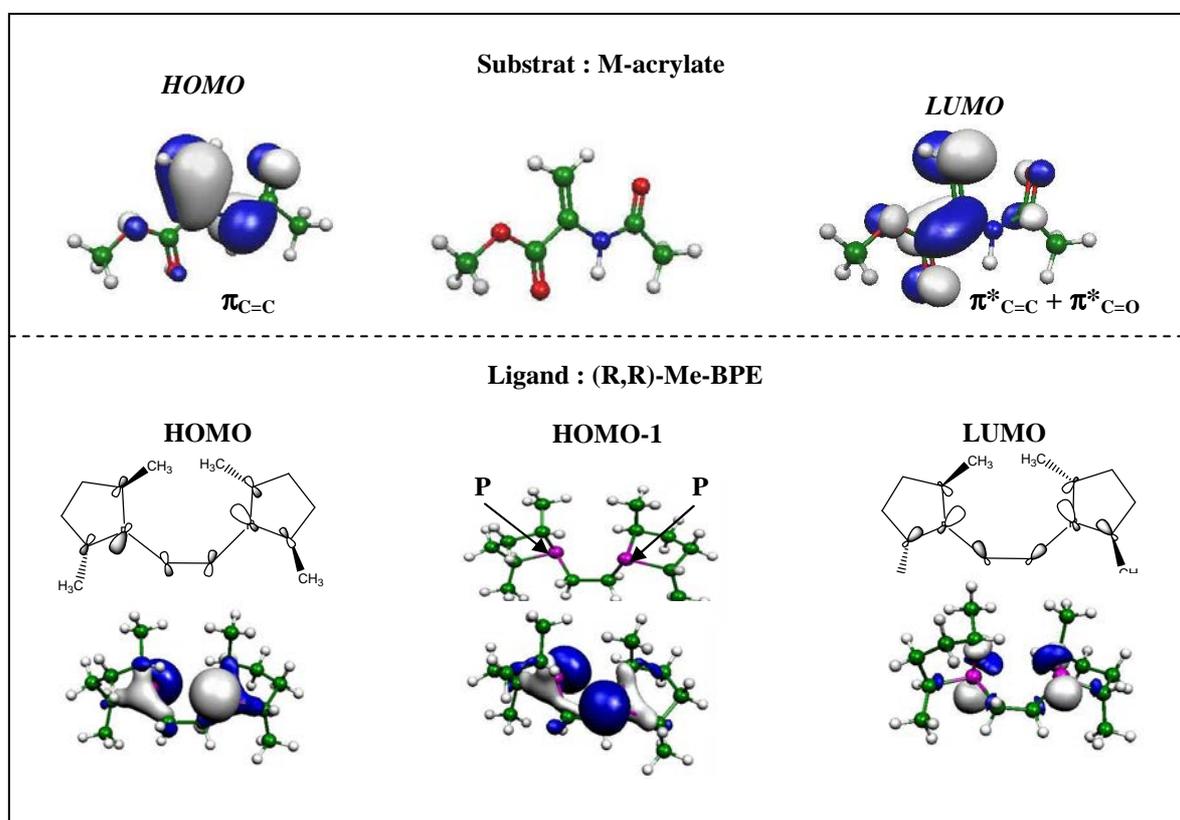


Figure 43 : Représentation des orbitales frontières du ligand et du substrat

La HOMO du ligand possède des coefficients importants sur les phosphores, en opposition de phase, alors que la HOMO-1 possède aussi des coefficients importants sur les phosphores mais en phase. Lors de la formation du complexe, ces deux orbitales se combinent pour donner deux orbitales ayant chacun un lobe sur un seul phosphore.

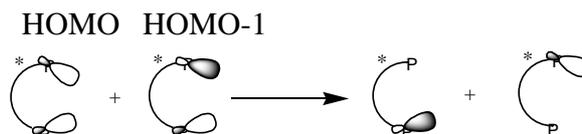


Figure 44 : Combinaison des HOMO et HOMO-1 lors de la formation du complexe

Pour les diastéréoisomères présentant une structure plan carré ML_4 , le cas classique de représentation des orbitales est donné par la figure suivante :

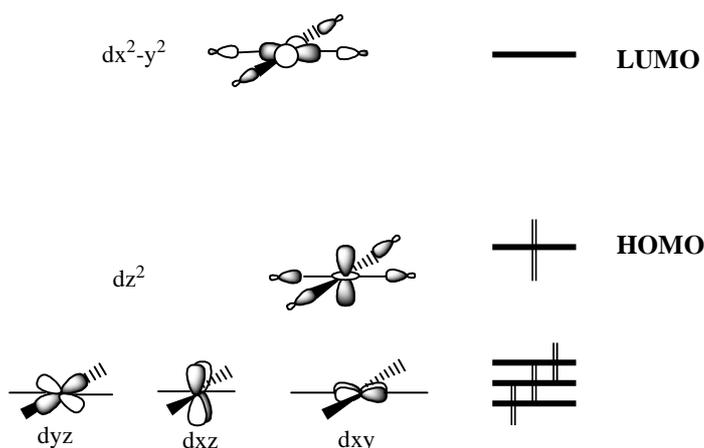


Figure 45 : Représentation des orbitales frontières d'un complexe ML_4

En faisant le lien avec notre cas pratique, on observe que pour la HOMO, on a une interaction liante avec l'anti-liante π^* du substrat d'un côté et avec l'oxygène et le phosphore de l'autre côté, alors que la LUMO est formée à partir de la combinaison de plusieurs orbitales atomiques hybrides ($dx^2-y^2 + dxy$), et cela est dû à une torsion géométrique.

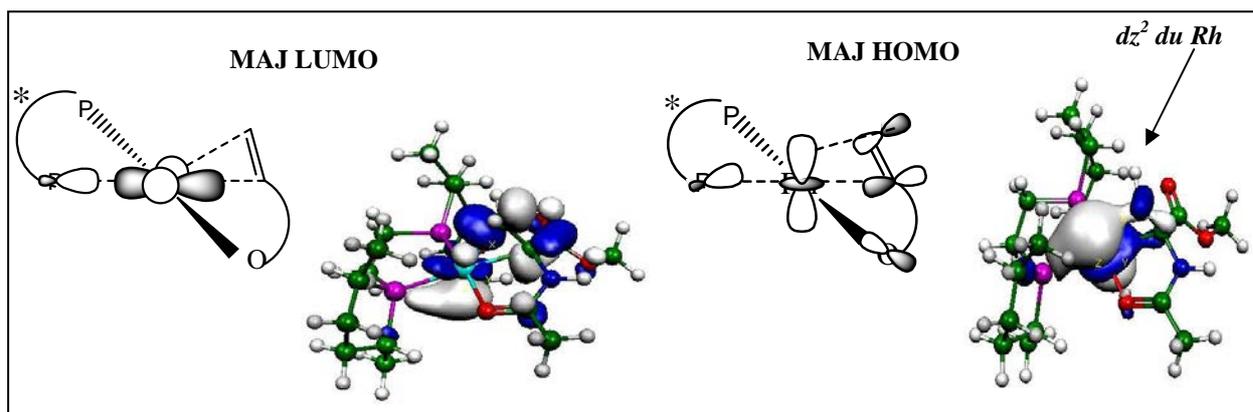


Figure 46 : Représentation des orbitales frontières du complexe MAJ

3- Structures des diastéréoisomères

Deux diastéréoisomères sont susceptibles de se former selon le mode de coordination du substrat, par rapport au plan Rh-diphosphine, la structure de ces diastéréoisomères est représentée sur la

Figure 47.

La différence de structure entre ces deux diastéréoisomères réside essentiellement au niveau de la position du C_β par rapport au plan **Rh-P-P**. En effet, dans le cas du diastéréoisomère MAJ, C_β est en dessus du plan ($C_\beta / \text{Rh-P-P} : 28,24^\circ$) alors que pour le diastéréoisomère MIN, il est en dessous ($C_\beta / \text{Rh-P-P} : 28,8^\circ$). C_α reste dans les deux cas très proche du plan considéré (MIN : $C_\alpha / \text{Rh-P-P} : 6,55^\circ$; MAJ $C_\alpha / \text{Rh-P-P} : 5,4$). Clairement, il y a une préférence électronique intrinsèque qui maintient le C_α dans le plan **Rh-P-P**, et qui peut être lié à la nature des substituants sur ce carbone. Ce point sera mieux détaillé dans la suite du travail.

Également, on constate d'autres éléments de différenciation entre ces deux diastéréoisomères, la liaison **Rh-C α** est plus longue au niveau du minoritaire, 2,27 Å contre 2,25 Å dans le majoritaire, alors que la liaison **Rh-C β** est plus courte par rapport au majoritaire (2,147 Å en MIN et 2,157 Å en MAJ). De plus l'angle **Rh-C α -C β** est légèrement plus important au niveau du MAJ puisque la liaison **C α -C β** est plus grande. La distance **Rh-P** en trans C est plus longue que celle du **Rh-P** en trans O, cela est expliqué par l'effet trans de ce genre de ligand.

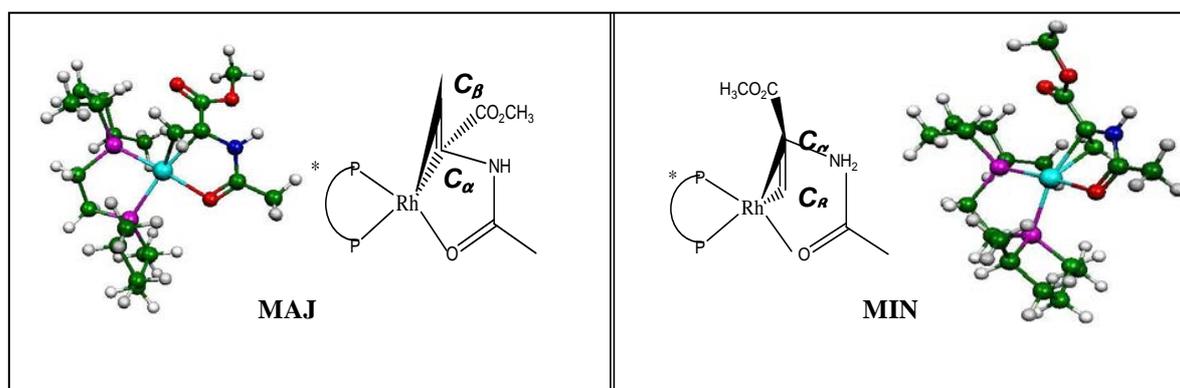


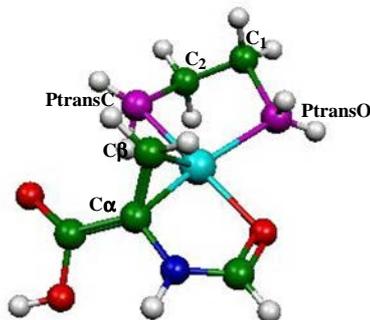
Figure 47 : Structures optimisées des deux diastéréoisomères¹²²

La structure de ce type de diastéréoisomères a été identifiée par rayons-X, avec différents types de diphosphine.¹²³ Afin de nous assurer d'une bonne cohérence, nous avons comparé nos structures optimisées avec d'autres résultats expérimentaux et théoriques. Les angles et les distances les plus significatifs sont donnés cidessous :

¹²² Les coordonnées cartésiennes des deux diastéroisomères sont données au niveau de l'annexe.

¹²³ (a) A. S. Chan and *al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954 (b) B. McCulloch and *al*, *Organometallics* **1990**, 9, 1392-1395 (c) A. S. Chan and *al*, *J. Inorg. Chim. Acta* **1979**, 37, L477

Tableau 17 : Comparaison des structures des diastéréoisomères calculées avec celles existantes en bibliographie (voir sur le modèle suivant la notation des atomes)



Structure	Maj ^A	Min ^A	Maj ^L	Min ^L	X _{Maj} ¹	X _{BIP} ²	X _{Maj} ³	X _{Maj} ⁴	X _{Maj} ⁵	
Réf.					¹²⁴	¹²⁵	¹²⁶	¹²⁷	¹²⁸	¹²⁹
Distance (Å)										
Rh-Cα	2,254	2,276	2,176	2,147	-	-	1,995	2,195	2,171	
Rh-Cβ	2,156	2,147	2,097	2,200	-	-	2,049	2,246	2,197	
Rh-O	2,175	2,175	2,146	2,147	-	-	2,108	2,113	2,128	
Rh-PtransO	2,299	2,315	2,348	2,369	2,258	2,298	2,239	2,228	2,232	
Rh-PtransC	2,339	2,337	2,392	2,413	2,276	2,3	2,272	2,271	2,289	
Cα-Cβ	1,429	1,428	1,453	1,426	-	-	1,227	1,382	-	
Angle (°)										
O-Rh-C α	76,9	76,3	78,4	79,1	-	-	77,8	77,8	78	
C α-Rh-Pcis	107,47	108,27	104	107,2	-	-	107,5	109,6	109	
C α-Rh-Cβ	37,74	37,52	37,7	38,3	-	-	-	36,2	36,9	
P-Rh-P	84,6	84,653	84,9	84,5	83,25	83,527	83,1	83	83,1	
O-Rh-Pcis	91,74	92,07	94,6	88,9	-	-	92,6	88,9	89,8	
Rh-PtransO-C₁	108,44	106,268	109	107,8	108,9	108,95	-	110,6	-	
Rh-PtransC-C₂	109,32	109,198	109,5	108,1	110,3	108,3	-	110,4	-	

(A) Nos géométries optimisées ; (1) [(COD)Rh((R,R)-Me-BPE)](BF₄) ; (2) une analyse rayons-X que nous avons effectué et qui donne la structure du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) ; (3) [Rh((R,R)-DIPAMP) (Z)- β -propyl- α -acetamidoacrylate)](BF₄) ; (4) [Rh(DIPHOS)(methyl (Z)- α -acetamidocinnamate)](BF₄) ; (5) [Rh((S,S)-CHIRAPHOS)(ethyl (Z)- α -acetamidocinnamate)](ClO₄) ; (L) Résultats théoriques de Landis pour le [Rh((R,R)-Me-DuPHOS) substrat modèle] optimisé en utilisant la méthode Oniom (B3LYP/LABL2DZ :HF/LANL2MB :UFF).

¹²⁴ S. Fledgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714

¹²⁵ M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. A. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138.

¹²⁶ Voir Figure 87 : Diffractogramme du Rh (bis (R,R)-Me-BPE)

¹²⁷ B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392 –1395

¹²⁸ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *Inorganica Chimia. Acta.* **1979**, 37, L477-L479

¹²⁹ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954

La comparaison de nos structures optimisées avec celles qui existent en bibliographie, montre un accord raisonnable au niveau de la majorité des angles et distances. Le seul point de différence qui nous interpelle concerne la distance Rh avec les deux carbones de l'oléfine. La liaison $Rh-C_\alpha$ dans notre cas est toujours la plus allongée indépendamment de la nature du diastéréoisomère. Cette différence pouvant être liée aux paramètres de calcul utilisés, pour y remédier, nous proposons plus loin d'étudier l'impact de ces paramètres (choix de la base, de la fonctionnelle, et du pseudo-potentiel) sur la description géométrique de la molécule.

Suite à la flexibilité de la molécule du ligand due à la présence de la chaîne linéaire carbonée entre les deux phosphines, nous nous sommes aperçus que chacun des deux diastéréoisomères possède un deuxième conformère. Ils se distinguent uniquement par l'angle dièdre au niveau du cycle PCCP¹³⁰, alors que tout le reste des angles et distances est quasiment identique (voir structures et valeurs des angles dièdres sur la Figure 48).

Tout au long du manuscrit, nous avons adopté la notation PCCP1 pour les premières structures des diastéréoisomères présentés ci-dessus, alors que les deuxièmes structures seront désignées par PCCP2.

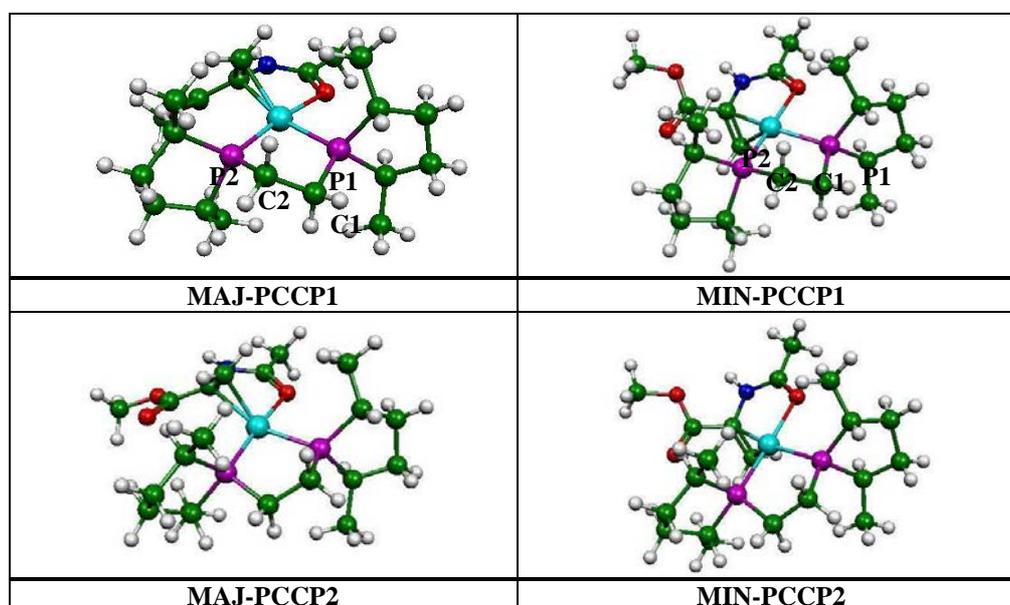


Figure 48: Structure des deux conformères de diastéréoisomères PCCP1 et PCCP2

$$P_1C_1C_2P_2 : MAJ-PCCP1 = 48,2^\circ ; MIN-PCCP1 = 52,2^\circ ; MAJ-PCCP2 = (-42,7^\circ) ; MIN-PCCP2 = (-38,4^\circ)$$

En termes d'énergie, nous notons à partir des valeurs données dans le tableau ci-dessous que bien que le MAJ_{PCCP1} soit plus stable que le MAJ_{PCCP2}, le MIN_{PCCP1} est légèrement moins stable que celui du PCCP2. La différence d'énergie entre les deux diastéréoisomères MAJ_{PCCP1} et MIN_{PCCP1} est égale à 10,97 kJ.mol⁻¹, alors que pour les deux autres diastéréoisomères, elle correspond à 8,34 kJ.mol⁻¹.

¹³⁰ Le cycle PCCP (1ou 2) représente la chaîne carbonée qui relie les deux atomes de phosphores au niveau du ligand.

Tableau 18 : Énergies électroniques ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) pour les deux diastéréoisomères (MAJ et MIN) correspondant à chaque conformère, relatives au MAJ PCCP1

Diastéréoisomère	Énergie relative ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
PCCP1	
MAJ	0
MIN	10,97
PCCP2	
MAJ	1,97
MIN	10,31

Indépendamment du type du conformère considéré (PCCP1 ou PCCP2), la coordination du substrat au complexe métallique est toujours la même. La structure de chaque diastéréoisomère permet de prévoir l'énantiomère susceptible d'être formé par hydrogénation en ayant recours à la représentation de Cram¹³¹ :

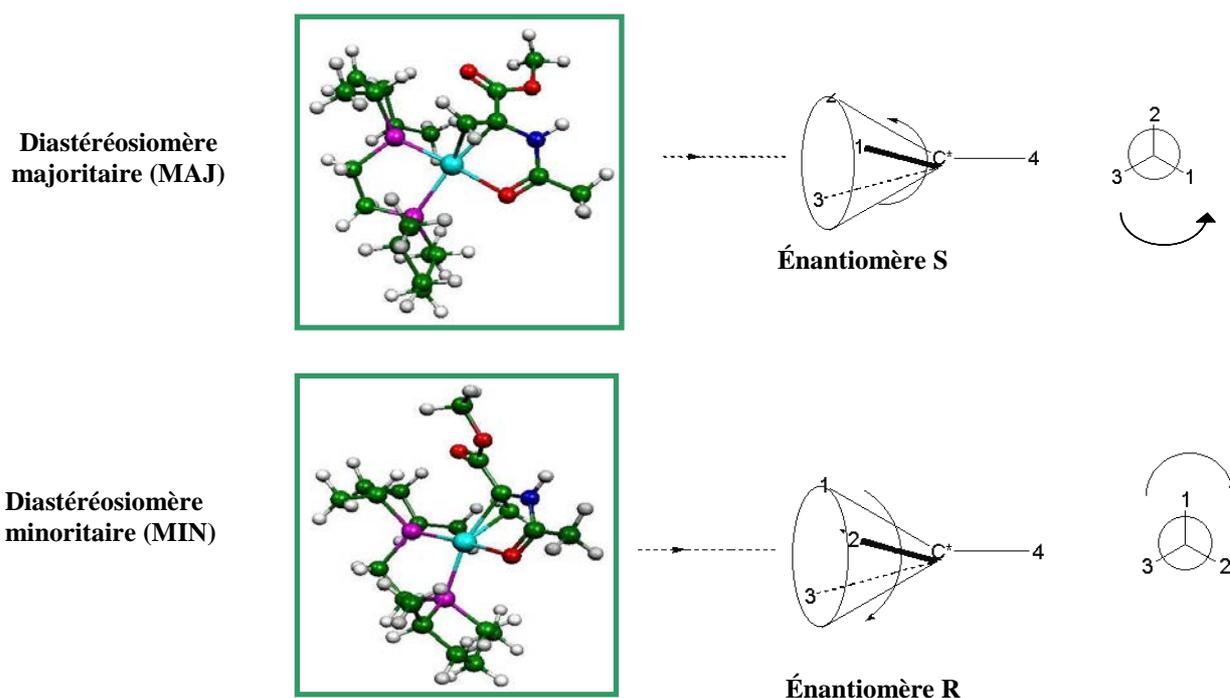


Figure 49 : Prédiction de la configuration de l'énantiomère obtenu à partir de chaque diastéréoisomère (4 représente un H provenant du Rh par l'hydrogénation)

¹³¹ **La représentation de Cram** d'une molécule organique permet sa représentation dans l'espace : elle fait apparaître les liaisons en perspective, et elle est très utile pour décrire les composés chiraux qui possèdent des carbones asymétriques. On doit cette représentation au chimiste américain Donald J. Cram.

Le diastéréoisomère majoritaire conduit à l'énantiomère S, alors que celui minoritaire donne l'énantiomère R qui est le produit majoritaire de la réaction selon nos résultats expérimentaux (EE= 94% en R pour 2bars de PH₂).

4- Interconversion entre les deux conformères diastéréoisomères PCCP1 et PCCP2

Pour avoir une idée sur les barrières énergétiques entre les deux conformères, et voir éventuellement la possibilité d'inter-conversion, nous avons calculé les états de transition correspondants. Les structures sont représentées ci-dessous.

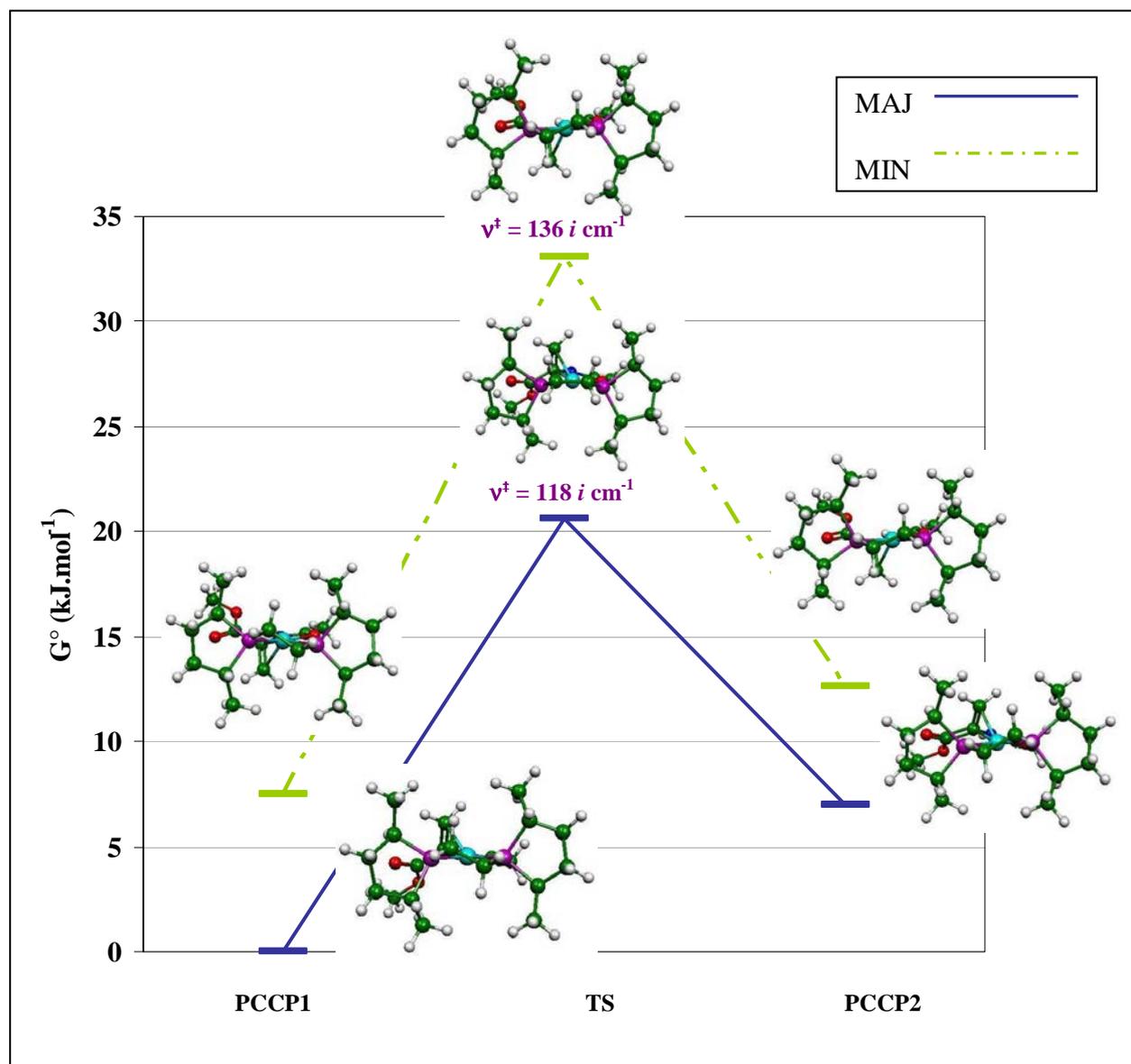
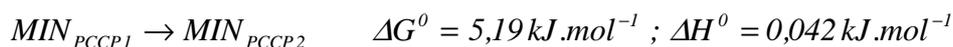
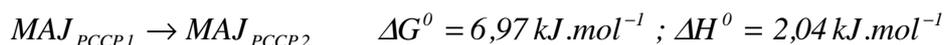


Figure 50 : Chemin d'énergie libre d'interconversion entre les deux conformères de diastéréoisomères (relative au MAJ-PCCP1)



A partir du diagramme énergétique, on constate que l'inter-conversion du diastéréoisomère majoritaire à partir du PCCP1 au PCCP2, est plus facile que celle du minoritaire puisque sa barrière d'activation est plus faible (20,61 kJ.mol⁻¹ pour le MAJ contre 25,62 kJ.mol⁻¹ pour le MIN). Le passage du PCCP1 en PCCP2 se fait selon une réaction endothermique ($\Delta H^0 > 0$).

5- Différence de stabilité et de réactivité entre les deux diastéréoisomères

La différence de stabilité entre les deux diastéréoisomères peut être d'origine soit électronique, soit stérique. Au niveau de cette partie, nous nous intéressons à la stabilité de point de vue stérique, et l'explication de cette différence peut être résolue à l'aide de la règle des quadrants proposés par Knowles.¹³² En effet, la règle des quadrants est générale pour tous les ligands chiraux en hydrogénation asymétrique.

La diphosphine chirale, une fois complexée au métal crée un environnement chiral. La représentation du ligand chiral selon la règle des quadrants est donnée sur la **Figure 51**. Les deux groupements méthyles portés par les cycles des atomes de phosphores peuvent être équatoriaux ou axiaux. Les groupements équatoriaux étant dirigés vers les sites de coordination du substrat, ils créent une gêne stérique dans l'espace qu'ils occupent. De ce fait, le substrat s'approche du centre métallique de manière à minimiser les interactions stériques avec ces groupements équatoriaux.

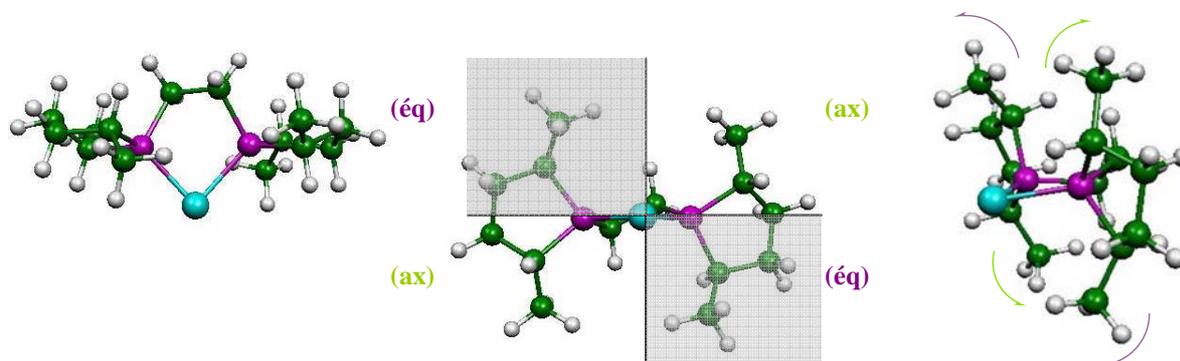


Figure 51 : Représentation du (R,R)-Me-BPE selon la règle des quadrants

Des études précédentes sur ce genre de système ont souvent prouvé une préférence électronique de C_α à se mettre dans le plan **Rh-P-P**, cependant cette tendance varie significativement avec les propriétés électroniques et stériques des substituants sur les carbones α et β.

Au niveau de MIN (**sqpl**) les deux carbones α et β de l'oléfine se placent dans un quadrant encombré ce qui conduit à une sorte de répulsion stérique induisant une pénalité énergétique par rapport à MAJ (**SQPL**) où les deux carbones concernés sont plutôt dans un quadrant non encombrant.

¹³² W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16 106-112

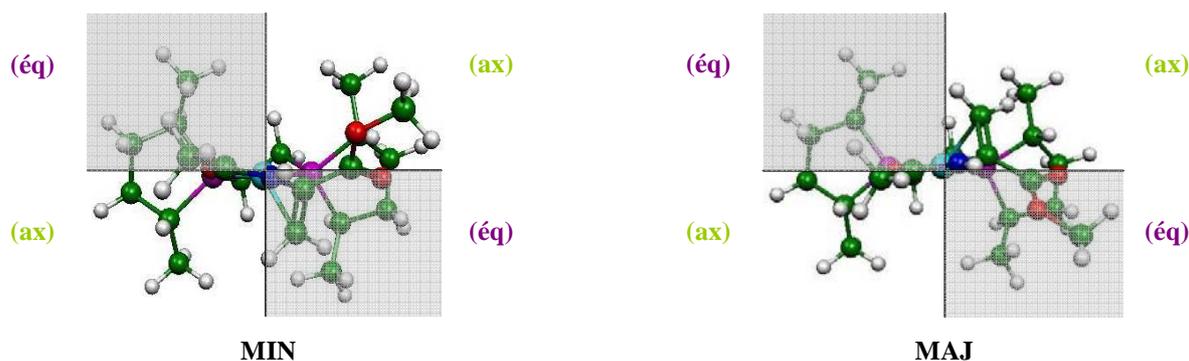


Figure 52 : Représentation de la structure des deux diastéréoisomères selon la règle des quadrants, les zones ombrées indiquent la gêne stérique que posent les groupements méthyle du ligand en position équatoriale

6- Aspects thermodynamique et cinétique de la formation des deux diastéréoisomères

Les diastéréoisomères pour les deux cas de conformères sont formés à partir de la coordination du substrat au complexe solvaté (I) (Figure 53). L'optimisation géométrique, ainsi que le calcul de fréquences de ces molécules, permettent d'exploiter le bilan énergétique correspondant à leur formation, ainsi que l'évaluation des constantes d'équilibre. Le complexe solvaté est identique pour les deux conformères possibles.

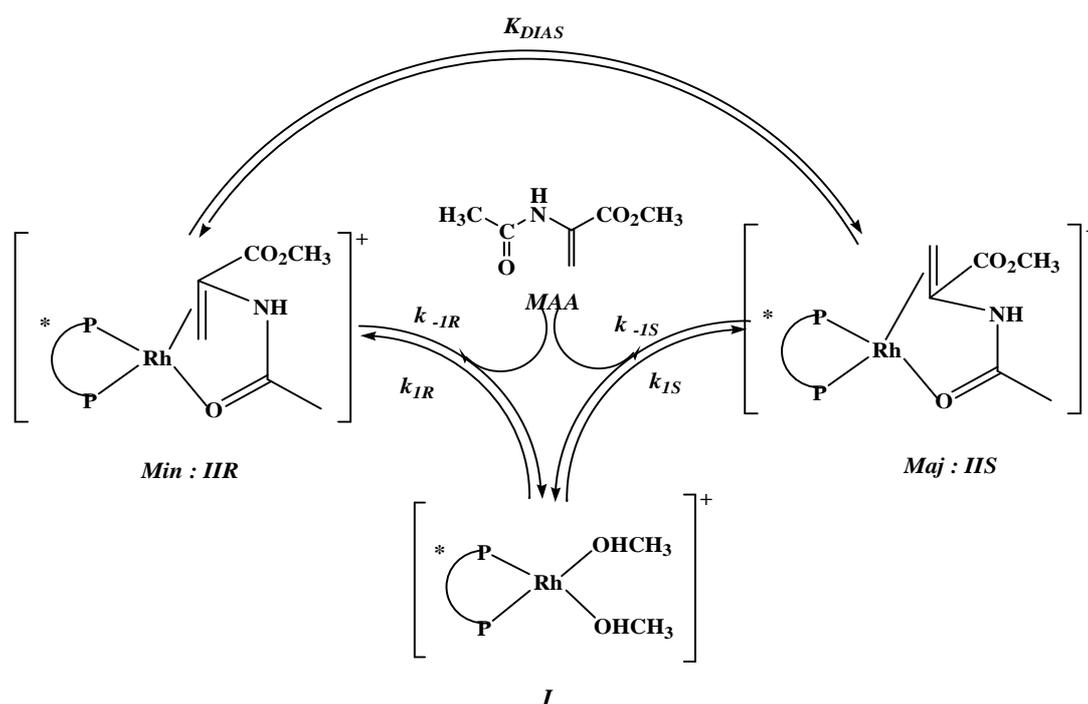


Figure 53 : Mécanisme de formation des diastéréoisomères

La Figure 53 traduit aussi l'interconversion intramoléculaire entre les deux diastéréoisomères via le complexe solvaté. L'optimisation des structures, ainsi que le calcul des fréquences ont été menés dans un premier temps en phase gaz, dans les conditions prises par défaut au niveau de Gaussian 03 (sans effet de solvant, T=298,15 K).

Pour nous rapprocher encore mieux des conditions expérimentales, et avoir une comparaison plus significative, nous avons réoptimisé ces structures en prenant en considération les

interactions soluté-solvant.¹³³ Le solvant (méthanol) a été pris en compte à l'aide de la méthode de continuum polarisable, dont la constante diélectrique ϵ est égale à 32,63 pour $T=308,15$ K et en utilisant Gaussian 09.

L'ensemble des calculs accompli se résume au niveau du Tableau 19.

Tableau 19 : Exploitation cinétique et thermodynamique de la formation des deux diastéréoisomères

<u>Configuration PCCP₁</u>			
	ΔH^0 (kJ.mol ⁻¹)	ΔG^0 (kJ.mol ⁻¹)	K
$I + MAA \rightleftharpoons MAJ + 2 CH_3OH$			
(a)	-23,29	-51,35	$K_S = \frac{k_{IS}}{k_{-IS}}$
(b)	-20,64	-48,26	
(c)	-20,77	-49,17	
$I + MAA \rightleftharpoons MIN + 2 CH_3OH$			
(a)	-12,67	-43,89	$K_R = \frac{k_{IR}}{k_{-IR}}$
(b)	-9,74	-41,83	
(c)	-9,85	-42,88	
$MAJ \rightleftharpoons MIN$			
(a)	10,63	7,46	$K_{DIAS} = \frac{k_{IR} k_{-IS}}{k_{IS} k_{-IR}}$
(b)	10,9	6,44	
(c)	10,91	6,29	
<u>Configuration PCCP₂</u>			
	ΔH^0 (kJ.mol ⁻¹)	ΔG^0 (kJ.mol ⁻¹)	K
$I + MAA \rightleftharpoons MAJ + 2 CH_3OH$			
(a)	-21,25	-44,38	$K_S = \frac{k_{IS}}{k_{-IS}}$
(b)	-19,75	-43,97	
(c)	-19,88	-44,77	
$I + MAA \rightleftharpoons MIN + 2 CH_3OH$			
(a)	-12,63	-38,7	$K_R = \frac{k_{IR}}{k_{-IR}}$
(b)	-7,56	-35,07	
(c)	-7,68	-35,97	
$MAJ \rightleftharpoons MIN$			
(a)	8,63	5,68	$K_{DIAS} = \frac{k_{IR} k_{-IS}}{k_{IS} k_{-IR}}$
(b)	12,19	8,9	
(c)	12,19	8,8	

(a) Optimisation en phase gaz à 298,15 K, G.03

(b) Optimisation en considérant le solvant, Méthanol, comme continuum polarisable, à 298,15 K, G.09

(c) Optimisation en considérant le solvant, Méthanol, comme continuum polarisable, à 308,15 K, G.09

¹³³ Le modèle de solvation considéré est bien détaillé au niveau du chapitre précédent.

Pour les deux conformères, la formation des deux diastéréoisomères est exothermique, alors que l'inter-conversion est plutôt endothermique.

7- *Impact du choix de la méthode de calcul*

Le choix de la méthode ainsi que des paramètres de calcul (nature de la base, de la fonctionnelle, et du pseudo-potentiel...) peuvent avoir un impact important sur les propriétés des géométries optimisées ainsi que sur les valeurs d'énergie calculées. Dans ce contexte, nous avons essayé de modifier quelques paramètres afin de mettre en évidence l'impact qu'ils peuvent induire sur certaines caractéristiques.

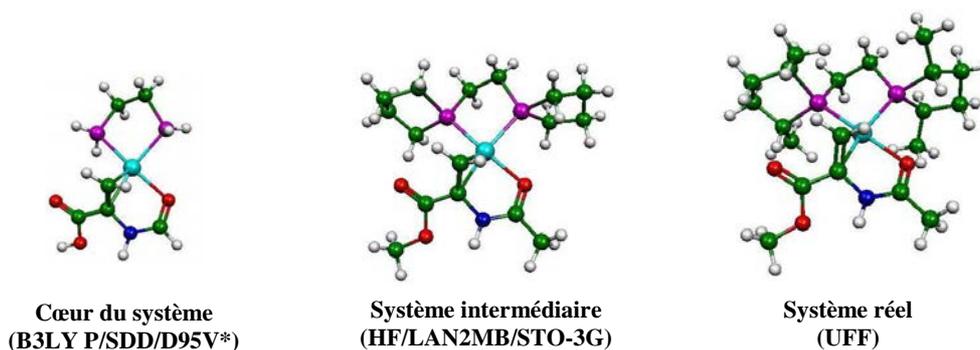
En effet, nous avons varié les méthodes de calcul pour prendre en considération toutes les interactions susceptibles d'avoir lieu entre les différents atomes, surtout que les interactions de types van-der-waals ne sont pas bien calculées en DFT, par contre le champ de force des méthodes Oniom et MP2 tiennent en considération ce genre d'interactions.

Le tableau suivant résume le détail de l'ensemble des méthodes de calcul utilisées.

Tableau 20 : Paramètres de calcul

N° du calcul	Fonctionnelle	Pseudo-Potentiel	Base
1	B3LYP	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
2	B3LYP	SDD	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
3	BPW91	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
4	B3W91	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
5	MPW1PW91	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
6	BHandH	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
7	MP2	LANL2DZ	D95V*: O N C, D95V: H, C _{methyl ligand}
8	Oniom ⁽¹⁾		

Pour le calcul Oniom, le système est divisé en trois niveaux qui sont présentés ci-dessous :



Les quatre premières fonctionnelles sont de type hybride. La BHandH est une fonctionnelle réputée pour bien décrire les complexes présentant d'importantes forces de dispersion.¹³⁴ A partir de la Figure 54, on peut déduire que la liaison C_α-Rh reste la plus allongée indépendamment de la méthode de calcul utilisée. Cependant, on constate que le rapport Rh-C_α/Rh-C_β, varie légèrement.

¹³⁴ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, 3, 289-300

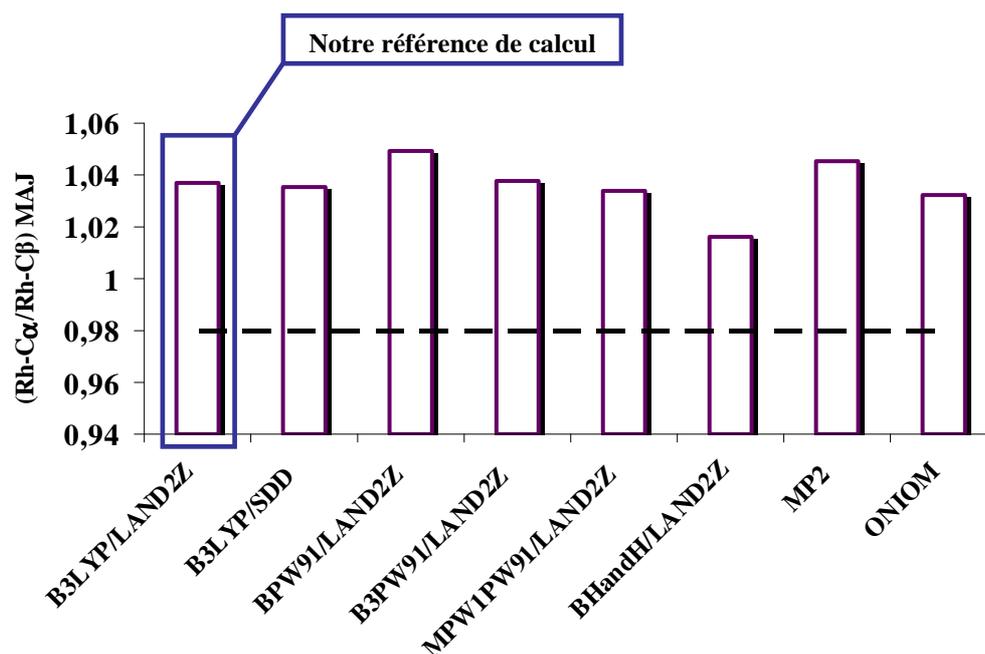


Figure 54 : Variation du rapport de la distance (Rh-C α /Rh-C β) pour le diastéréoisomère majoritaire en fonction des méthodes de calculs, (- - -) données expérimentales correspondant à la moyenne de trois structures du MAJ obtenues par RX pour des systèmes comparables

Dans le cas de la position des deux carbones de l'oléfine par rapport au plan Rh-P-P, on constate que la variation est significative, C β varie de 6°, alors que C α plutôt de 4°.

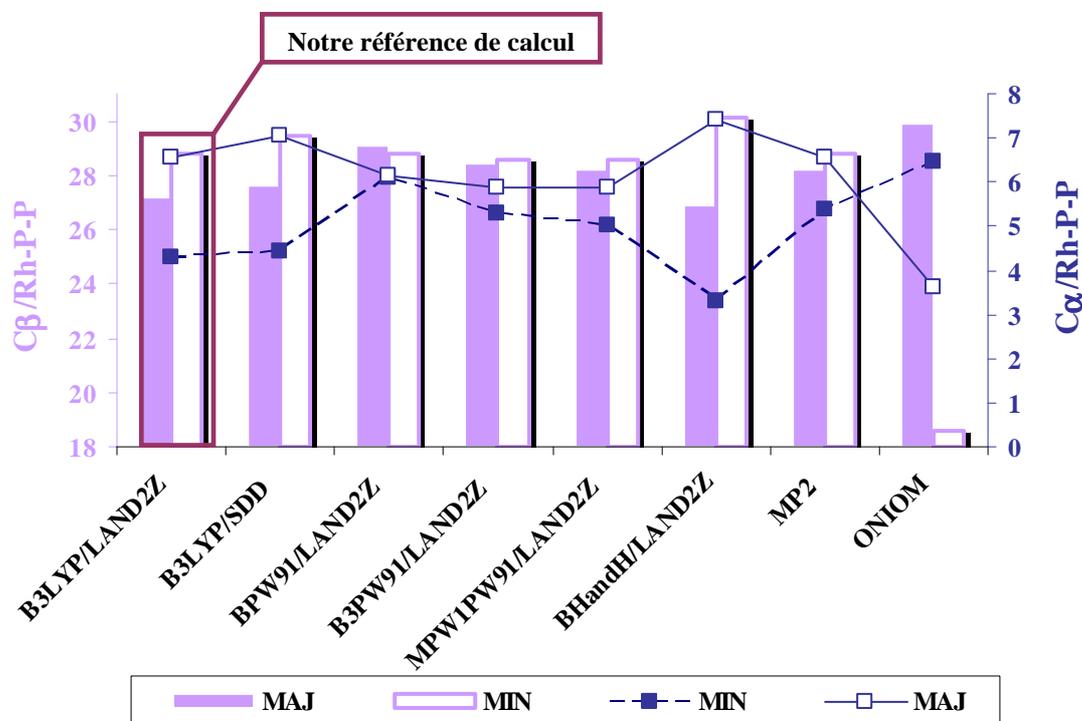


Figure 55 : Variation de la position du C α et C β par rapport au plan Rh-P-P pour les deux diastéréoisomères MAJ et MIN en fonction des méthodes de calcul

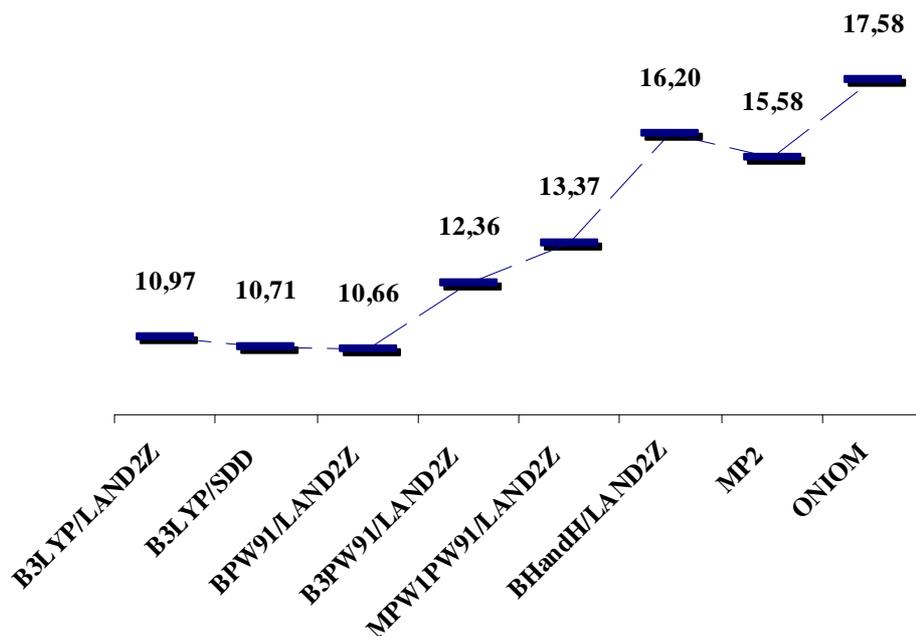


Figure 56 : Variation de la différence d'énergie électronique relative entre les deux diastéréoisomères ($E_{\text{MIN}} - E_{\text{MAJ}}$) (kJ.mol^{-1}) en fonction des méthodes de calcul

Les méthodes où les forces de dispersion (van der Waals) sont mieux décrites (BHandH, MP2, Oniom) augmentent la différence d'énergie entre les deux diastéréoisomères MAJ et MIN.

La variation de la différence d'énergie en fonction de la méthode de calcul peut être estimée à 8 kJ.mol^{-1} . Cette valeur est très importante, surtout que les étapes discriminantes se distinguent entre elles par des faibles valeurs d'énergie. Donc les paramètres utilisés au cours de la modélisation peuvent avoir une influence significative sur les conclusions déduites du calcul, ainsi que sur la comparaison avec l'expérience.

IV.2. Etude du chemin réactionnel

Nous avons précédemment signalé la présence de deux conformères pour chaque diastéréoisomère. C'est la raison pour laquelle, nous avons envisagé une étude du chemin réactionnel pour chaque conformère et pour chacune des deux voies isomériques A et C, sélectionnées en se référant aux données avancées par la littérature.

Au niveau de cette partie, on s'intéressera à comparer les énergies électroniques des différentes structures et à interpréter leur stabilité. Cependant les barrières énergétiques impliquées au niveau des différentes transformations seront commentées dans la partie suivante.

1- Le premier conformère PCCPI

1-1. Aspect thermodynamique du chemin réactionnel étudié

Les chemins réactionnels de ce premier conformère seront présentés de façon très détaillée pour la richesse des informations qu'ils fournissent.

Le chemin réactionnel de la réaction d'addition de l'hydrogène ainsi que l'insertion migratrice obéit à une succession d'étapes élémentaires comme nous l'avons détaillé dans les paragraphes ci-dessus (Figure 42).

Les énergies électroniques des différents intermédiaires et états de transition, intervenant au niveau du chemin réactionnel étudié, sont rassemblés dans le Tableau 21. Tous les intermédiaires considérés sont des minimas globaux suite à l'absence de toute fréquence imaginaire, seuls les états de transition en présentent une seule qu'on rapporte également dans le tableau. Ces énergies sont purement électroniques en phase gazeuse, et ne tiennent pas en compte l'effet de solvation.

Tableau 21 : Énergie électronique des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJPCCP1+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	0		MIN+ H ₂	10,97	
MOLH ₂ -A	48,81		molh ₂ -a	10,97	
MOLH ₂ [#] -A	69,97	837i	molh ₂ [#] -a	59,78	824i
DIHY-A	49,86		dihy-a	43,96	
DIHY-A-ax	51,42		dihy [#] -a	51,82	574i
DIHY [#] -A	67,60	636i	agos-a	0,01	
DIHY [#] -A-ax	63,73	657i	agos [#] -a	2,43	84 i
AGOS-A	13,81		alhy-a	-54,03	
AGOS-A-ax	16,86		molh ₂ -c	8,45	
AGOS [#] -A	21,62	35i	molh ₂ [#] -c	52,51	795i
AGOS [#] -A-ax	26,94	54 i	dihy-c	39,60	
ALHY-A	-53,33		dihy [#] -c	90,69	726i
MOLH ₂ -C	3,55		agos-c	75,02	
MOLH ₂ [#] -C	56,61	812i	agos [#] -c	79,34	67i
DIHY-C	39,26		alhytrans-c	68,95	
DIHY [#] -C	89,58	720i	alhytrans [#] -c	71,17	17i
ALHY-C	-22,01		Alhy-c	-23,02	

() : Fréquence imaginaire des états de transition (cm⁻¹)

Le détail de la géométrie (angles et distances) de chaque espèce indiquée est donné au niveau de l'annexe.

a. Conversion du diastéréoisomère plan carré en complexe moléculaire d'hydrogène

L'addition de l'hydrogène moléculaire aux complexes plan carré le long de l'axe P-Rh-C, selon les deux voies isomériques A et C présélectionnées pour cette étude, conduit à la formation de quatre complexes moléculaires, **MOLH₂-A ; MOLH₂-C ; molh₂-a ; molh₂-c**, présentant une géométrie bipyramide trigonale, dans laquelle l'atome d'oxygène à caractère donneur est en position axiale, ce qui est en accord avec les arguments développés par Hoffmann et qu'on a cités précédemment.

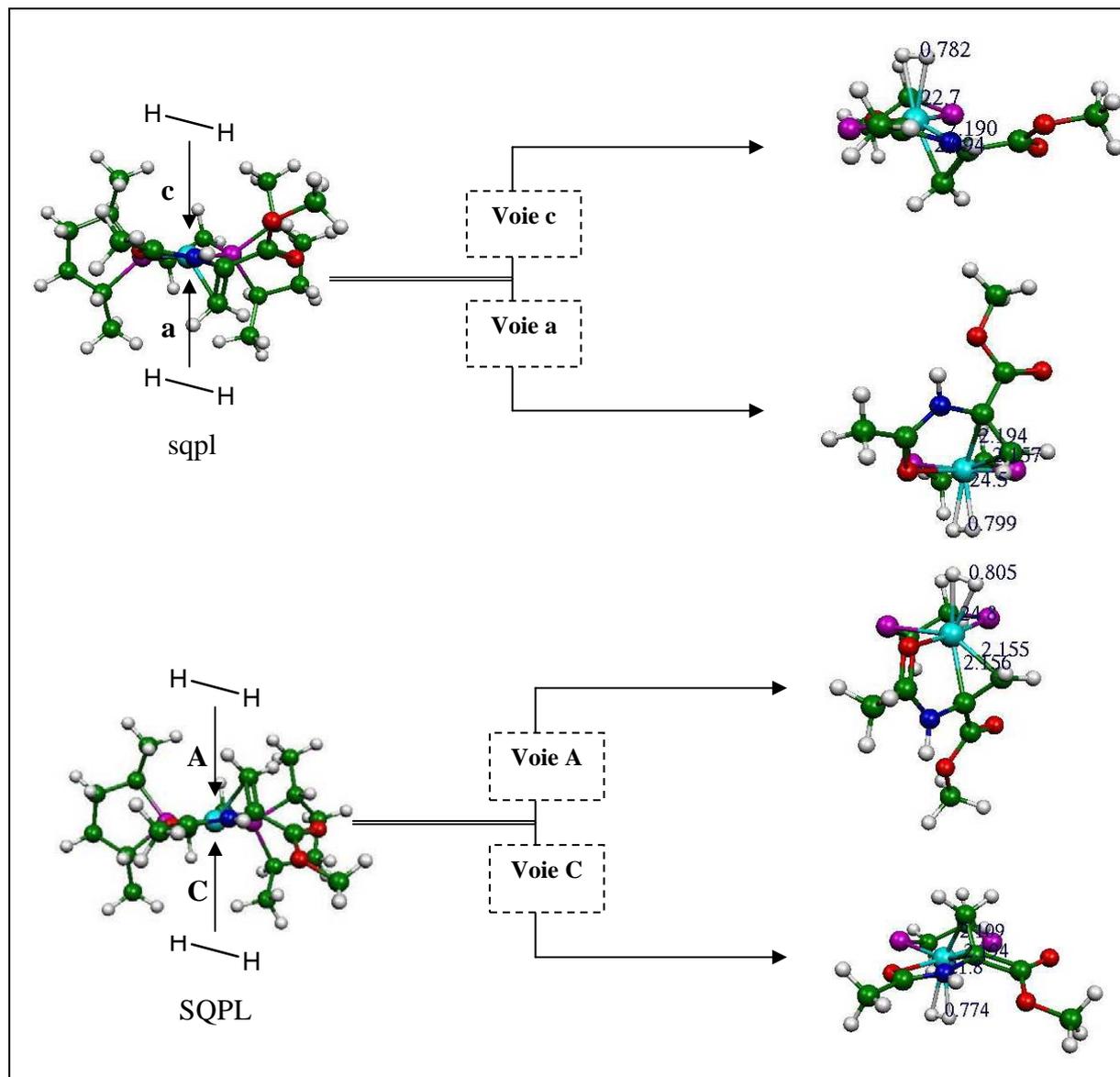


Figure 57 : Conversion du complexe plan carré en complexe d'hydrogène moléculaire

Les deux complexes **MOLH2-C** et **molh2-c** (respectivement 3,55 et 8,45 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), issus de la voie C, sont énergétiquement plus stables que leurs analogues **MOLH2-A** et **molh2-a** (respectivement 48,81 et 10,97 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$).

Cette différence de stabilité peut être liée à la gêne stérique que subit la molécule d'hydrogène pour accéder au métal, au niveau de la voie A, ce qui provoque ainsi des réarrangements géométriques. En effet le carbone β , qui est à l'origine de cette gêne, est poussé vers le bas, au dessous du plan Rh-P-P (Tableau 22), ce qui provoque aussi un déplacement de C_α de ce plan, alors que ce dernier présente une grande préférence électronique intrinsèque à se mettre dans le plan de coordination.

Tableau 22 : Variation de la position des deux carbones de l'oléfine lors de la conversion du complexe plan en complexe moléculaire d'hydrogène

	$C_{\beta} / \text{Rh-P-P } (^{\circ})$		$C_{\alpha} / \text{Rh-P-P } (^{\circ})$	
	A	C	A	C
SQPL	27,15		4,28	
MOLH2	-18,83	35,25	-35,97	12,42
Sqpl	-27,6		-5,25	
molh2	11,4	-38,17	30,34	-16,96

Pour la voie C, la situation est très différente, puisqu'il n'y a pas de changement flagrant au niveau de la géométrie par rapport au complexe de départ plan carré.

Si on compare maintenant l'énergie électronique des deux complexes **MOLH2-A** et **molh2-a**, on note un écart important entre les deux. **MOLH2-A** est caractérisé par un changement au niveau de l'un des méthyles du ligand, (R,R)-Me-BPE, existant à proximité de la double liaison, et qui s'est mis en position axiale. Nous avons essayé à plusieurs reprises de trouver son équivalent équatorial, mais aucune de nos tentatives n'a abouti.

La formation de ces complexes est à la fois endothermique et endergonique.

Tableau 23 : Donnée thermodynamique de l'étape de formation des complexes d'hydrogène moléculaire

Etapes	$\Delta H \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$	$\Delta G \text{ (kJ.mol}^{-1}\text{)}$
SQPL \rightarrow MOLH2-A	56,26	96,49
SQPL \rightarrow MOLH2-C	10,26	48,08
sqpl \rightarrow molh2-a	32,52	68,93
sqpl \rightarrow molh2-c	5,30	48,46

Une fois formés, ces complexes vont subir une addition oxydante pour donner lieu à des espèces dihydrides.

b. Conversion du complexe d'hydrogène en Dihydride

Pour chaque voie isomérique, on retrouve les dihydrides correspondants. L'angle H1-Rh-H2 augmente en moyenne d'environ 50° en comparaison avec les complexes de départ. Chacun des dihydrides possède deux hydrogènes en position trans, l'un par rapport au phosphore et l'autre par rapport à la double liaison C=C.

Les quatre dihydrides obtenus se réarrangent et excluent complètement le C_{α} du plan Rh-P-P, ce qui explique le rapprochement de leur énergie électronique. Cependant, les complexes **DIHY-C** et **dihy-c** sont légèrement plus stables, et l'écart d'énergie entre les deux est très faible de l'ordre de 0,34 kJ.mol⁻¹.

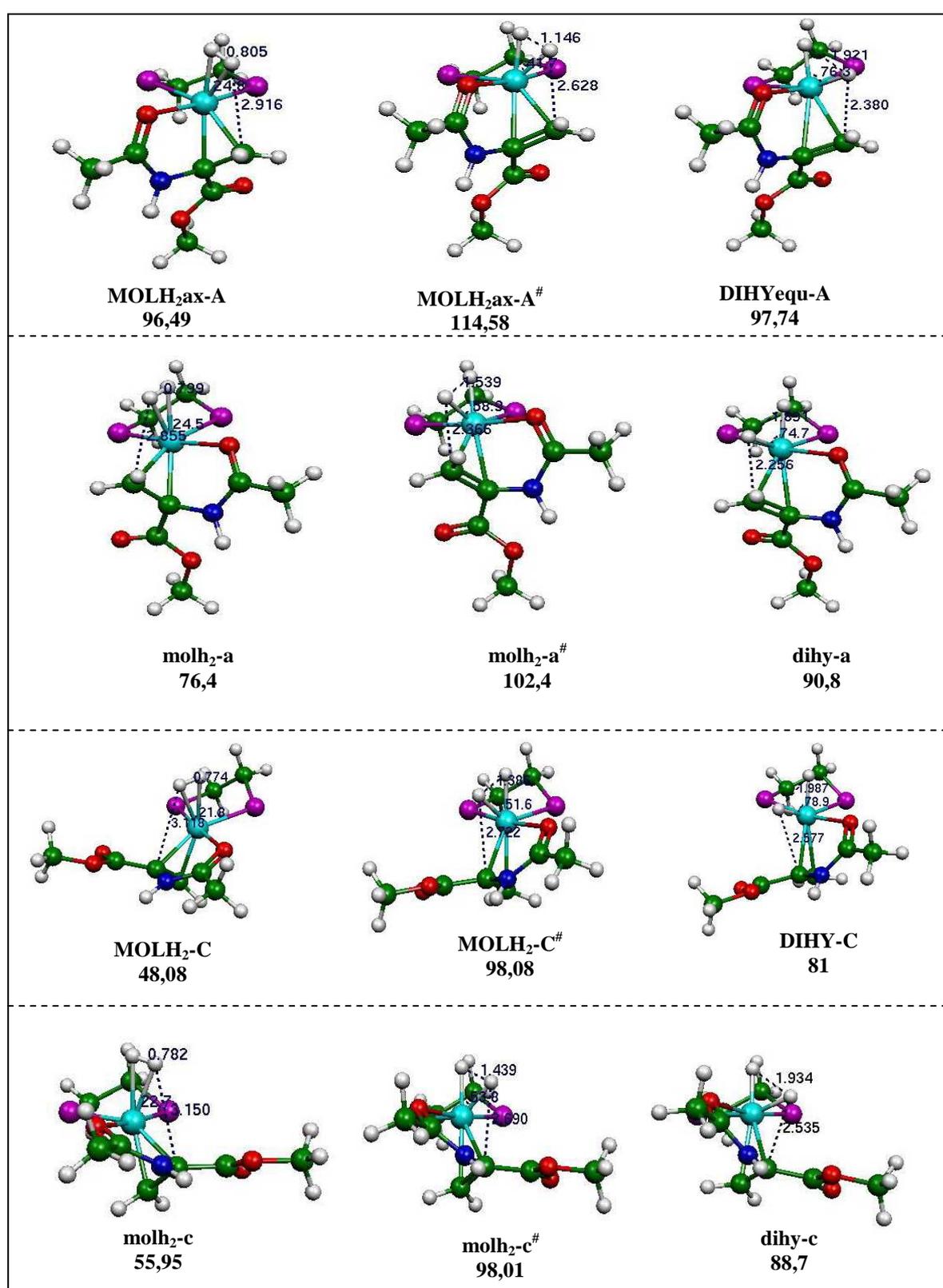


Figure 58 : Conversion du complexe moléculaire en dihydrure pour les différentes voies isomériques (énergie libre relative au MAJPCCP1, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Pour la voie A-majoritaire, on retrouve deux dihydrures qui diffèrent par la position de l'un des méthyles du ligand, un en axial **DIHY-A-ax** et l'autre en équatorial **DIHY-A**. Ce dernier est plus stable de 2 kJ.mol⁻¹.

En terme de barrière énergétique, l'ensemble des dihydrures sont cinétiquement et thermodynamiquement accessibles (les barrières varient de 98 à 115 kJ.mol⁻¹).

c. Conversion du dihydrure en alkylhydrure

L'insertion migratrice de la double liaison de l'alcène C=C dans la liaison Rh-H conduit à la formation d'un intermédiaire stable, métal alkyl hydrure cis. Cependant, il y a deux types d'alkyle susceptibles de se former selon que l'addition se fait sur C_α ou C_β de l'α-méthyl-acétamidoacrylate en fonction de l'orientation de H₂ au niveau de chaque voie isomérique. Effectivement, au niveau de la voie A, on forme des α-alkyle, alors que pour la voie C, c'est plutôt un β-alkyle qui se forme.

Les quatre alkyl-hydrures obtenus (**α-ALHY-A**, **α-alhy-a**, **β-ALHY-C**, **β-alhy-c**) présentent une structure octaédrique ou pyramide à base carrée avec un H apical, dans laquelle C_α de l'oléfine est inclus dans le plan Rh-P-P, ce qui explique leur stabilité relative dans les complexes de départ correspondants (**α-ALHY-A** -53,33 kJ.mol⁻¹; **α-alhy-a** -54,03 kJ.mol⁻¹; **β-ALHY-C** -22,01 kJ.mol⁻¹; **β-alhy-c** -23,02 kJ.mol⁻¹). Énergétiquement, les β-alkyl-hydrures sont défavorisés de 30 kJ.mol⁻¹, au niveau des deux cycles, par rapport aux α-alkyl-hydrures. Au niveau de la voie A, l'intermédiaire α-alkyl-hydrure contient un carbanion sur C_α, alors qu'au niveau de la voie C, le carbanion est plutôt sur C_β. Cette différence de stabilité peut être attribuée à la nature des substituants sur les carbones α et β qui influent sur la stabilisation des carbanions.

Le groupement amide stabilise le carbanion sur C_α, et favorise ainsi l'addition de l'hydrure à C_β selon le mode d'addition de Michael, alors que le carbanion formé au niveau de C_β, qui est non substitué, sera déstabilisé.

Au niveau de cette étape d'insertion, seulement pour la voie MAJ-C, un **β-ALHY-C** a été localisé directement à partir du précurseur **DIHY-C**, alors que pour le reste des chemins (MAJ-A ; MIN-a ; MIN-c), on a trouvé d'autres intermédiaires de type agostiques et alkyl-hydrure trans, ce qui a entraîné alors l'identification d'états de transition supplémentaires.

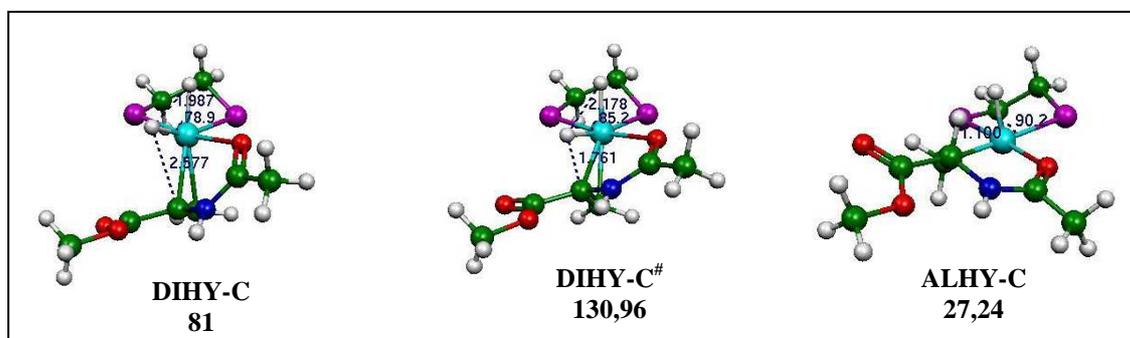


Figure 59 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie C, (Énergie libre relative au MAJPCCP1, kJ.mol⁻¹)

Pour simplifier l'interprétation des résultats, chaque cas sera traité à part ;

- ♦ L'obtention du β -alhy-c fait intervenir deux intermédiaires, une structure agostique et un alkyl-hydrure trans, dont la stabilité est très faible en comparaison avec l'alkyle final.

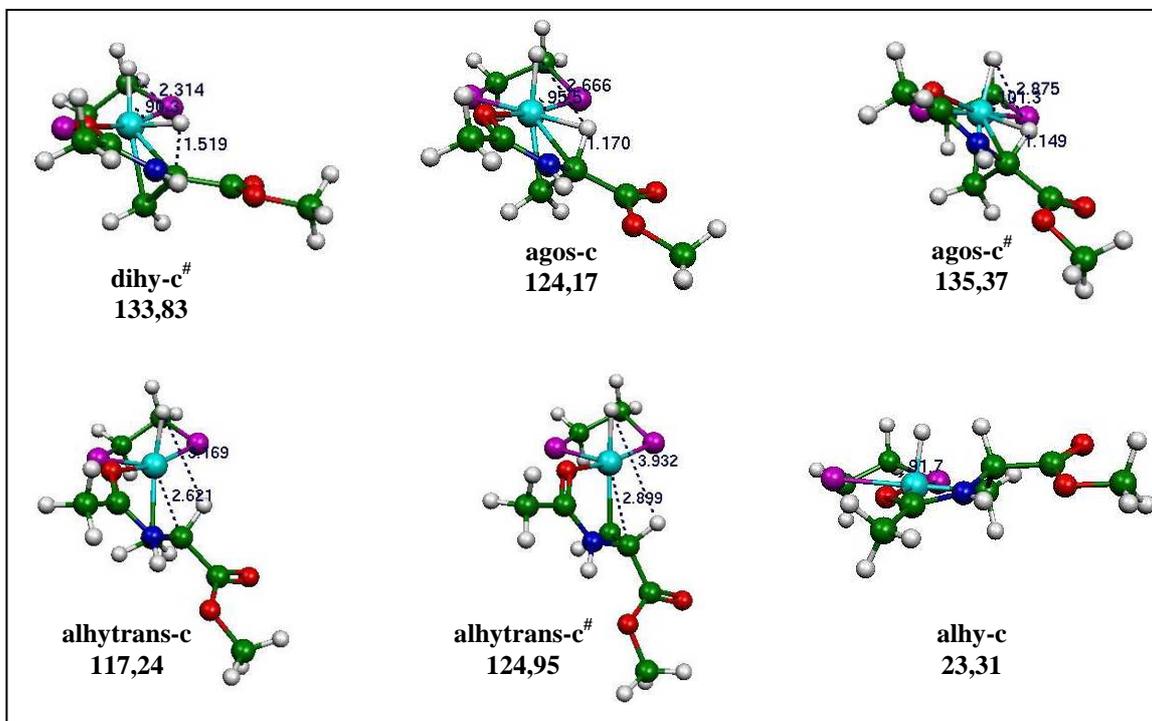


Figure 60 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie c, (Énergie libre relative au MAJPCCP1, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

- ♦ Le dihy-a conduit à l' α -alkyl-a par l'intermédiaire d'une structure agostique.

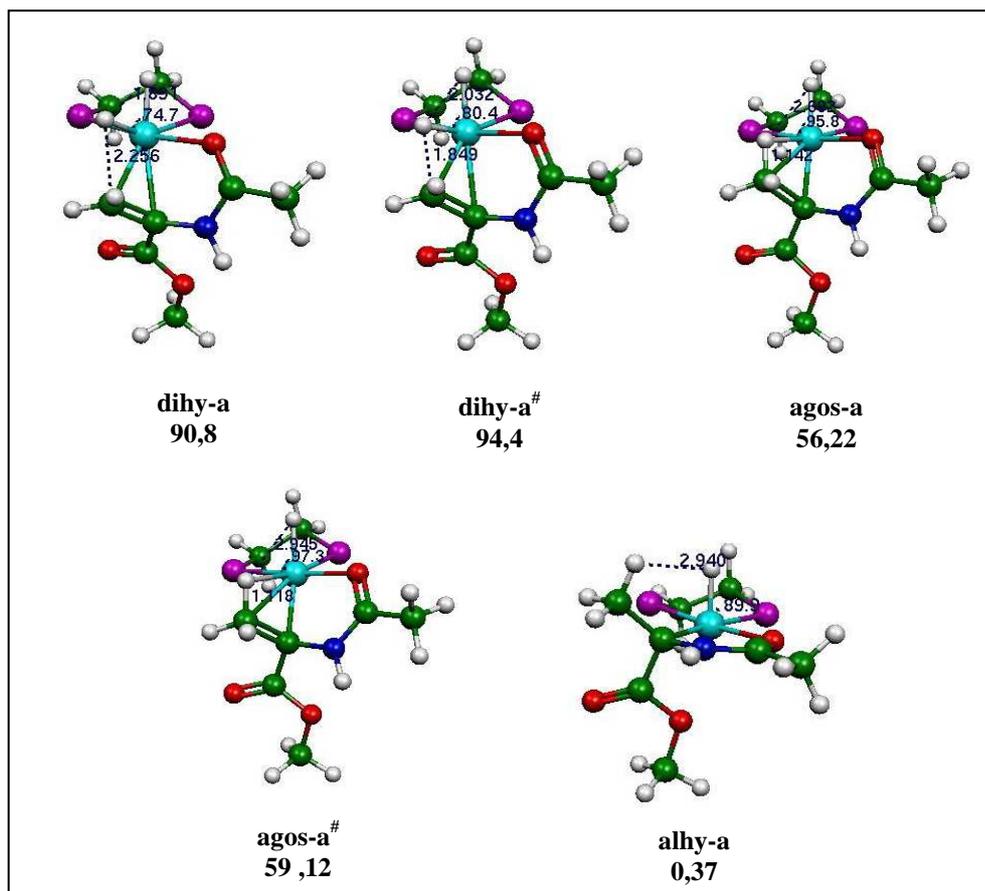


Figure 61 : Conversion du dihydruure en alkyl-hydruure pour la voie a, (Énergie libre relative au MAJPCCP1, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

♦ Au niveau de la voie MAJ-A, on dispose de deux dihydruures dont l'un des méthyles du ligand est en position soit axiale soit équatoriale. Ces deux précurseurs conduisent respectivement à deux structures d'agostiques. Les structures à méthyle en position équatoriale sont plus stables, la différence d'énergie est plus importante au niveau des intermédiaires agostiques que des dihydruures. Les deux agostiques formés mènent à un seul alkyl-hydruure équatorial (α -ALHY-A). A partir de là, on peut déduire que l'isomérisation entre les positions axiales et équatoriales du méthyle peut avoir lieu selon deux possibilités, soit au niveau de **DIHY-A** soit, **AGOS-A**. Ceci sera traité plus en détails au niveau du paragraphe suivant.

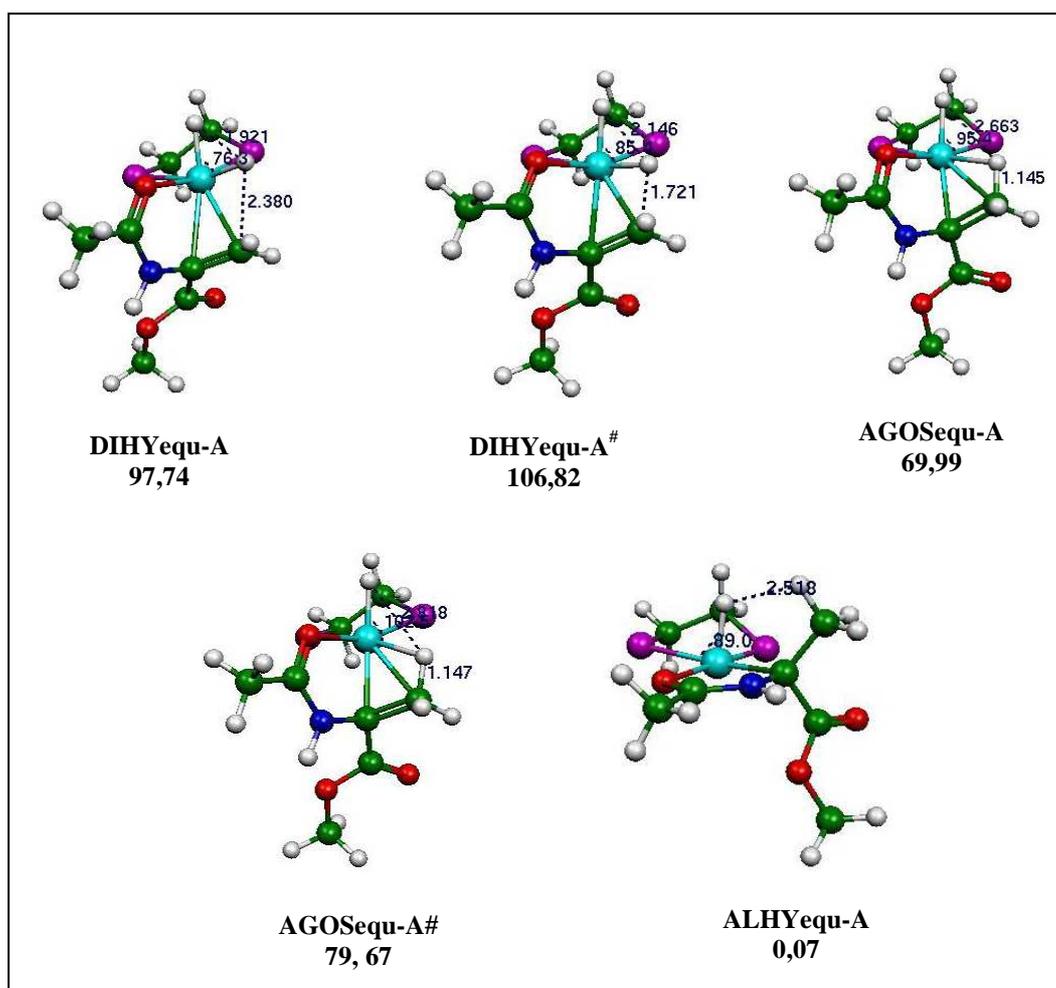


Figure 62 : Conversion du dihydrure en alkyl-hydrure pour la voie A, (Énergie libre relative au MAJPCCP1, $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

d. Isomérisation de la voie MAJ-A

Nous avons cherché à connecter les deux voies MAJ-A axiale et MAJ-A équatoriale. Deux types d'isomérisation peuvent être proposés, soit entre les intermédiaires dihydrures, soit entre les agostiques. Pour connaître quelle voie est favorisée cinétiquement, nous avons calculé les barrières énergétiques correspondantes :

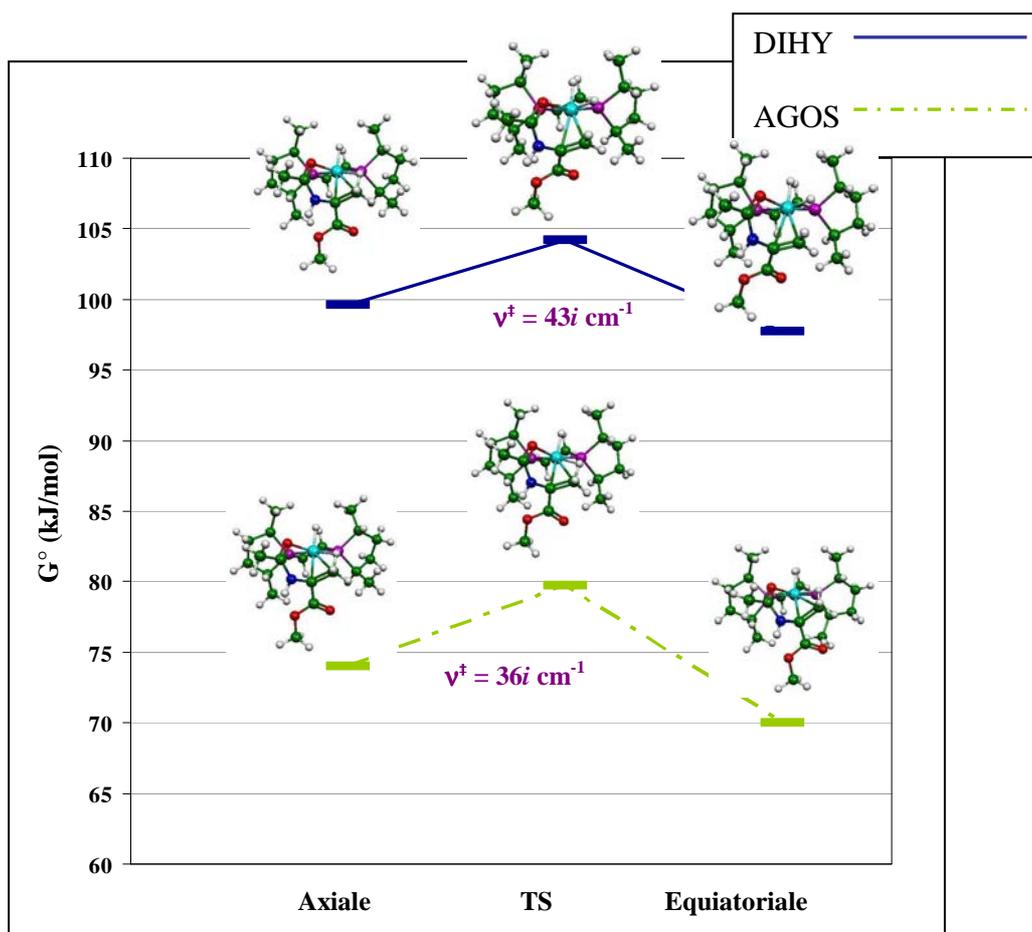


Figure 63 : Isomérisations possibles pour la voie A du méthyle de la position axiale à la position équatoriale au niveau soit des agostiques soit des dihydrures

1-2. Aspect cinétique du chemin réactionnel étudié

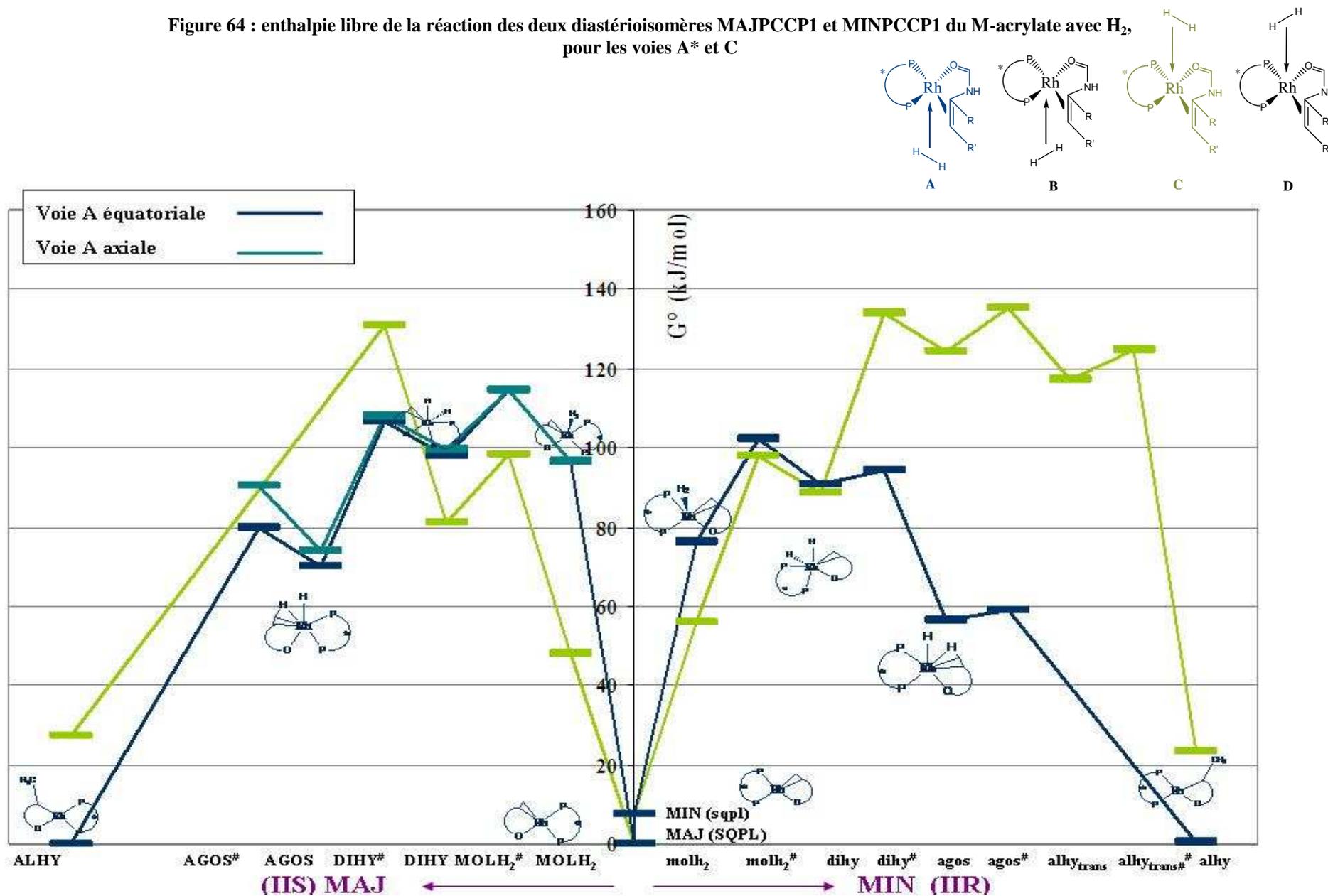
Les structures qu'on a décrites précédemment sont récapitulées au niveau du diagramme énergétique ci-après (Figure 64). Il représente l'enthalpie libre relative au SQPL en fonction de la coordonnée réactionnelle. En raison de la chiralité du ligand, la complexation du substrat au précurseur métallique aboutit à deux diastéréoisomères. Par conséquent, il y a deux cycles à étudier en fonction de la structure du diastéréoisomère et de sa stabilité (MAJ et MIN). Partant du centre à gauche, il s'agit du chemin réactionnel correspondant au cycle majoritaire, alors qu'en partant du centre à droite, on traite le cycle minoritaire.

A travers ce diagramme, plusieurs conclusions peuvent être formulées tant sur le plan qualitatif que sur celui quantitatif.

- Sur la voie C, MOLH2-C est plus haut en énergie de $48,08 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport au SQPL, son équivalent pour la tubulure minoritaire, molh₂-c, présente aussi une valeur de cet ordre, $48,46 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ par rapport à sqpl. La formation des complexes d'hydrogène au niveau de la voie C nécessite moins d'énergie qu'au niveau de la voie A, puisque, l'écart d'énergie entre MOLH₂-A et SQPL est de $96,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, tandis que celui entre molh₂-a et sqpl est proche de $69 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

- Les barrières énergétiques conduisant à la formation des complexes dihydrures sont énergétiquement plus élevées au niveau de $\text{MOLH}_2^\#-\text{A}$ et $\text{molh}_2^\#-\text{a}$, $114,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ et 95 kJ.mol^{-1} respectivement, ce qui est en parallèle avec les niveaux énergétiques des complexes d'hydrogène. L'écart d'énergie entre $\text{MOLH}_2^\#-\text{C}$ ($98,08 \text{ kJ.mol}^{-1}$) et $\text{molh}_2^\#-\text{c}$ ($90,55 \text{ kJ.mol}^{-1}$) est faible et pas trop significatif.
- On suit encore la même tendance, semblablement les dihydrures obtenus à partir de la voie C sont encore plus stables que ceux de la voie A. DIHY-C possède une énergie libre relative égale à 81 kJ.mol^{-1} contre $97,74 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour DIHY-A équatorial ($99,59 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour DIHY-A axial) alors que dihy-c dispose d'une énergie égale à $81,24 \text{ kJ.mol}^{-1}$ contre $83,33 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour dihy-a .
- La formation de l'alkyl hydrure fait intervenir pour certaines voies, deux intermédiaires alkyle trans et agostique. Cependant, on constate que seulement les premiers TS qui forment l'agostique présentent les barrières énergétiques les plus élevées, alors que les autres intermédiaires exigent peu d'énergie pour se convertir puisqu'il s'agit d'une sorte d'isomérisation. De ce fait, on considère uniquement les barrières des premiers TS, pour étudier la réactivité des deux voies isomériques sur chacun des deux cycles.
- Au stade de formation de l'alkyl hydrure, l'analogie constatée antérieurement disparaît, puisque c'est plutôt la voie C qui présente les barrières énergétiques les plus élevées à l'encontre des étapes précédentes.

Figure 64 : enthalpie libre de la réaction des deux diastéréoisomères MAJPCCP1 et MINPCCP1 du M-acrylate avec H₂, pour les voies A* et C



*Les Structures schématisées sur le diagramme correspondent à la voie A

- Les barrières énergétiques le long de la voie A sont relativement plus basses, et la réaction à partir du diastéréoisomère minoritaire sqpl est cinétiquement plus favorisée. Le voie C donc est non favorable, et par la suite catalytiquement inactive.

A la lumière de ces résultats, il s'avère clair que la prédiction de l'énantiosélectivité dépend des barrières énergétiques relatives à $\text{MOLH}_2^\#$ -A et $\text{molh}_2^\#$ -a, impliquant ainsi que l'étape limitante et énantiodéterminante, est l'addition oxydante et non pas l'insertion migratrice ce qui est en bon accord avec les résultats de Landis *et al*, pour le cas du (R,R)-Me-DuPHOS.

En se basant sur ces conclusions, on peut calculer les paramètres cinétiques correspondant à l'étape discriminante qui n'est autre que l'addition oxydante :

Addition oxydante	ΔG^\ddagger (kJ.mol ⁻¹)	k (min ⁻¹)
MAJ \rightarrow $\text{MOLH}_2^\#$ -A	114,58	$3,14 \cdot 10^{-6}$
MIN \rightarrow $\text{molh}_2^\#$ -a	94,93	$8,71 \cdot 10^{-3}$

L'enthalpie libre d'activation relative le long de la voie MAJA est plus élevée que celle de la voie MINa de 10 kJ.mol⁻¹, donc le complexe d'hydrogène dérivant du diastéréoisomère minoritaire est plus réactif vis-à-vis de l'hydrogène.

Les calculs théoriques menés prévoient la formation de l'énantiomère R comme produit majoritaire de la réaction, à partir du cycle minoritaire, ce qui est en bon accord avec les résultats expérimentaux.

2- Le deuxième conformère PCCP2

L'étude de ce deuxième conformère a été plus simple que celle du premier vis-à-vis du nombre d'intermédiaires et états de transition à identifier. En effet, l'étape d'insertion migratrice conduisant à la formation d'alkyl-hydrure ne fait intervenir qu'un seul état de transition à l'opposé du premier conformère où on a rapporté l'apparition de plusieurs intermédiaires (agostique, alkyl-hydrure trans) au niveau de cette étape.

Les structures de l'ensemble des intermédiaires et états de transition sont représentées en annexe, d'autant plus qu'elles présentent les mêmes contraintes stériques que celles présentées préalablement.

Le tableau suivant expose les énergies électroniques en phase gazeuse des espèces intervenant dans les deux voies A et C pour le PCCP2. Les fréquences imaginaires de chaque état de transition sont également données.

Tableau 24 : Energie électronique des différentes structures optimisées correspondant aux conformères PCCP2, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	1,97		MIN+ H ₂	10,31	
MOLH ₂ -A	38,57		molh ₂ -a	30,33	
MOLH [#] -A	60,14	843i	molh ₂ [#] -a	53,67	823i
DIHY-A	41,51		dihy-a	38,32	
DIHY [#] -A	55,64	683i	dihy [#] -a	46,02	567i
ALHY-A	-40,62		alhy-a	-51,55	
MOLH ₂ -C	-3,35		molh ₂ -c	12,09	
MOLH [#] -C	44,16	776i	molh ₂ [#] -c	66,07	777i
DIHY-C	30,69		dihy-c	52,92	
DIHY [#] -C	80,63	712i	dihy [#] -c	100,93	728i
ALHY-C	-22,62		alhy-c	-22,70	

() : Fréquences imaginaires des états de transition (cm⁻¹)

Le nouveau diagramme énergétique est représenté plus loin, les principales conclusions qu'on en déduit sont :

- La voie A présente les barrières énergétiques les plus faibles, même situation que le premier conformère, par rapport à la voie C
- L'étape énantiodéterminante, qui présente la barrière énergétique la plus élevée est celle de l'addition oxydante, ce qui est identique au premier conformère
- Le diastéréoisomère majoritaire est moins réactif que son analogue minoritaire vis-à-vis de l'hydrogène, donc le sens de réactivité est maintenu le même que le premier conformère.

Les paramètres cinétiques de l'étape discriminante, l'addition oxydante, se résument dans le tableau suivant et sont déterminés par rapport au complexe MAJ_{PCCP1} :

Addition oxydante	ΔG^\ddagger (kJ.mol ⁻¹)	k (min ⁻¹)
MAJ → MOLH ₂ [#] -A	99,69	1,27 .10 ⁻³
MIN → molh ₂ [#] -a	83,25	9,6 .10 ⁻¹

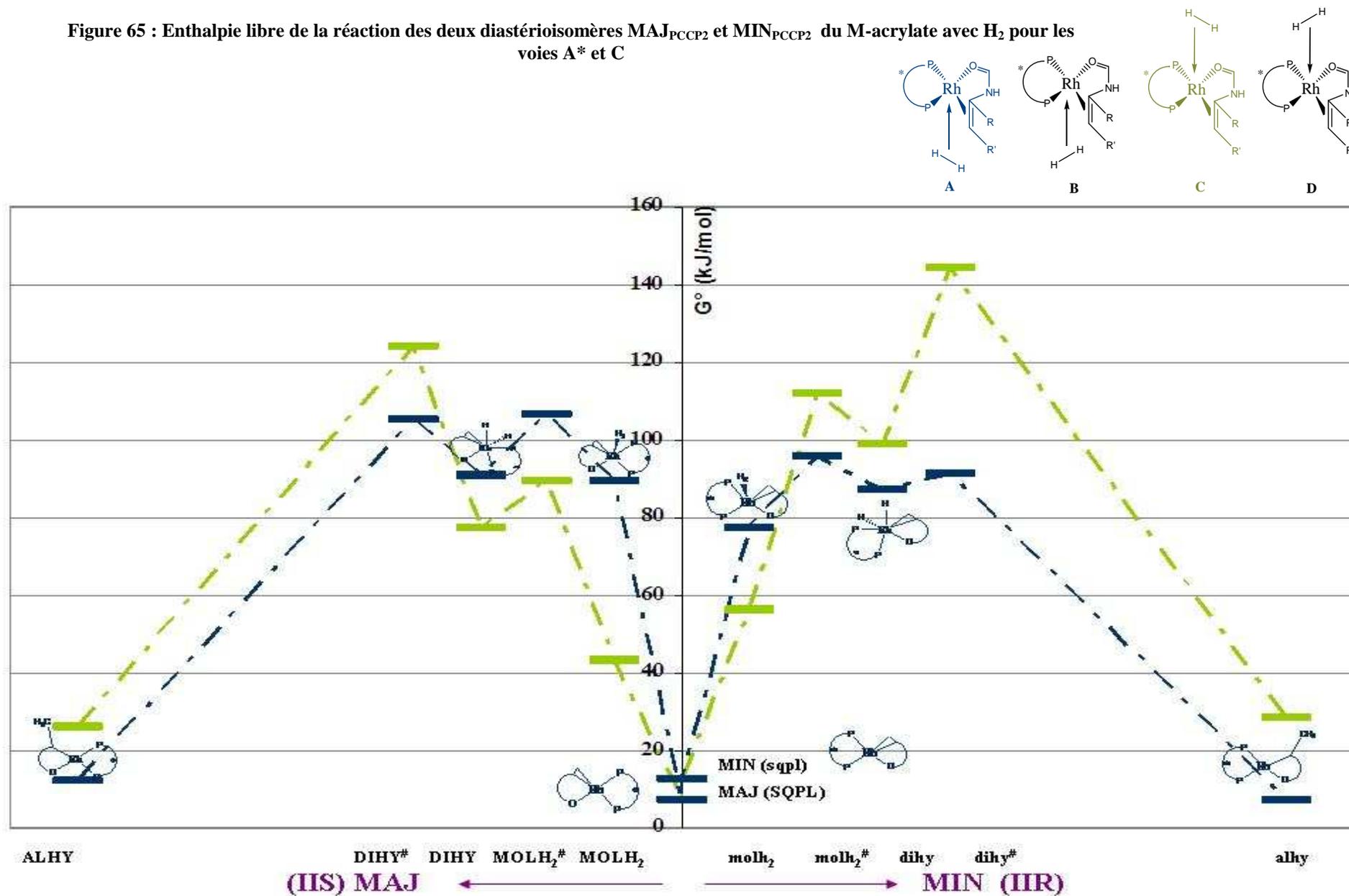
Cependant, si on compare les chemins réactionnels relatifs aux deux conformères, on s'aperçoit que PCCP1 présente des barrières plus hautes que celle de PCCP2, donc on va raisonner sur les calculs obtenus avec ce dernier pour assurer la comparaison avec les résultats expérimentaux, qui fera le sujet de la quatrième partie de ce manuscrit.

La différence de stabilité entre ces deux conformères peut être d'origine électronique ou stérique. Pour apporter une réponse à ce sujet, nous avons comparé la position des deux

carbones α et β par rapport au plan Rh-P-P, puisque plusieurs hypothèses soutiennent l'idée que la présence de C α dans ce plan procure une certaine stabilité.

		Cα / Rh-P-P (°)	Cβ / Rh-P-P (°)	$\Delta G^\#$ (kJ.mol$^{-1}$)
PCCP1	MOLH $_2^\#$ -A	-38,63	-24,95	114,58
	molh $_2^\#$ -a	35,46	19,97	94,93
PCCP2	MOLH $_2^\#$ -A	-39,53	-25,51	99,69
	molh $_2^\#$ -a	35,02	20,48	83,25

Figure 65 : Enthalpie libre de la réaction des deux diastérisomères MAJ_{PCCP2} et MIN_{PCCP2} du M-acrylate avec H₂ pour les voies A* et C



* Les structures schématisées sur le diagramme correspondent à la voie A

V. Modélisation de l'Emap : Identification du chemin réactionnel et réactivité

Le deuxième substrat a fait à son tour l'objet d'une étude théorique des deux étapes d'addition oxydante et d'insertion migratrice. Cependant avec ce deuxième substrat, nous nous sommes limités à étudier une seule configuration PCCP1, qui présente les structures diastéréoisomères de départ les plus stables énergétiquement.

V.1. Formation des deux diastéréoisomères

Les diastéréoisomères sont le résultat de la coordination du substrat au complexe solvaté selon deux énantiotopes possibles, accompagné de la libération de deux molécules de solvant, comme le montre la figure suivante :

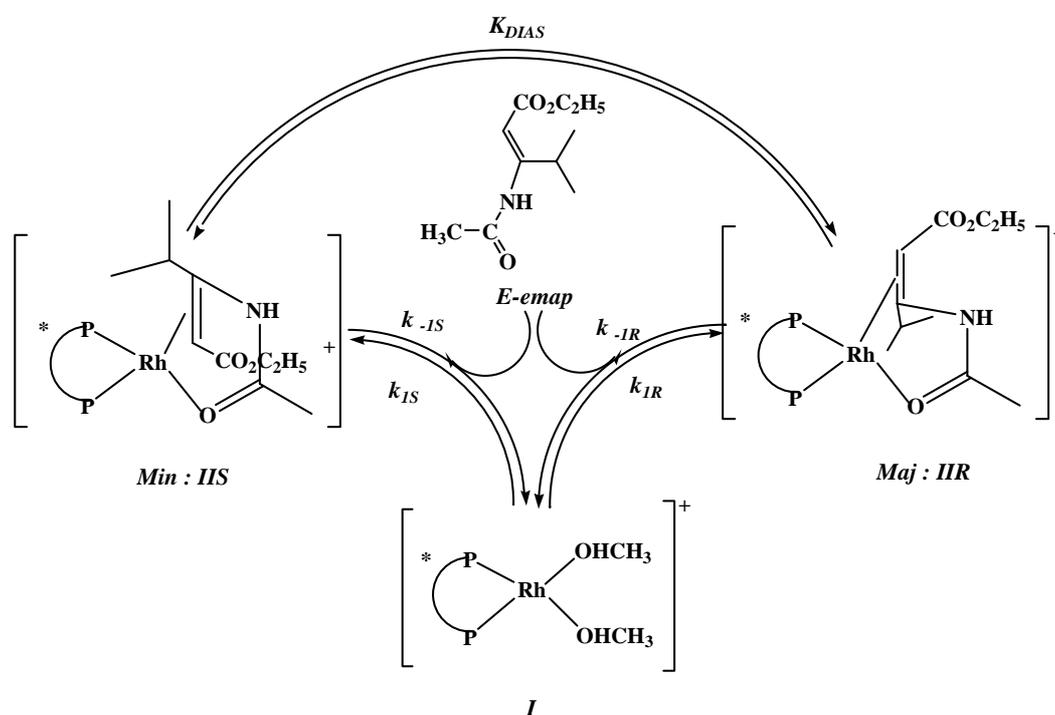
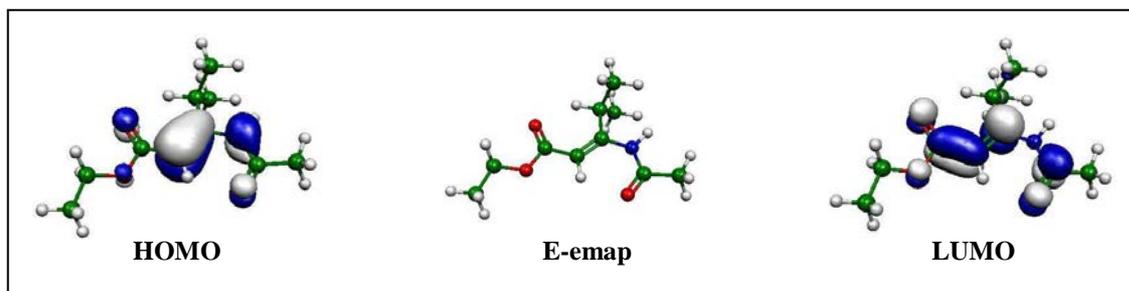


Figure 66 : Mécanismes de formation des deux diastéréoisomères de l'E-map

La formation des deux diastéréoisomères pour ce type de substrat β -substitué se fait de la même manière que celle des substrats α -substitués. En effet, la coordination de l'oléfine prochirale au centre métallique se fait à travers la double liaison C=C et l'oxygène de la fonction amide.

Le substrat en question présente une structure très encombrante, en comparaison avec celui étudié en premier. En effet la nature des substituants existant sur les deux carbones de l'oléfine est à l'origine de cet encombrement, ce qui peut engendrer ainsi une certaine gêne lors de la coordination. En raison de cet encombrement stérique, plusieurs structures de départ ont été optimisées pour trouver les plus stables. La structure optimisée du substrat est représentée comme suit :



Comparée à la structure du MAA, on note que le groupe ester C(O)OR est orienté différemment et la nature des substituants sur les deux carbones de la double liaison a changé. De chaque côté sont représentées les orbitales frontières qui vont contribuer à la coordination au centre métallique. La HOMO est majoritairement l'orbitale $\pi_{C=C}$ avec contribution des paires libres de l'oxygène, alors que la LUMO est la combinaison liante entre les orbitales $\pi^*_{C=C}$ et $\pi^*_{C=O}$.

Je reprends également pour ce deuxième substrat la comparaison avec les structures des deux diastéréoisomères donnée par la bibliographie :

Tableau 25 : Comparaison des structures des diastéréoisomères de l'E-emap avec celles existantes en bibliographie

Structure	Maj ^A	Min ^A	Maj ^L	Min ^L	X _{Maj} ¹	X _{BIP} ²	X _{Maj} ³	X _{Maj} ⁴	X _{Maj} ⁵
Réf.			135		136	137	138	139	140
Distance (Å)									
<i>Rh-Cα</i>	2,220	2,274	2,176	2,147	-	-	1,995	2,195	2,171
<i>Rh-Cβ</i>	2,227	2,182	2,097	2,200	-	-	2,049	2,246	2,197
<i>Rh-O</i>	2,191	2,184	2,146	2,147	-	-	2,108	2,113	2,128
<i>Rh-PtransO</i>	2,369	2,363	2,348	2,369	2,258	2,298	2,239	2,228	2,232
<i>Rh-PtransC</i>	2,319	2,306	2,392	2,413	2,276	2,3	2,272	2,271	2,289
<i>Cα-Cβ</i>	1,416	1,417	1,453	1,426	-	-	1,227	1,382	-
Angle (°)									
<i>O-Rh-C α</i>	78,2	77,3	78,4	79,1	-	-	77,8	77,8	78
<i>C α-Rh-Pcis</i>	109,34	110,76	104	107,2	-	-	107,5	109,6	109
<i>C α-Rh-Cβ</i>	37,13	37	37,7	38,3	-	-	-	36,2	36,9
<i>P-Rh-P</i>	84,05	83,48	84,9	84,5	83,25	83,527	83,1	83	83,1
<i>O-Rh-Pcis</i>	87,43	89,73	94,6	88,9	-	-	92,6	88,9	89,8
<i>Rh-PtransO-C₁</i>	109,27	110,07	109	107,8	108,9	108,95	-	110,6	-
<i>Rh-PtransC-C₂</i>	107,26	108,47	109,5	108,1	110,3	108,3	-	110,4	-

(A) Nos géométries optimisées ; (1) [(COD)Rh((R,R)-Me-BPE)](BF₄) ; (2) une analyse rayon-X que nous avons effectué et qui donne la structure du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) ; (3) [Rh((R,R)-DIPAMP) (Z)- β -propyl- α -acetamidoacrylate)](BF₄) ; (4) [Rh(DIPHOS)(methyl (Z)- α -acetamidocinnamate)](BF₄) ; (5) [Rh((S,S)-CHIRAPHOS)(ethyl (Z)- α -acetamidocinnamate)](ClO₄) ; (L) Résultats théoriques de Landis pour le [Rh((R,R)-Me-DuPHOS) substrat modèle] optimisé en utilisant la méthode Oniom (B3LYP/LABL2DZ :HF/LANL2MB :UFF).

Les données cinétiques et thermodynamiques de la formation des deux diastéréoisomères ainsi que leur interconversion se résument dans le **Tableau 26**. L'optimisation a été faite en un premier temps dans le vide puis reprise en considérant les interactions avec le solvant ainsi que la température réactionnelle. Les méthodes de calculs sont identiques à celles utilisées pour le MAA et décrites auparavant.

¹³⁵ S. Fledgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714

¹³⁶ M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. A. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125-10138.

¹³⁷ Voir Figure 87 : Diffractogramme du Rh (bis (R,R)-Me-BPE)

¹³⁸ B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thomas, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, 9, 1392 –1395

¹³⁹ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *Inorganica Chimica. Acta.* **1979**, 37, L477-L479

¹⁴⁰ A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5952-5954

Tableau 26 : Exploitation cinétique et thermodynamique de la formation des deux diastéréoisomères

<u>Configuration PCCP₁</u>				
	ΔH^0 (kJ.mol ⁻¹)	ΔG^0 (kJ.mol ⁻¹)	K	
$I + E - \text{emap} \Leftrightarrow \text{MAJ} + 2 \text{CH}_3\text{OH}$				
(a)	-3,92	-21,6	$K_R = \frac{k_{1R}}{k_{-1R}}$	
(b)	10,25	-10,73		6,3 . 10 ³
(c)	10,14	-11,42		76
$I + E - \text{emap} \Leftrightarrow \text{MIN} + 2 \text{CH}_3\text{OH}$				
(a)	7,77	-10,85	$K_S = \frac{k_{1S}}{k_{-1S}}$	
(b)	21,71	-1,2		80
(c)	21,61	-1,95		1,6
$\text{MAJ} \Leftrightarrow \text{MIN}$				
(a)	11,69	10,73	$K_{DIAS} = \frac{k_{1S} k_{-1R}}{k_{1R} k_{-1S}}$	
(b)	11,46	9,53		1,3 . 10 ⁻²
(c)	11,47	9,49		2,1 . 10 ⁻²

(d) Optimisation dans en phase gaz à 298,15 K, G.03

(e) Optimisation en considérant le solvant, Méthanol, comme continuum polarisable, à 298,15 K, G.09

(f) Optimisation en considérant le solvant, Méthanol, comme continuum polarisable, à 308,15 K, G.09

La réaction de la formation du majoritaire pour E-emap, calculée dans le vide, est légèrement exothermique en absence du solvant, mais lorsque ce dernier est considéré, la réaction devient endothermique et elle reste exergonique. La formation du minoritaire est toujours endothermique et exergonique.

Ce comportement est différent à celui de la formation des deux diastéréoisomères dans le cas du MAA puisque la réaction reste toujours exothermique, indépendamment de la méthode de calcul considérée (sans ou avec solvant).

L'interconversion des deux diastéréoisomères, dans le sens où le majoritaire se convertit en minoritaire, est une réaction endergonique ($\Delta G^0 > 0$). Cette étape a fait l'objet d'une récente étude basée sur la modélisation théorique et les analyses RMN, impliquant le solvant.

La méthode des quadrants décrite précédemment a été également utilisée pour comprendre l'origine de la différence de stabilité entre les deux diastéréoisomères. En effet, la stabilité des deux diastéréoisomères peut être attribuée à la position du carbone C_α qui porte le groupement le plus encombrant, l'iso-propyle. Au niveau du minoritaire, ce carbone est placé dans un quadrant encombrant, alors que pour le majoritaire, c'est plutôt l'inverse, ce qui pourrait expliquer alors sa stabilité énergétique.

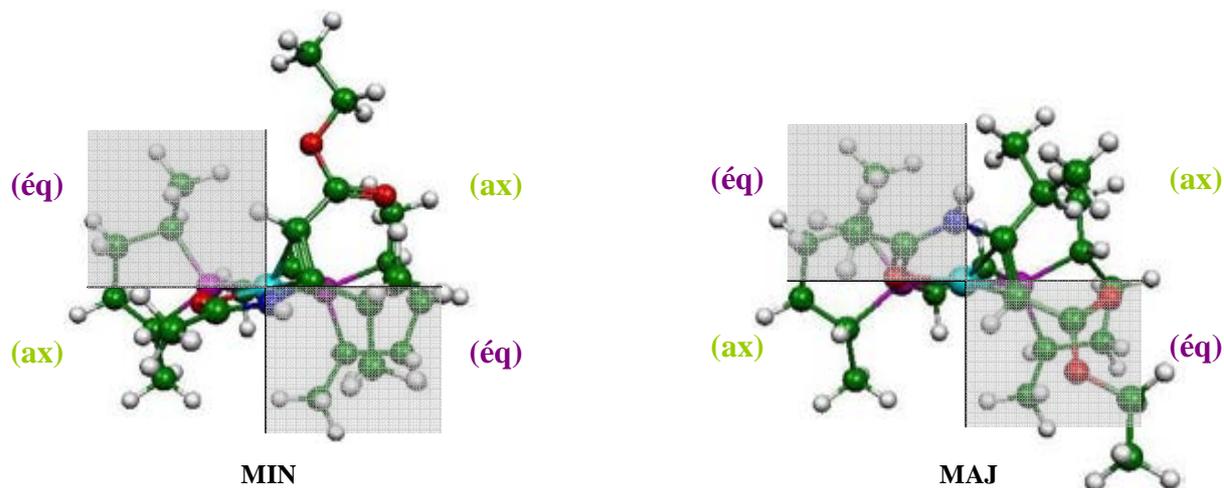
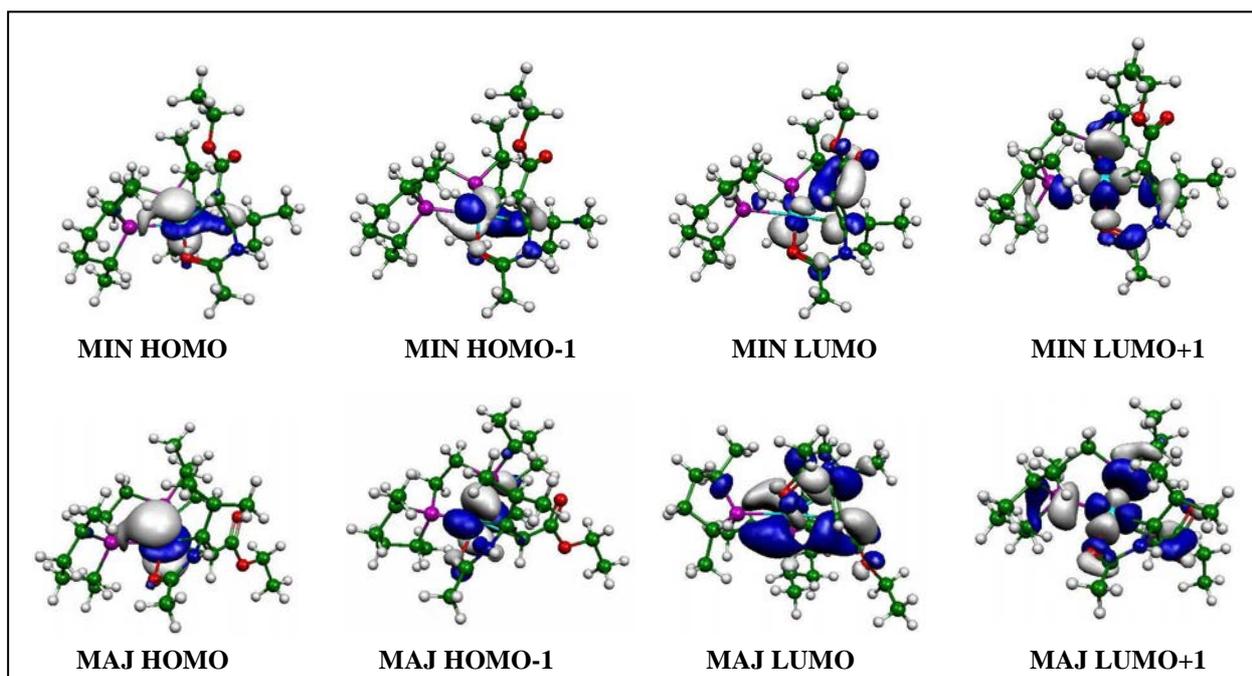


Figure 67 : Représentation de la structure des deux diastéréoisomères de E-emap selon la règle des quadrants, les zones ombrées indiquent la gêne stérique que posent les groupements méthyles du ligand en position équatoriale

La différence de stabilité peut être également d'origine électronique, d'où l'intérêt de comparer les orbitales frontières des deux diastéréoisomères.



Plus le carbone C_α est proche du plan Rh-P-P, meilleure est la rétrodonation de l'orbitale d du métal vers l'orbitale π^* de l'alcène. Au niveau de MAJ, la liaison C_α -Rh est de 2,22 Å, alors que pour MIN, cette liaison est plus longue d'environ 0,054 Å, ce qui va bien dans le sens de la différence de stabilité entre ces deux diastéréoisomères.

La nature des deux énantiomères peut être prévue à partir de la structure des deux diastéréoisomères, en utilisant les règles séquentielles proposées par R. S. Cahn, C. Ingold et V.

Prelog¹⁴¹. Le minoritaire est à l'origine de l'énantiomère S selon l'orientation des substituants sur le carbone asymétrique, alors que le majoritaire permet d'obtenir l'autre énantiomère R.

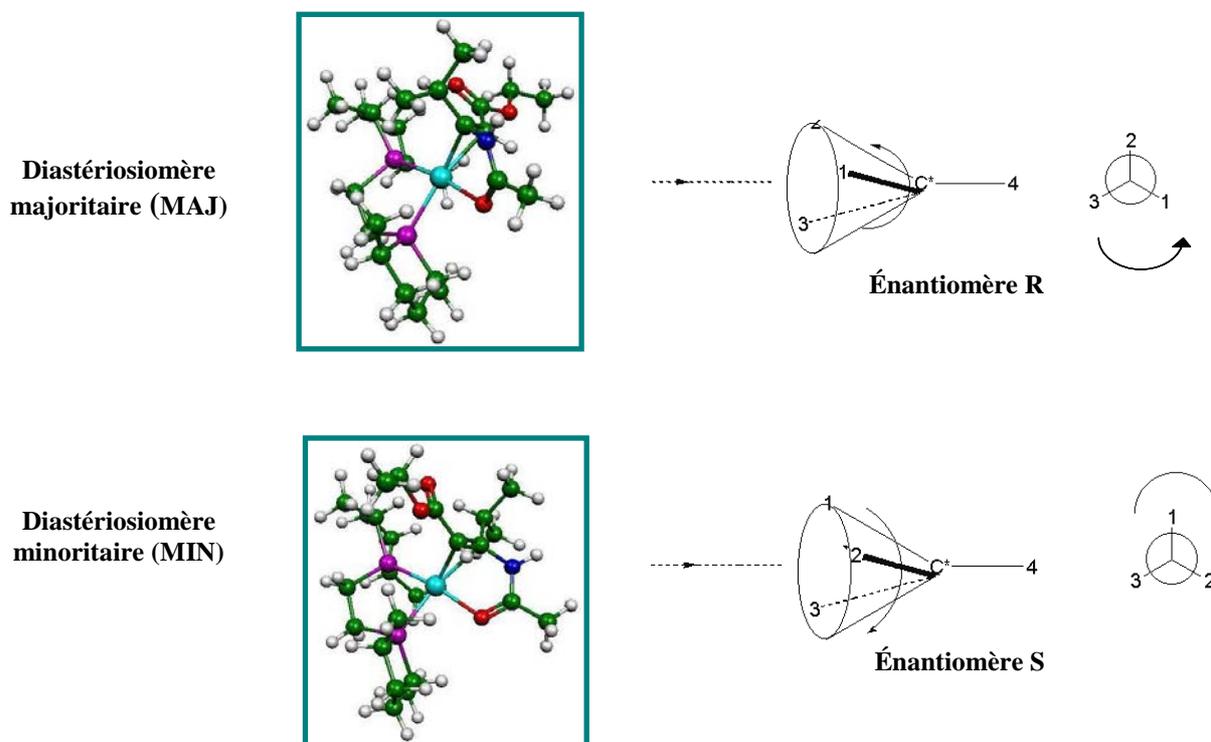


Figure 68 : Prédiction de la configuration de l'énantiomère obtenu à partir de chaque diastéréoisomère de E-map (1 : NHCOCH_3 ; 2 : $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 3 : COOC_2H_5 ; 4 : H)

V.2. Aspect thermodynamique du chemin réactionnel étudié

Comme pour le cas du premier substrat, la modélisation théorique dans le cas de E-map a été limitée à l'étude de l'étape d'addition oxydante et de l'insertion migratrice pour les deux voies isomériques A et C. L'attribution des voies isomériques se fait en considérant la nature du carbone qui sera hydrogéné en premier lieu, autrement dit, la voie C commence par hydrogéner C_α , alors que la voie A commence par C_β .

Le **Tableau 27** rassemble les énergies électroniques des différents intermédiaires ainsi que les fréquences imaginaires des états de transition.

¹⁴¹ (a) R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 413-447, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* **1966**, 5, 385-415, 511; (b) V. Prelog and G. Helmchen, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 614-631, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* **1982**, 21, 567-583.

Tableau 27: Energie électronique des différentes structures optimisées à partir des deux complexes plan carré de l'E-emap, relative au MAJ + H₂ (kJ.mol⁻¹) (les fréquences imaginaires des états de transition sont données)

MAJ+H ₂	0		molh ₂ -a-att	25,78	
MOLH ₂ -A-dét	-1,93		molh ₂ [#] -a	51,45	681i
MOLH ₂ [#] -A	47,73	535i	dihy-a	38,69	
DIHY-A	42,57		dihy [#] -a	80,56	661i
DIHY [#] -A	91,26	652i	agos-a	45,23	
ALHY-A	-31,05		agos [#] -a	49,94	93i
MOLH ₂ -C-dét	-1,89		alhy-a	-23,63	
MOLH ₂ [#] -C	42,93	635i	molh ₂ -c-dét	11,41	
DIHY-C	28,39		molh ₂ [#] -c-dét	-	
DIHY [#] -C	65,51	638i	molh ₂ -c-att	22,92	
AGOS-C	33,92		molh ₂ [#] -c	54,04	855i
AGOS [#] -C	34,41	21i	dihy-c	27,89	
ALHY-C	-41,50		dihy [#] -c	51,58	645i
MIN+ H ₂	11,66		agos-c	20,77	
molh ₂ -a-dét	12,33		agos [#] -c	9,91	22i
molh ₂ [#] -a-dét	27,48	82i	alhy-c	-41,12	

() : Fréquences imaginaires des états de transition (cm⁻¹)

Les notations att et dét sont relatives à la position de la molécule d'hydrogène par rapport au centre métallique rhodium. La comparaison des distances et angles variant au niveau de l'ensemble des structures est donnée au niveau de l'annexe.

1- Conversion du diastéréoisomère plan carré en complexe moléculaire d'hydrogène

A partir de chaque diastéréoisomère et selon l'orientation de H₂ vis-à-vis du centre métallique ainsi que du plan Rh-P-P, on obtient deux complexes moléculaires d'hydrogène. Lors de la formation de ces complexes à partir du diastéréoisomère plan carré, l'arrangement spatial de cette dernière molécule est perturbé puisque l'attaque de l'hydrogène est gouvernée par l'encombrement stérique.

Ayant choisi d'étudier le système (ligand-substrat) au complet, l'optimisation des complexes moléculaires d'hydrogène a été une tâche très difficile liée essentiellement à la taille des substituants sur les carbones de l'oléfine. En effet, la gêne stérique engendrée par ces substituants, empêche la molécule d'hydrogène de se coordonner au rhodium. En conséquence, nous n'avons localisé que des complexes dont la molécule d'hydrogène est complètement détachée du centre métallique et située à une distance moyenne de l'ordre de 4 Å. Ces complexes sont schématisés ci-dessous.

La stabilité des complexes moléculaires varie selon la nature du paramètre considéré pour faire la comparaison. En effet, l'énergie électronique relative aboutit à cet ordre : **MOLH₂-A-dét**<**MOLH₂-C-dét**<<**molh₂-a-dét**<**molh₂-c-dét** ~ -1,93<-1,89<12,33<22,92 kJ.mol⁻¹, alors qu'avec l'énergie libre on a ; **MOLH₂-C-dét**<**MOLH₂-A-dét**<**molh₂-a-dét**<**molh₂-c-dét** ~ 11,97<18,25<23,35< 25,98 kJ.mol⁻¹, on assiste alors à une inversion entre les deux couples.

Cependant, les deux complexes moléculaires issus du diastéréoisomère minoritaire sont plus stables, et nous ont permis de trouver une structure dans laquelle H₂ est attaché au rhodium.

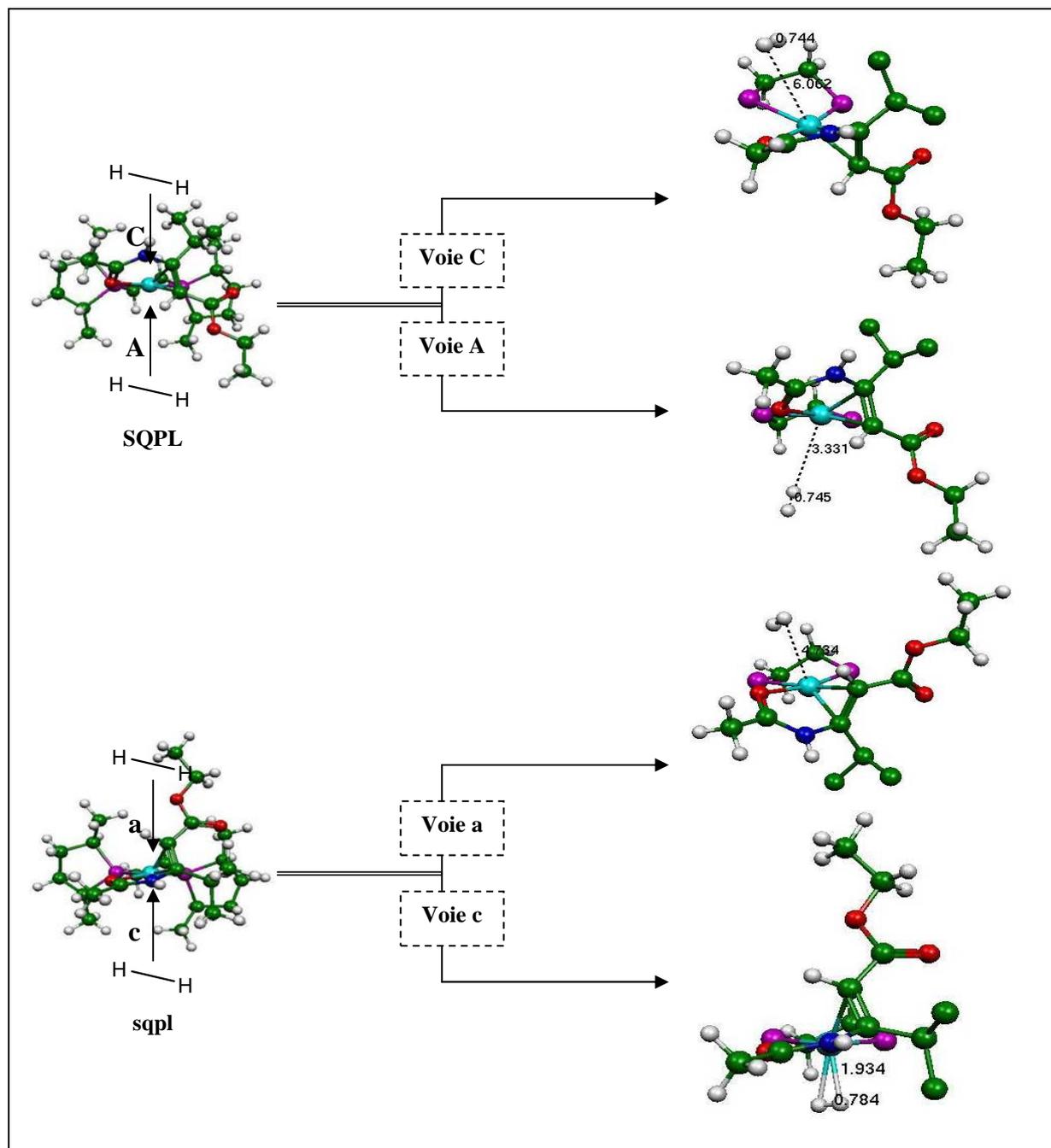


Figure 69 : Formation des complexes moléculaires d'hydrogène à partir du plan carré de E-map (Par souci de clarté les hydrogènes du groupement isopropyle ont été éliminés sur les complexes d'hydrogène moléculaire)

Le passage du complexe de H₂ détaché à attaché se fait à travers un état de transition, dont la localisation n'a pu être obtenue que pour la voie A. Les complexes d'hydrogène attaché sont significativement moins stables que leurs homologues détachés.

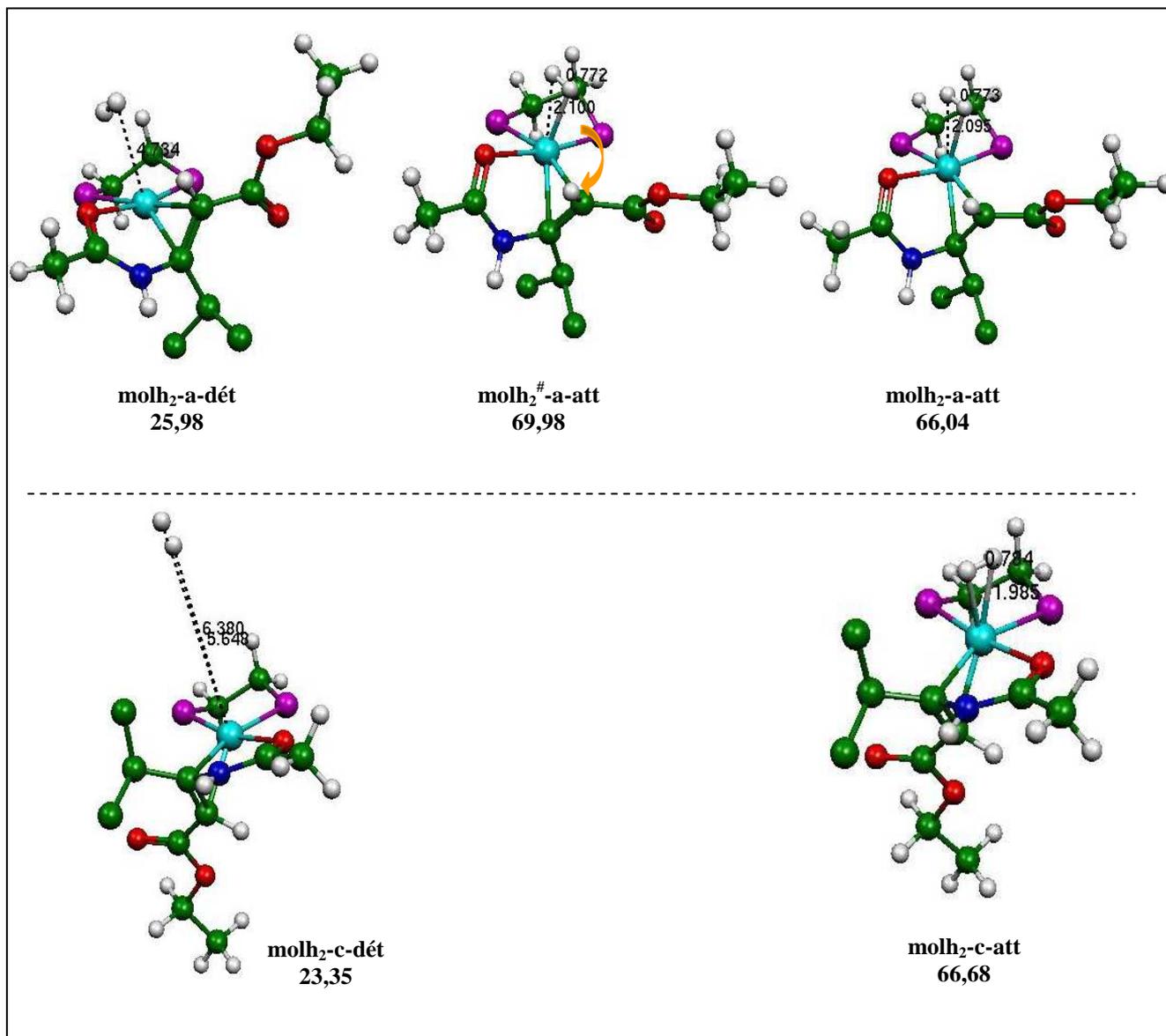


Figure 70 : Rapprochement de la molécule d'hydrogène pour former le complexe moléculaire attaché

La coordination de la molécule d'hydrogène au rhodium s'accompagne d'une certaine distorsion de géométrie, les deux carbones de l'oléfine étant écartés davantage du plan Rh-P-P par rapport aux structures de départ plan carré, (Voir Tableau 28).

Tableau 28 : Variation de la position des deux carbones de l'oléfine lors de la conversion du complexe plan en complexe moléculaire d'hydrogène

	$C_{\beta} / \text{Rh-P-P } (^{\circ})$		$C_{\alpha} / \text{Rh-P-P } (^{\circ})$	
	A	C	A	C
SQPL	-6,54		15,37	
MOLH₂-dét	-6,50	-7,07	15,38	14,91
sqpl	25,04		3,58	
molh₂-dét	3,06	24,44	-16,40	3,00
molh₂-att	-9,96	32,49	-28,95	10,62

Pour les **MOLH₂-dét**, les variations par rapport à la structure du **SQPL** sont minimales, par contre pour le cas des **molh₂-dét** et **molh₂-att**, on note plus de changement. Comme on l'a vu précédemment avec le M-acrylate, l'étape de formation des complexes d'hydrogène moléculaire est souvent endothermique et endergonique. Le **molh₂-c-dét** présente une exception puisque sa réaction de formation est légèrement exothermique. La transformation des complexes d'hydrogène moléculaire détaché en attaché n'est pas une réaction spontanée et nécessite un apport d'énergie considérable.

Tableau 29 : Donnée thermodynamique de l'étape de formation des complexes d'hydrogène moléculaire

Etapes	ΔH (kJ.mol ⁻¹)	ΔG (kJ.mol ⁻¹)
SQPL → MOLH₂-A-dét	1,97	18,25
SQPL → MOLH₂-C-dét	2,51	11,97
sqpl → molh₂-a-dét	5,03	15,25
sqpl → molh₂-c-dét	-2,14	12,62
molh₂-a-dét → molh₂-a-att	15,46	40,06
molh₂-c-dét → molh₂-c-att	20,13	43,33

Pour comprendre la différence de stabilité entre les complexes d'hydrogène moléculaire attachés et détachés, on a calculé les orbitales frontières pour le cas des deux complexes **molh₂-c-att** et **molh₂-c-dét**. La comparaison de ces orbitales ne montre pas une différence significative, sauf que le recouvrement entre l'orbitale d du rhodium et les orbitales de l'alcène est meilleur quand la molécule d'hydrogène est détachée, puisqu'il y a moins de distorsion de géométrie.

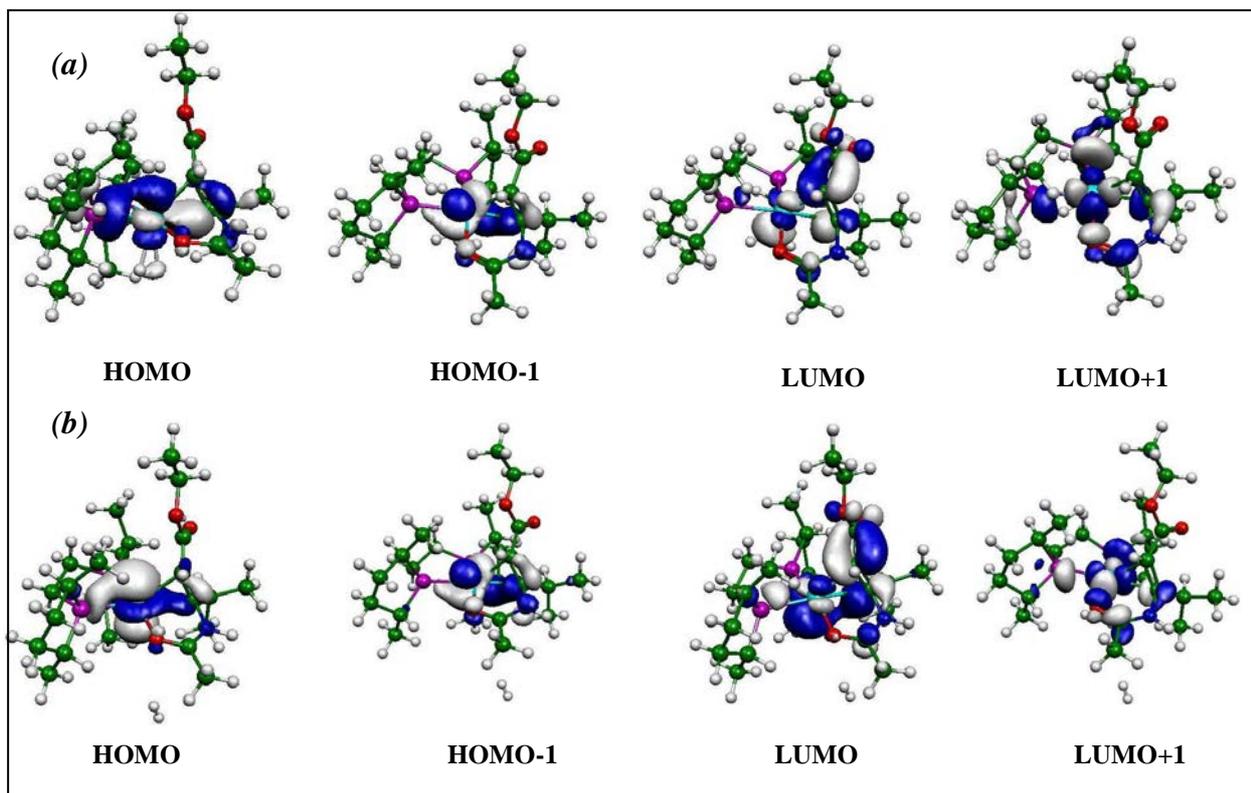
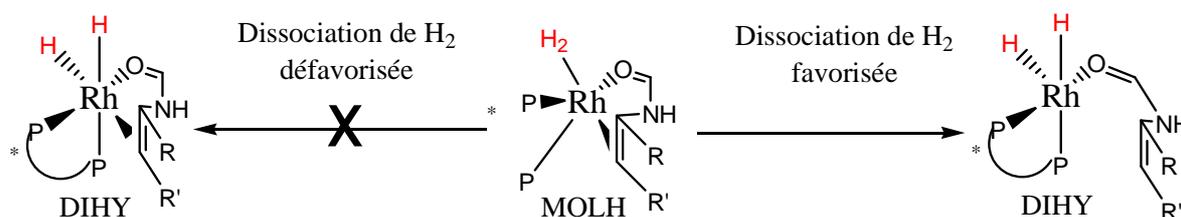


Figure 71 : Orbitales frontières des complexes d'hydrogène moléculaire ; (a) molh2-c-att, (b) molh2-c-dét

2- Conversion du complexe d'hydrogène en dihydrure

La taille des substituants sur les deux carbones de l'oléfine pose encore des problèmes. En effet, avec le dihydrure, nous avons rencontré certaines difficultés puisque la double liaison de l'oléfine reste décoordonnée du centre métallique, bien que nous ayons tenté à plusieurs reprises de changer les angles pour la maintenir coordonnée mais en vain.



Afin que la dissociation puisse se faire, il faut libérer le centre métallique de l'environnement encombrant qui l'entoure en particulier de la double liaison C=C, ce qui fait alors apparaître un angle (H_1-Rh-H_2) de 80° , ainsi que la liaison $Rh-C_u$ passe de 2,3 à 3,3 Å en moyenne.

En comparant les quatre dihydrures obtenus, on note que la différence d'énergie entre eux est moins importante qu'au niveau des complexes d'hydrogène moléculaire, en plus ceux correspondant à la voie C sont toujours les plus stables (E : **dihy-c** < **DIHY-C** < **dihy-a** < **DIHY-A**

~ 27,89<28,39<38,69<42,57 ; G : DIHY-C<dihy-c<dihy-a<DIHY-A ~ 60,58<64,56<67,14<71,42).

Tableau 30 : Données thermodynamiques de l'étape de formation des dihydrures

Étapes	ΔH (kJ.mol ⁻¹)	ΔG (kJ.mol ⁻¹)
MOLH2-A-dét→DIHY-A	49,17	53,17
MOLH2-C-dét→DIHY-C	35,44	48,61
molh2-a-att→dihy-a	14,66	1,1
molh2-c-att→dihy-c	7,42	-2,12

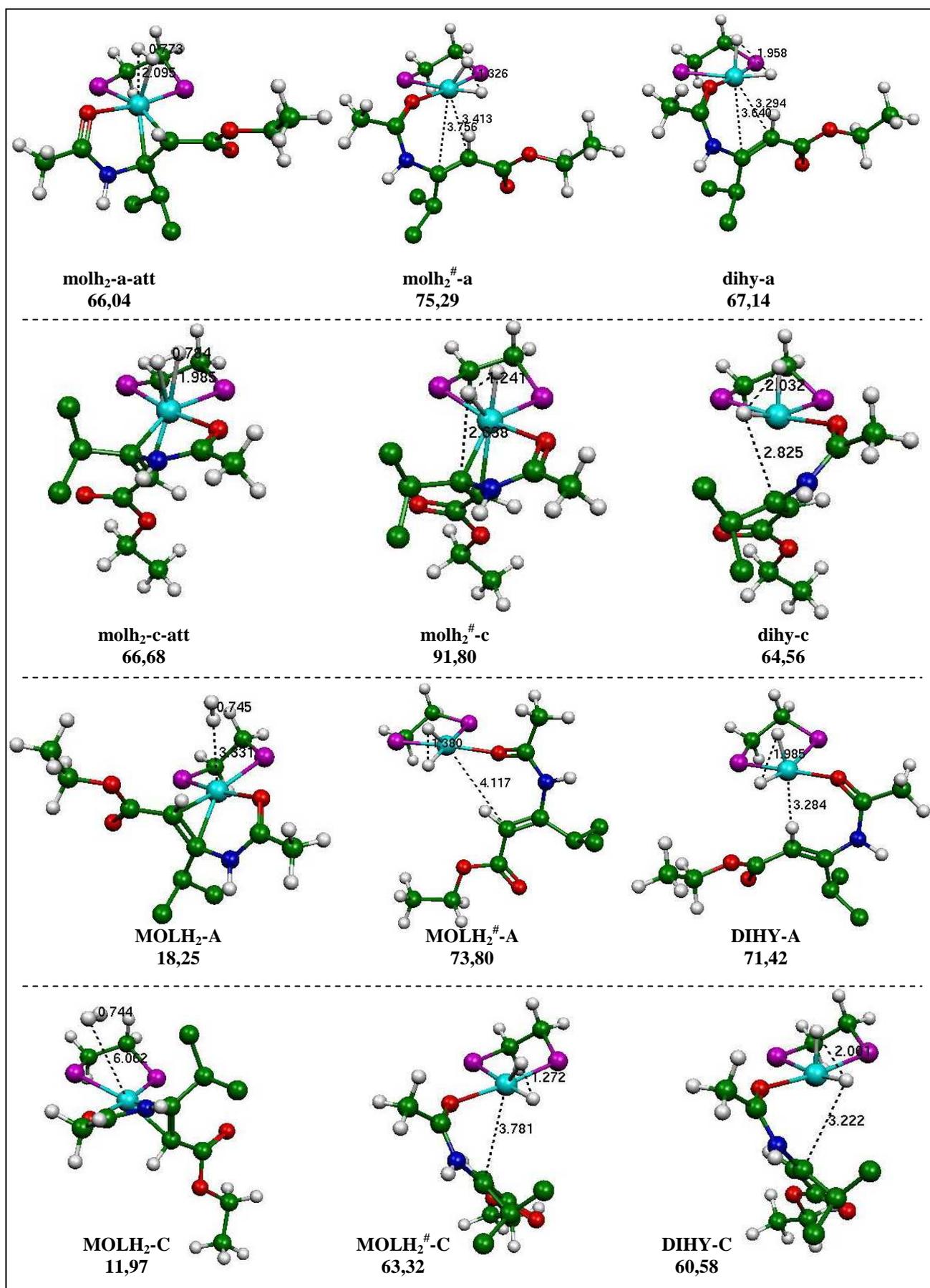
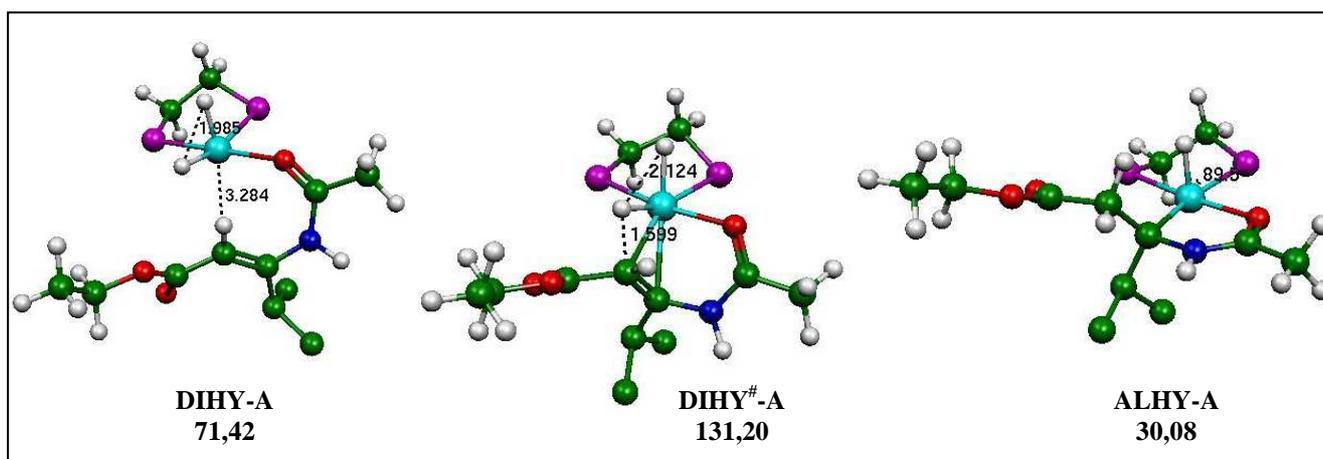


Figure 72 : Conversion du complexe moléculaire d'hydrogène en dihydrure

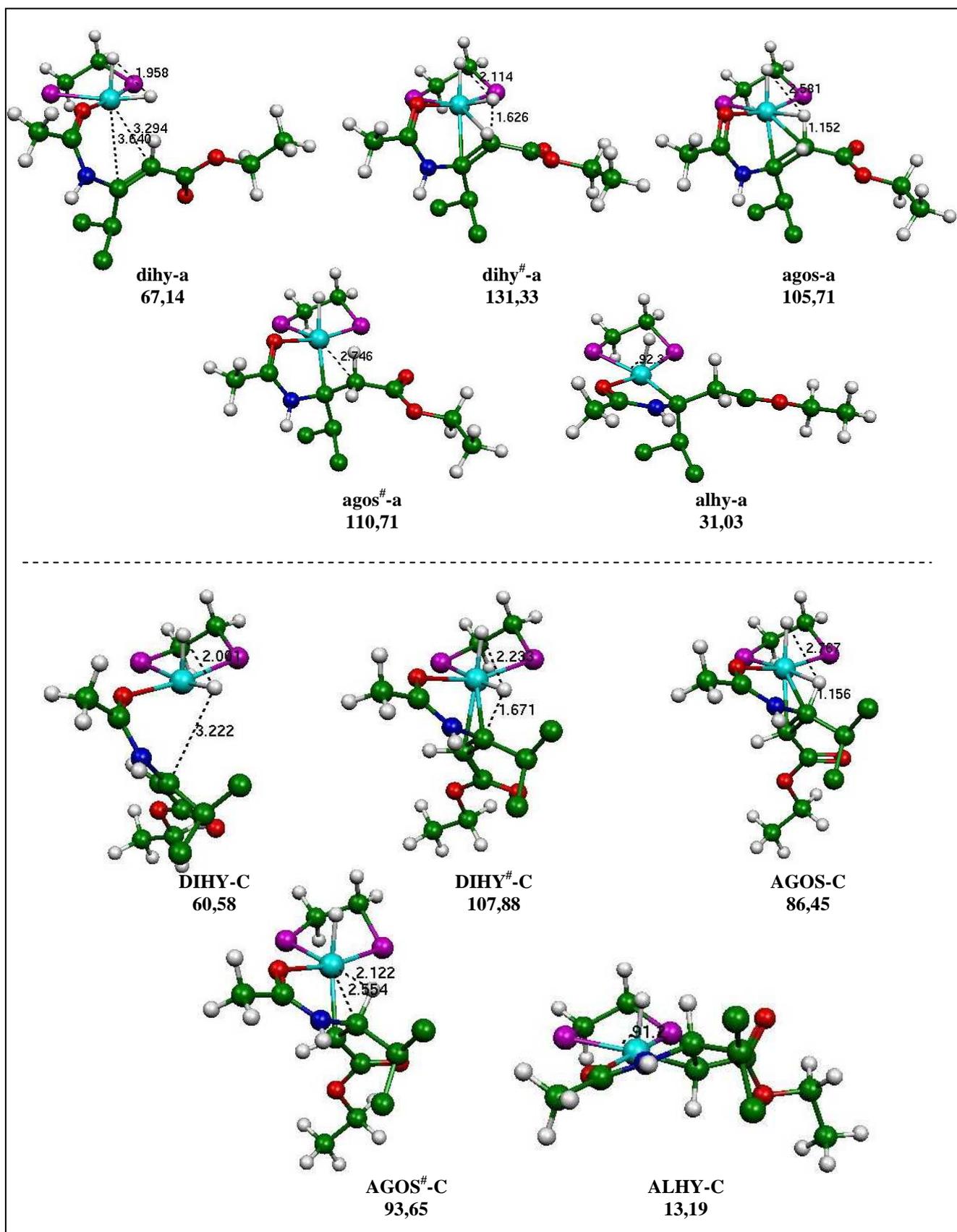
3- Conversion du dihydrure en alkylhydrure

Une fois le dihydrure formé, il va subir une insertion migratrice de la double liaison C=C dans la liaison Rh-H, pour conduire au dernier intermédiaire considéré au niveau de cette étude, l'alkyl-hydrure, qui présente une structure octaédrique monovacante. L'obtention des quatre alkyl-hydrure dépend du chemin suivi, d'où l'intérêt de les étudier séparément.

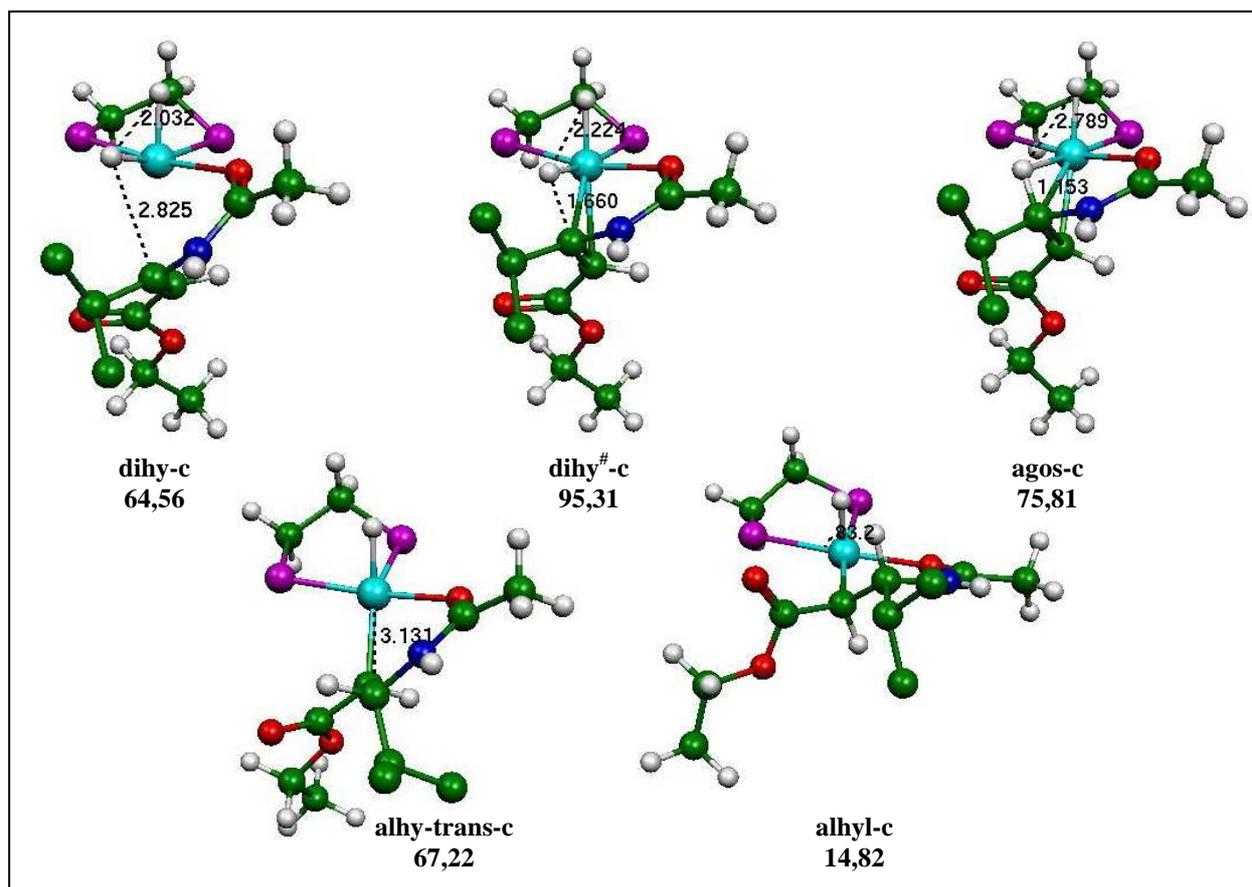
- La voie MAJ A est la plus simple, puisque l'**ALHY-A** est obtenu directement à partir du **DIHY-A** à travers un seul état de transition et la réaction est exothermique et exergonique ($\Delta H \sim -63,38$; $\Delta G \sim -41,34$). La structure de l'**ALHY** est stabilisée par la présence d'un carbanion sur le carbone α



- Pour les deux voies MIN A et MAJ C, la formation de l'alkyl-hydrure se fait par le passage par un intermédiaire agostique, ce qui implique alors l'addition d'un nouveau état de transition pour chacun, **agos[#]-a** et **AGOS[#]-C**. La transformation des dihydrures en alkyl-hydrure est exothermique et exergonique pour les deux cas (**alkyl-a** : $\Delta H \sim -52,88$; $\Delta G \sim -36,11$ – **ALHY-C** : $\Delta H \sim -60,56$; $\Delta G \sim -47,39$).



- Au niveau de la voie MIN C, nous avons localisé deux intermédiaires supplémentaires, un agostique et un alkyl-hydrure trans, sachant que nous avons déjà observé ce dernier dans le même cas actuel avec le premier substrat, M-acrylate. Nous signalons qu'en dépit de toutes de nos tentatives d'optimiser les deux états de transition **agos[#]-c** et **alhy-trans[#]-c**, on n'a pas réussi à les localiser. La réaction globale de passage de dihydrure à l'alkyle est à son tour exothermique et exergonique ($\Delta H \sim -58,99$; $\Delta G \sim -49,73$).



La stabilité relative des quatre alkyl-hydrures obtenus est donnée comme suit : pour E ; **ALHY-C**<**alhy-c**<**ALHY-A**<**alhy-a** $\sim -41,50 < -41,12 < -31,05 < -23,63$; pour G ; **ALHY-C**<**alhy-c**<**ALHY-A**<**alhy-a** $\sim 13,19 < 14,82 < 30,08 < 31,03$. Avec l'énergie électronique ou libre, on a toujours les structures alkyl-hydrure issues de la voie C plus stable.

VI.2. Aspect cinétique du chemin réactionnel étudié

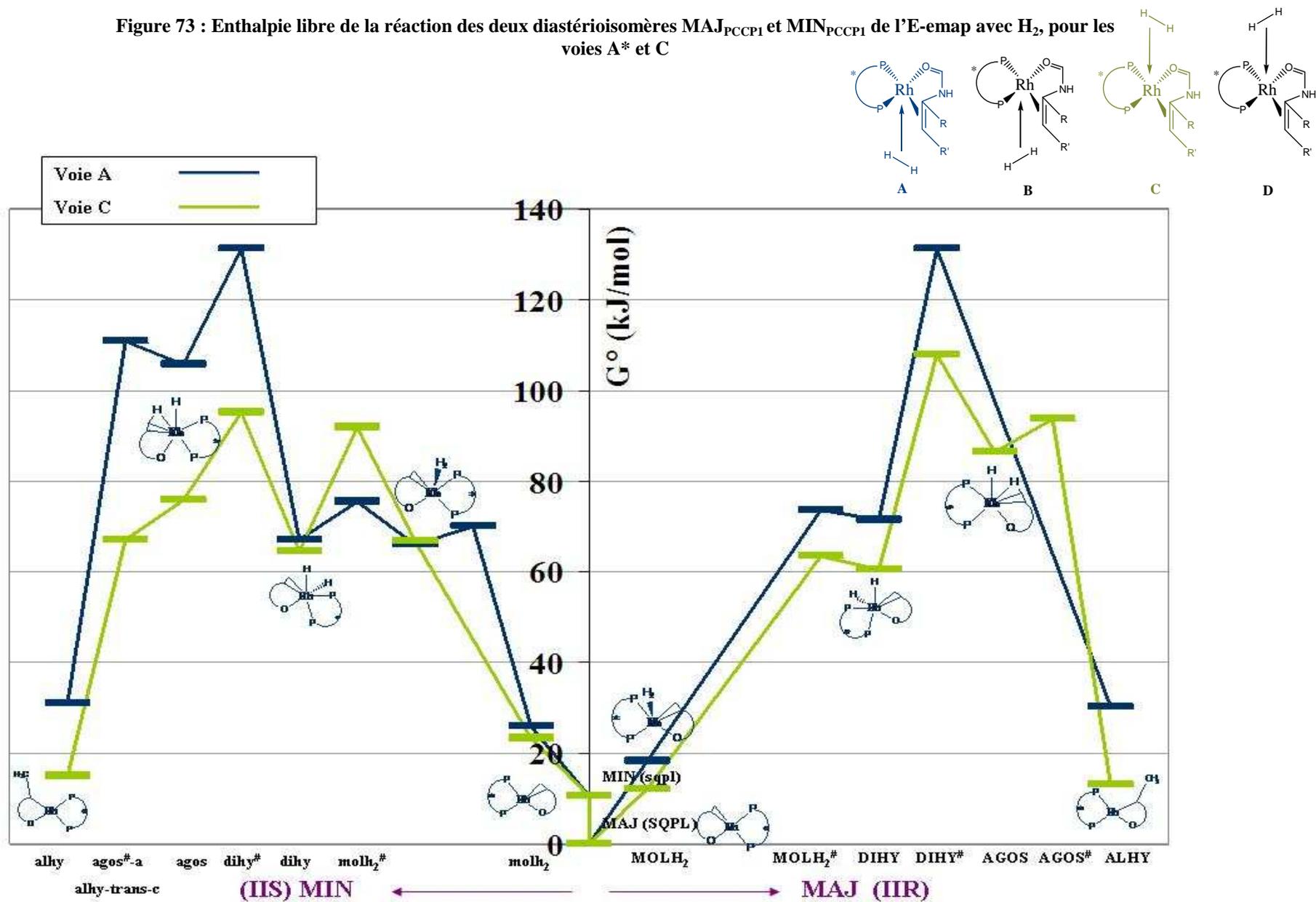
Comme discuté ci-dessus, il y a deux voies isomériques considérées pour la réaction d'hydrogénation de E-emap en utilisant comme catalyseur $[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-Me-BPE}]^+$. L'association de ce précurseur catalytique avec le substrat engendre la formation de deux diastéréoisomères, **SQPL** et **sqpl**.

La **Figure 73** illustre le profil de l'énergie libre de l'hydrogénation asymétrique catalytique de l'E-emap en fonction de la coordonnée réactionnelle. Ce diagramme montre que la réaction examinée, à partir du complexe plan carré jusqu'à l'alkyl-hydrure penta-coordonné, est

endergonique quelle que soit la voie isomérique considérée. Les informations données par ce diagramme sont assez variées :

- Pour les chemins réactionnels conduisant à l'énantiomère S, les enthalpies libres d'activation de l'addition oxydante de l'hydrogène au complexe plan carré pour former les dihydrures **molh2-a** et **molh2-c** sont respectivement 64,56 et 81,07 kJ.mol⁻¹, alors que celles de l'insertion migratrice de la double liaison C=C dans la liaison Rh-H qui donne lieu aux alkyl-hydrures **dihy-a** et **dihy-c** sont respectivement 120,60 et 84,58 kJ.mol⁻¹.
- Pour les chemins réactionnels conduisant à l'énantiomère R, les enthalpies libres d'activation de l'addition oxydante de l'hydrogène au complexe plan carré pour former les dihydrures **MOLH2-A** et **MOLH2-C** sont respectivement 73,80 et 63,32 kJ.mol⁻¹, alors que celles de l'insertion migratrice de la double liaison C=C dans la liaison Rh-H qui donne lieu aux alkyl-hydrures **DIHY-A** et **DIHY-C** sont respectivement 131,20 et 107,88 kJ.mol⁻¹.
- Pour le cycle **MIN**, on constate un croisement des voies A et C suite à l'inversion de l'ordre de stabilité des états de transition. En effet tandis qu'au niveau de l'addition oxydante, **molh2[#]-a** est plus stable que **molh2[#]-c**, la situation change au niveau de l'insertion migratrice, et c'est plutôt **dihy-c** qui devient largement plus stable. Au contraire, le cycle **MAJ** ne présente pas de croisement, autrement dit tous les états de transition de la voie C sont nettement plus stables, que ceux de la voie A.
- La comparaison des deux voies isomériques montre que la voie C présente les barrières énergétiques les plus faibles sur les deux cycles (**MIN** et **MAJ**), pour l'ensemble des états de transition calculés.
- L'examen de la voie C implique que l'étape limitante est celle de l'insertion migratrice correspondant aux états de transition **DIHY[#]-C** et **dihy[#]-c**, les barrières énergétiques relatives sont 107,88 et 84,58 kJ.mol⁻¹. Par conséquent, **dihy[#]-c** est le plus réactif, avec un écart d'énergie estimé à 23,31 kJ.mol⁻¹.
- L'énantiomère majoritaire produit le long de la voie considérée est le conformère S. En outre, on note que le plan carré le moins stable, **sqpl**, présente une énergie d'activation apparente plus petite pour la réaction d'hydrogénation de E-emap que son diastéréoisomère majoritaire, **SQPL**.
- L'ensemble des états de transition obtenus après l'insertion migratrice présentent des barrières énergétiques faibles,
- et n'ont donc aucune influence sur les conclusions obtenues. Par la suite la non-localisation des deux états de transition, **agos[#]-c** et **alhy-trans[#]-c**, ne posera pas de problèmes sur notre raisonnement.

Figure 73 : Enthalpie libre de la réaction des deux diastéroisomères MAJ_{PCCP1} et MIN_{PCCP1} de l'E-emap avec H₂, pour les voies A* et C



*Les Structures schématisées sur le diagramme correspondent à la voie A

Les informations rassemblées à partir de l'analyse du digramme énergétique de E-map permettent de déterminer les paramètres cinétiques :

Insertion migratrice	ΔG^\ddagger (kJ.mol ⁻¹)	k (min ⁻¹)
MAJ → DIHY [#] -C	107,88	4,6 .10 ⁻⁵
MIN → dihy [#] -c	84,58	5,6 .10 ⁻¹

VI. Conclusion

Cette partie concerne l'étude théorique de deux étapes principales au niveau du mécanisme de l'hydrogénation de deux substrats différents avec le même système catalytique [Rh-(R,R)-Me-BPE]. La première étape concerne l'addition oxydante de l'hydrogène moléculaire sur le diastéréoisomère plan carré, alors que pour la deuxième il s'agit d'une insertion migratrice de la double liaison de l'oléfine C=C dans la liaison Rh-H pour conduire à une structure d'alkyl hydrure.

La modélisation a été basée sur Gaussian 03, en utilisant la B3LYP comme fonctionnelle. L'ensemble des calculs effectués a permis d'un côté d'identifier les chemins réactionnels, avec tous les intermédiaires intervenant ainsi que les états de transition correspondants, et d'un autre côté d'analyser la réactivité de différentes espèces ainsi que leurs propriétés cinétiques et thermodynamiques.

Cette étude menée a permis également de soulever une série de questions concernant la relation entre les propriétés stériques et électroniques de chaque substrat et sa réactivité dans le milieu réactionnel, ainsi que son comportement vis-à-vis de l'hydrogène, bien qu'il s'agit d'un même catalyseur, notre étude expérimentale montre que le changement des substituants sur les carbones de l'oléfine engendre une variation opposée de l'énantiosélectivité avec la pression de l'hydrogène. La partie suivante contribuera à mieux comprendre l'origine de cette variation, et à faire la synthèse des deux études réalisées à ce niveau, expérimentale et théorique.

Partie

4

*Synthèse des deux études :
Théorie-Expérience*

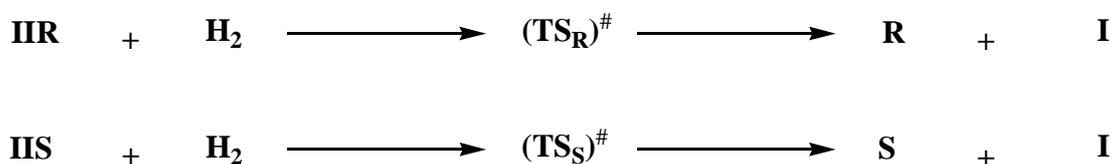
I. Introduction

Etant donnée la complexité du sujet, rares sont les études qui se sont intéressées à coupler la théorie avec l'expérience du point de vue cinétique.¹⁴² Les études théoriques ne prennent pas en considération toute la complexité existante en milieu réactionnel, et même en essayant d'adapter les calculs aux conditions de l'expérience en termes de solvant et de température, l'écart est souvent très important. La modélisation des réactions d'hydrogénation asymétrique pose une certaine difficulté qui provient du fait que les différences d'énergie mises en jeu entre les voies possibles sont très faibles (de l'ordre de 8 kJ.mol⁻¹), ce qui est du même ordre de grandeur que la précision des calculs. Ce dernier chapitre constitue à la fois un couplage et une comparaison entre les deux études menées, cinétiques expérimentale et théorique, sur nos deux systèmes réactionnels, dans le but d'apporter une explication à tous les points soulevés précédemment et de discuter les concepts-clé de la catalyse d'hydrogénation asymétrique.

II. Expérience face à la théorie

L'étude cinétique expérimentale a permis l'obtention d'un jeu de constantes pour chaque substrat, avec cependant un découplage total des constantes impossible. En effet, pour MAA, nous avons obtenu quatre vraies constantes k_{2S} , k_{2R} , k_{-1R} , et k_{1R} et un rapport k_{1S}/k_{-1S} , soit cinq paramètres, tandis que pour E-map, l'estimation à l'aide de React'Op n'a permis d'obtenir que deux vraies constantes k_{-1R} et k_{1R} , ainsi que deux rapports k_{2R}/k_{-1R} et k_{2S}/k_{-1S} , soit quatre paramètres. Les constantes des lois de vitesses pour les deux systèmes réactionnels ne sont donc pas parfaitement identifiables.

L'étude par les outils de la chimie théorique, a porté sur la modélisation de l'étape d'addition oxydante. En effet, cette étape, qui fait intervenir plusieurs intermédiaires et états de transition comme le montrent les diagrammes énergétiques pour chaque système dans la Partie 3, est très gourmande en moyens. Pour cette étape et pour chaque cycle majoritaire et minoritaire, nous avons considéré la barrière énergétique entre les complexes diastéréoisomère plan carré (IIR et IIS) et les états de transition correspondants les plus élevés. Cette différence d'énergie a permis par la suite d'estimer les énergies d'activation puis les deux constantes k_{2R} et k_{2S} selon l'équation d'Eyring¹⁴³ pour un système bimoléculaire, comme schématisé ci-dessous :



¹⁴² (a) A. Garzón, J. Albaladejo, A. Notario, T. Peña-Ruiz, and M. Fernández-Gómez, *J. Chem. Phys.* **2008**, 129 ; (b) H. Guesmi, D. Berthomieu, L. Kiwi-Minsker, *J. Phys. Chem. C*, **2008**, 112 ; (c) S. Kozuch, S. Shaik, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3355-3365 ; (d) S. Kozuch, S. Shaik, *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112, 6032-6041

¹⁴³ H. Eyring, « The activated complex in chemical reactions », dans *J. Chem. Phys.*, **1935**, 3, 107-115.

$$k = e \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta^\ddagger S^\circ}{R}\right) \exp\left(-\frac{E_a}{RT}\right) c_0^{-1}$$

$$E_a = \Delta^\ddagger H^\circ + RT$$

Avec :

k_B : Constante de Boltzman, $1,80662 \cdot 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$

h : constante de Planck, $6,626176 \cdot 10^{-34} \text{ J.s}$

R : constante des gaz parfaits, $8,314 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$

T : Température, K

c° : concentration (prise égale à 1)

k : constante de vitesse (s^{-1})

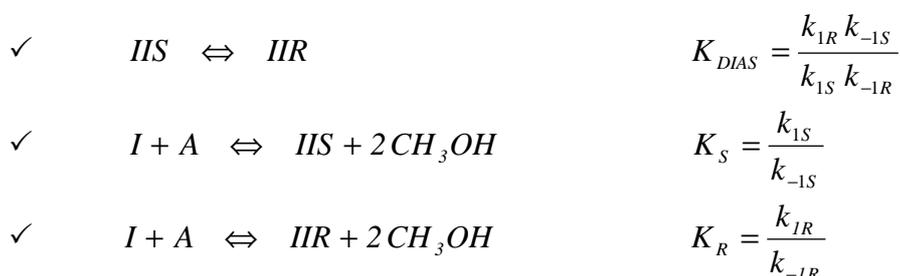
e : constante des logarithmes naturels, 2,718

E_a : énergie d'activation

$\Delta^\ddagger H^\circ$: enthalpie d'activation (kJ.mol^{-1})

$\Delta^\ddagger S^\circ$: entropie d'activation ($\text{kJ.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$)

L'optimisation des structures de départ en théorie et l'exploitation de leurs données informatiques, nous a également permis d'accéder à des informations supplémentaires sur trois constantes d'équilibres :



Avec :

A : Substrat

IIR : diastéréoisomère plan carré conduisant à l'énantiomère R

IIS : diastéréoisomère plan carré conduisant à l'énantiomère S

Les notations données ci-dessus ne dépendent que de la nature de l'énantiomère obtenu à partir de chaque diastéréoisomère, puisque le majoritaire et le minoritaire n'ont pas la même configuration pour les deux substrats.

Comme l'excès énantiomérique est relié aux constantes cinétiques, il peut être alors estimé à partir des calculs théoriques effectués. Il est défini comme étant le rapport entre la différence de concentration des produits et leur somme :

$$\%ee = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \frac{r_R - r_S}{r_R + r_S}$$

Or, en réacteur idéal, isotherme, fermé, à pression constante et sans limitation au transfert de

masse, on a :

$$\frac{r_R}{r_S} = \frac{k_{1R} k_{2R}}{k_{1S} k_{2S}} \left(\frac{k_{-1S} + k_{2S} [H_2]}{k_{-1R} + k_{2R} [H_2]} \right).$$

D'autre part, les résultats obtenus par les outils de la chimie théorique sont valables à $[H_2] \rightarrow 0$ et l'obtient :

$$\text{Donc : } \% ee = \frac{K_{DIAS} e^{(-E_{aR}/RT)} - 1}{K_{DIAS} e^{(-E_{aS}/RT)} + 1}$$

II.1. Comparaison théorie-expérience

La comparaison théorie-expérience peut être menée selon deux facettes, qualitative et quantitative. Chaque système sera traité séparément.

□ M-acrylate (MAA) :

Le tableau ci-dessus résume tous les éléments de comparaison entre théorie et expérience. Les données expérimentales ont été obtenues dans le domaine de travail fixé (pression d'hydrogène, concentration substrat, et température), alors que celles théoriques correspondent aux calculs DFT (B3LYP) :

Tableau 31 : Comparaison théorie-expérience pour le cas du M-acrylate

Paramètre	Expérience	Théorie
k_{1R} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	128027	nc
k_{-1R} (min^{-1})	315	nc
$K_R = k_{1R}/k_{-1R}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	406	$6 \cdot 10^6$
$K_S = k_{1S}/k_{-1S}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	16,6	$6 \cdot 10^7$
k_{2R} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	25848	0,96
k_{2S} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	13989	$1,26 \cdot 10^{-3}$
$K_2 = k_{2R}/k_{2S}$	2	$7,6 \cdot 10^2$
$K_{DIAS} = K_R/K_S$	24	0,1
ee (%)	56 → 94*	99,7
E_{a2R} ($kJ.mol^{-1}$)	70**	46,8
E_{a2S} ($kJ.mol^{-1}$)	65**	63,3
Nature d'énantiomère majoritaire	R	R

* Expérimentalement, l'ee varie en fonction de la pression d'hydrogène à 41bars ee= 56% alors qu'à 2bars ee=94%. Une extrapolation de la courbe ee=f(PH₂) donne ee = 99% quand PH₂> 0.

** La valeur d'énergie d'activation donnée pour l'expérience représente l'énergie apparente déterminée par cinétique globale

Cette comparaison amène plusieurs commentaires :

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

- Dans les deux cas, nous constatons que les trois constantes d'équilibres K_R , K_S et K_2 sont supérieures à 1, ce qui implique que la constante de vitesse du numérateur est toujours supérieure à celle du dénominateur ($k_{1R} > k_{-1R}$; $k_{1S} > k_{-1S}$; $k_{2R} > k_{2S}$). Le même sens de variation de ces constantes de vitesse est observé mais leurs valeurs numériques sont très différentes. Cela peut être expliqué par le contexte et l'environnement considéré au niveau de chaque méthode. En effet, la théorie ne présente qu'un seul acte élémentaire entre un point de départ et un état de transition en phase gaz, alors que l'expérience est un ensemble d'actes élémentaires suite à plusieurs interactions qui peuvent avoir lieu entre les espèces réactives et le solvant.
- En raisonnant sur les valeurs citées plus haut, la constante d'équilibre entre les deux diastéréoisomères est inversée entre la théorie et l'expérience (en théorie $K_{DIAS} < 1$, alors qu'en expérience $K_{DIAS} > 1$), autrement dit le diastéréoisomère IIR qui conduit à l'énantiomère majoritaire R de la réaction est en concentration prépondérante en expérience à l'opposée de la théorie (en expérience $[IIR] > [IIS]$ et en théorie $[IIR] < [IIS]$). Cet aspect sera discuté de façon détaillée dans les parties qui suivent.
- La valeur de l'excès énantiomérique calculée par la théorie est très proche de celle mesurée expérimentalement, effectivement en théorie $[H_2] \rightarrow 0$ et comme la pression d'hydrogène présente un effet néfaste sur ee, donc on obtiendra des valeurs d'ee $> 94\%$ et c'est le cas de la valeur d'ee théorique.
- Cependant, deux points forts qualitatifs mais extrêmement importants pour le chimiste de synthèse émergent : le premier concerne la prédiction de l'énantiomère majoritaire. Le mécanisme étudié est énantiosélectif, et conduit expérimentalement à l'énantiomère R. La théorie prédit le même énantiomère majoritaire R comme l'indique les barrières d'énergies d'activation de chaque cycle ($E_{2R} < E_{2S}$). Le deuxième point concerne la valeur de l'excès énantiomérique qui est estimé expérimentalement à 99% à faible pression d'hydrogène et à 99,7% par la chimie théorique. Malgré la limitation quantitative de nos calculs DFT et l'écart observé entre les valeurs numériques, nous avons pu reproduire semi-quantitativement les résultats expérimentaux.

□ E-emap :

Le **Tableau 32** récapitule les informations apportées par la chimie théorique et l'expérimentation pratique. Ce deuxième substrat n'a pas été très satisfaisant sur le plan expérimental, vu la restriction des données obtenues, par conséquent la comparaison théorie-expérience sera limitée à quelques paramètres.

Tableau 32 : Comparaison théorie-expérience pour le cas de l'E-emap

Paramètre	Expérience	Théorie
k_{1R} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	216	-
k_{1S} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	3509	-
$K=k_{2R}/k_{-1R}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	13,2	-
$K'=k_{2S}/k_{-1S}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	2,3	-

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

$K_R = k_{1R}/k_{-1R}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	-	$6,3 \cdot 10^3$
$K_S = k_{1S}/k_{-1S}$ ($m^3.kmol^{-1}$)	-	80
k_{2R} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	-	$4,2 \cdot 10^{-5}$
k_{2S} ($m^3.kmol^{-1}.min^{-1}$)	-	0,56
$K_2 = k_{2R}/k_{2S}$	-	$8,2 \cdot 10^{-5}$
$K^*k_{1R} = K_R^*k_{2R}$ ($m^6.kmol^{-2}.min^{-1}$)	2851	0,27
$K^*k_{1S} = K_S^*k_{2S}$ ($m^6.kmol^{-2}.min^{-1}$)	8071	45
$K_{DIAS} = K_S/K_R$	-	$1,3 \cdot 10^{-2}$
ee (%)	20 → 70*	99,9
E_{a2R} (kJ.mol ⁻¹)	71**	71,7
E_{a2S} (kJ.mol ⁻¹)	63**	45,9
Nature d'énantiomère majoritaire	S	S

* En expérience, l'ee varie en fonction de la pression d'hydrogène à 41bars |ee|= 70% alors qu'à 1bars |ee|=20%

** La valeur d'énergie d'activation donnée pour l'expérience représente l'énergie apparente déterminée par cinétique globale

Comme dans les cas du M-acrylate, nous parvenons également avec E-emap à prévoir par la théorie la nature de l'énantiomère majoritaire S trouvé expérimentalement.

Nous avons tenté d'utiliser les données de la chimie théorique pour compléter le jeu de constantes non-identifiables. Cependant, les tests expérimentaux indiquent des cinétiques d'ordre 1 par rapport au substrat pour les vitesses de formation des deux énantiomères. Cette observation implique les conditions restrictives suivantes :

$$\frac{k_{1R}[A]}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} \ll 1 \quad \text{et} \quad \frac{k_{1S}[A]}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]} \ll 1$$

Ou encore : $k_{1R}[A] \ll k_{-1R} + k_{2R}[H_2]$ et $k_{1S}[A] \ll k_{-1S} + k_{2S}[H_2]$

Ces conditions amènent aux modèles cinétiques simplifiés suivants qui présentent bien un ordre 1 en substrat :

$$r_R = \frac{k_{1R}k_{2R}}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]} ([A][H_2][Rh])$$

$$r_S = \frac{k_{1S}k_{2S}}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]} ([A][H_2][Rh])$$

Ces valeurs de k_{2S} et k_{2R} sont très élevées par rapport à celles données par la chimie théorique. Une diminution de l'énergie d'activation déterminée par les calculs de chimie théorique pourrait peut-être régler la situation, d'autant plus que cette grandeur est très sensible à la méthode et aux conditions de calcul utilisées. Une étude de sensibilité des valeurs par rapport aux conditions de calcul théorique a donc été réalisée.

II.2. Impact des conditions de calcul

Les calculs effectués précédemment sont valables en phase gaz et à température ambiante (298K). Pour essayer de réduire l'écart entre les valeurs obtenues par la théorie et par l'expérience et simuler la réaction en solution en présence du solvant, nous avons réoptimisé les structures de départ ainsi que les états de transition présentant les barrières énergétiques les plus élevées pour chaque cycle diastéréoisomère des deux substrats. Cela a été réalisé en tenant compte de la solvation (méthanol, $\epsilon=32,63$), qui intervient pour stabiliser plus au moins les différents intermédiaires ainsi que les complexes activés, et souvent conduit à une diminution de l'énergie libre d'activation du processus élémentaire mis en jeu. Les effets de solvant sont introduits par la méthode de continuum polarisable (PCM). Egalement, nous avons étudié l'effet de la température sur les paramètres cinétiques.

D'un autre côté, nous avons testé une autre fonctionnelle, la PBE0¹⁴⁴ qui présente 25% d'échange et 75% de corrélation. Cette fonction hybride a été utilisée dans une étude récente, et a permis d'avoir des résultats comparables entre la théorie et l'expérience.¹⁴⁵

L'ensemble des calculs ainsi que leur exploitation sont résumés ci-dessous pour chaque substrat :

□ *M-acrylate (MAA) :*

Tableau 33 : Variation des paramètres cinétiques en fonction des conditions de calcul pour le M-acrylate

	B3LYP : T=298K	B3LYP : T=298K : Slvt	B3LYP : T=308K : Slvt	PBE0 : T=298K
E_{a2R} (kJ.mol ⁻¹)	46,8	45	44,9	19,9
E_{a2S} (kJ.mol ⁻¹)	63,3	66,8	66,7	38,1
S_{2R} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)*	-131	-132	-133	-130
S_{2S} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)*	-130	-127	-127	-130
k_{2R} (m ³ .kmol ⁻¹ .min ⁻¹)	0,96	1,7	3,1	5 .10 ⁴
k_{2S} (m ³ .kmol ⁻¹ .min ⁻¹)	1,3 .10 ⁻³	4,8 .10 ⁻⁴	1,2 .10 ⁻³	35
k_{2R}/k_{2S}	760	3,5 .10 ³	2,6 .10 ³	1,5 .10 ³
ee (%)	99,74	99,94	99,92	99,86

* les valeurs d'entropie sont calculées par rapport à l'entropie du complexe diastéréoisomère dont la valeur est plus petite.

□ *E-emap :*

¹⁴⁴ The 1996 functional of Perdew, Burke and Ernzerhof

¹⁴⁵ M. Marsman, Beyond Density Functional Theory, IDECAT workshop, 26th May 2010, Lyon

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

Tableau 34 : Variation des paramètres cinétiques en fonction des conditions de calcul pour l'E-emap

	B3LYP : T=298K	B3LYP : T=298K : Slvt	B3LYP : T=308K : Slvt	PBE0 : T=298K
E_{a2S} (kJ.mol ⁻¹)	45,9	46,8	46,6	20,5
E_{a2R} (kJ.mol ⁻¹)	71,7	71,2	71	48,6
S_{2S} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)*	-138	-134	-135	-137
S_{2R} (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)*	-130	-121	-122	-133
k_{2S} (m ³ .kmol ⁻¹ .min ⁻¹)	0,56	0,6	1,1	1,8 .10 ⁴
k_{2R} (m ³ .kmol ⁻¹ .min ⁻¹)	4,6 .10 ⁻⁵	1,60 .10 ⁻⁴	4,1 .10 ⁻⁴	0,33
k_{2S}/k_{2R}	1,2 .10 ⁴	3,8 .10 ³	2,8 .10 ³	5,3 .10 ⁴
ee (%)	99,98	99,95	99,93	99,99

* les valeurs d'entropie sont calculées par rapport à l'entropie du complexe diastéréoisomère dont la valeur est plus petite.

Un certain nombre de conclusions peut être formulé à partir de ces derniers calculs :

- L'utilisation de la fonctionnelle PBE0 diminue significativement l'énergie d'activation. Le choix de la méthode de calcul peut donc jouer énormément sur les résultats obtenus. Néanmoins cette diminution reste insuffisante pour réconcilier théorie et expérience dans le cas d'E-emap.
- L'énantiomère majoritaire observé en phase gaz avec B3LYP, pour les deux substrats, est conservé avec ces calculs simulant l'effet du solvant et même avec PBE0. Cependant, avec une valeur de l'ee qui varie très légèrement. L'augmentation de la température diminue l'ee et un tel effet a été observé expérimentalement pour le cas de E-emap.
- Pour une température donnée, l'introduction du solvant entraîne une diminution d'E_{2R} et une augmentation d'E_{2S} pour les deux substrats. Ce comportement peut être dû à des interactions intermoléculaires entre les structures considérées et le solvant qui peuvent stabiliser ou déstabiliser l'espèce en question. Des calculs d'inclusion explicite du solvant pourraient mieux clarifier ce genre d'interaction. Il en résulte que la différenciation entre les deux cycles pour M-acrylate augmente (ΔE_{aRS} passe de 16,5 kJ.mol⁻¹ sans solvant, T=298K à 21,8 kJ.mol⁻¹ avec solvant, T=298), alors que pour E-emap elle diminue légèrement avec le solvant (ΔE_{aRS} passe de 25,8 kJ.mol⁻¹ sans solvant, T=298K à 24,4 kJ.mol⁻¹ avec solvant, T=298).
- Le rapport des constantes de vitesse ne change pas énormément avec les nouveaux paramètres de calcul pris en compte. A priori, la prévision des constantes de vitesse reste un problème non résolu malgré toutes les avancées significatives en méthode de solvation en modélisation théorique pour simuler au mieux la relation mutuelle entre soluté et solvant. L'origine de la difficulté de prévision des constantes, ainsi que du grand écart observé entre la théorie et l'expérience peut être attribuée au facteur entropique mal estimé par les outils de chimie théorique. En effet, bien que les méthodes de solvation soient

paramétrées par rapport à des données expérimentales¹⁴⁶, la magnitude de l'entropie est réduite en passant de la phase gaz à la solution.¹⁴⁷ Les avis varient quant à l'origine de cette perte. En raison de la formation de la cavité du solvant, la molécule est piégée et donc sa rotation et sa translation sont réduites. L'entropie en phase gaz est exprimée à travers ses composantes vibrationnelle, électronique, translationnelle et rotationnelle :

$$S_g = S_g^{vib} + S_g^{elec} + S_g^{trans} + S_g^{rot} \quad \text{Eq. 13}$$

Et en solution d'autres termes sont ajoutés :

$$S_{aq} = S_{aq}^{vib} + S_{aq}^{elec} + S_{aq}^{trans,rot} + \Delta S_{cav} + \Delta S_{pol} \quad \text{Eq. 14}$$

Les trois premiers termes de la deuxième équation ne sont pas équivalents aux premiers suite à la dissolution de la molécule dans le solvant et au changement de ses caractéristiques. ΔS_{cav} représente le terme entropique dû à la formation de la cavité et qui dépend de sa taille et de sa forme, alors que ΔS_{pol} reflète la réorganisation (ou polarisation) du solvant en raison de l'interaction avec le soluté.¹⁴⁸ L'estimation de tous ces termes n'est pas aisée.

II.3. Confrontation de nos résultats avec des données publiées

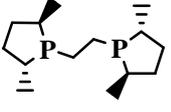
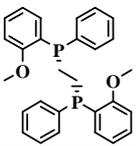
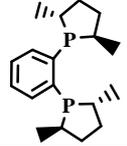
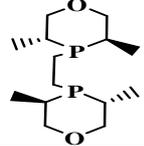
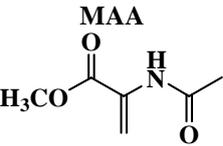
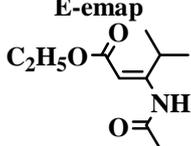
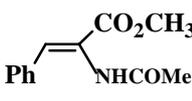
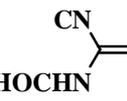
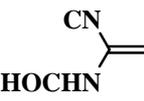
Pour appuyer nos résultats, nous avons cherché à les comparer avec d'autres systèmes similaires publiés et qui ont fait l'objet soit d'approche théorique, soit de détermination par cinétique expérimentale, mais malheureusement jamais les deux à la fois :

¹⁴⁶ V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210-3221

¹⁴⁷ (a) D. D. Wagman, W. H. Evans, V. B. Parker, R. H. Schumm, I. Halow, S. M. Bailey, K. L. Churney, R. L. Nuttall, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1982**, *11*, Supplement No. 2 ; (b) S. Cabani, P. Gianni, V. Mollica, L. Lepori, *J. Solution Chem.* **1981**, *10*, 563-595 ; (c) M. H. Abraham, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6742-6744 ; (d) A. Ben-Naim, Y. Marcus, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2016-2027 ; (e) D. H. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5316-5322.

¹⁴⁸ (a) S. Wolfe, C.-K. Kim, K. Yang, N. Weinberg, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4240-4260 ; (b) S. Wolfe, Z. Shi, K. Yang, S. Ro, N. Weinberg, C.-K. Kim, *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 114-124 ; (c) B. O. Leung, D. L. Reid, D. A. Armstrong, A. Rauk, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 2720-2725

Tableau 35 : Confrontation des nos valeurs d'énergies d'activation théoriques avec d'autres résultats de la bibliographie

Réf	Nos calculs				149	150	151
Lig.							
Sub.							
	B3LYP T=298 ; Slvt	PBE0	B3LYP T=298 ; Slvt	PBE0 298	Expérience	Oniom	B3LYP /LACVP**
E _{2R}	45	19,9	71,2	48,6	47,3	51,6	36,0
E _{2S}	66,8	38,1	46,8	20,5	33,9	85,2	60,2

On note que nos valeurs d'énergie d'activation calculées sont comparables à d'autres études théoriques pour des systèmes similaires. Egalement, les résultats expérimentaux d'Halpern ne sont pas très différents de nos calculs théoriques. Cependant, en comparant nos valeurs théoriques d'entropie (voir **Tableau 33** et **Tableau 34**) avec celles expérimentales déterminées par Halpern ($S_{2R} = -95 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ et $S_{2S} = -87 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) pour un système très similaire au nôtre, on observe un grand écart lié à une fausse estimation du facteur entropique par la théorie, malgré tous les phénomènes de solvation pris en compte, ce qui est une explication supplémentaire à la difficulté de concilier résultats expérimentaux et théoriques.

III. Revisite des concepts clés de la catalyse d'hydrogénation asymétrique

Une discussion des différents concepts clés de la catalyse d'hydrogénation asymétrique peut être menée grâce aux données obtenues par les deux études, cinétique expérimentale et théorique.

III.1. Différence de réactivité entre substrats

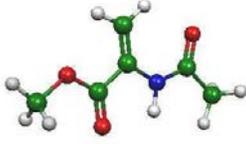
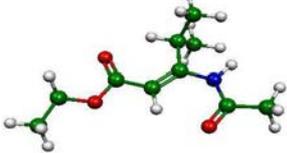
Cette partie est consacrée à comparer les résultats théoriques obtenus pour les deux substrats, et à en déduire l'effet de la nature des substituants oléfinique sur la réactivité. Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des points pour lesquels la comparaison des deux systèmes a été considérée et qui vont faire l'objet d'une analyse détaillée :

¹⁴⁹ C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1746-1754

¹⁵⁰ S. Fledgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12714

¹⁵¹ P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 839-847

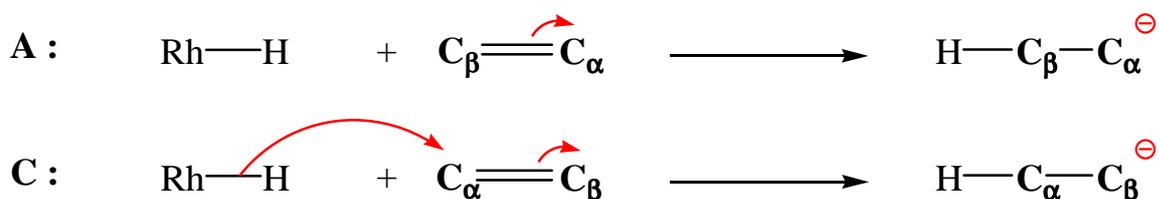
Tableau 36 : Comparaison des résultats théoriques obtenus avec les deux substrats

<i>Substrat</i>	MAA	E-map
<i>Paramètre considéré</i>		
Chemin réactionnel retenu	Voie A	Voie C
Etape limitante	Addition oxydante	Insertion migratrice
E_{a2R} (kJ.mol ⁻¹)*	44,9	71
E_{a2S} (kJ.mol ⁻¹)*	66,7	46,6
Stéréochimie des cycles	MAJ : S MIN : R	MAJ : R MIN : S
Réactivité	Cycle minoritaire	
Enantiomère majoritaire	R	S

* les valeurs d'énergies d'activation correspondent à celles calculées avec la fonctionnelle B3LYP en présence du solvant et à T=308K

Malgré l'utilisation d'un même catalyseur, un complexe du rhodium coordonné à la diphosphine chirale (R,R)-Me-BPE, le mécanisme d'hydrogénation des deux substrats n'est pas le même. En effet, il semble être fortement dépendant des propriétés électroniques du substrat, en particulier de la nature des substituants sur les deux carbones C_α et C_β, qui interviennent pour stabiliser les différents intermédiaires. La préférence de la voie A sur la voie C et vice-versa, dépend de la capacité du substrat à stabiliser le carbanion de l'intermédiaire alkyl-hydrure.

Le schéma ci-dessous représente la position du carbanion, au niveau de l'alkyl-hydrure, en fonction de la voie isomérique (A ou C) :

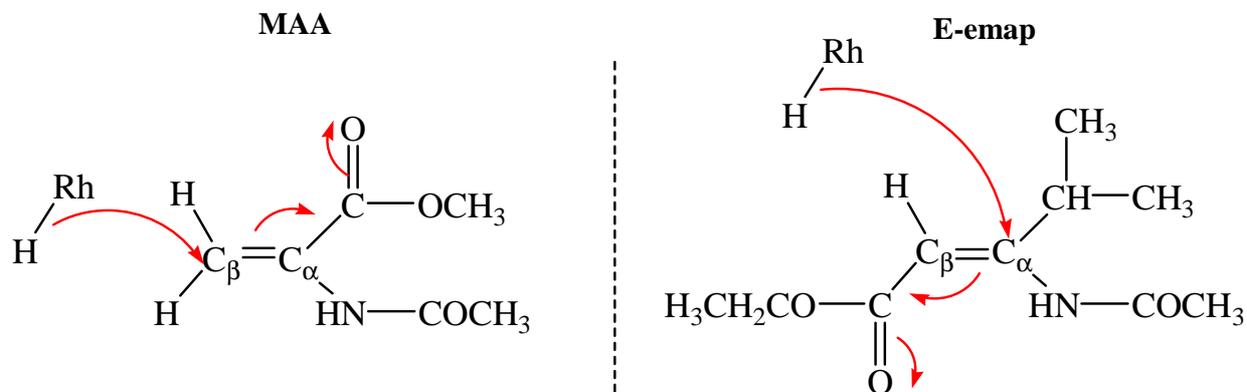


La présence d'un groupement électro-attracteur sur un carbone favorise sa transformation en carbanion selon l'addition de Michael, ce qui peut expliquer les chemins retenus pour chacun des deux substrats :

- Sur le MAA, le groupement attracteur, ester, est localisé sur C_α, ce qui stabilise le carbanion sur ce carbone d'où l'attaque sur C_β : la voie A est favorisée.

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

- Sur E-emap, le groupement attracteur, ester, est localisé sur C_β , ce qui stabilise le carbanion sur ce carbone d'où l'attaque sur C_α : la C voie est favorisée. De plus C_α porte un groupement donneur (isopropyle) qui inhibe la formation du carbanion sur cet atome et donc favorise encore plus l'attaque sur C_β .



La voie préférentielle peut être prévue à partir de la structure du substrat et nos résultats confirment bien l'étude réalisée par Donoghue *et al.* sur une série de substrats dont le mécanisme est fortement dépendant des substituants.¹⁵²

L'origine de la grande différence énergétique entre les deux voies A et C pour chaque substrat est donc électronique sous l'influence de la nature des substituants et de leurs contributions dans la stabilisation du carbanion formé sur le complexe dihydrure. Pour essayer d'expliquer cette hypothèse, nous avons calculé les charges de Mulliken¹⁵³ des carbones C_α et C_β pour quelques intermédiaires et états de transition.

¹⁵² P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 839-847

¹⁵³ Les **charges de Mulliken** proviennent de l'analyse de population de Mulliken et fournissent des moyens d'estimation des charges atomiques partielles à partir des calculs menés au moyen des méthodes de chimie numérique, et en particulier celles basées sur la combinaison linéaire d'orbitales atomiques.

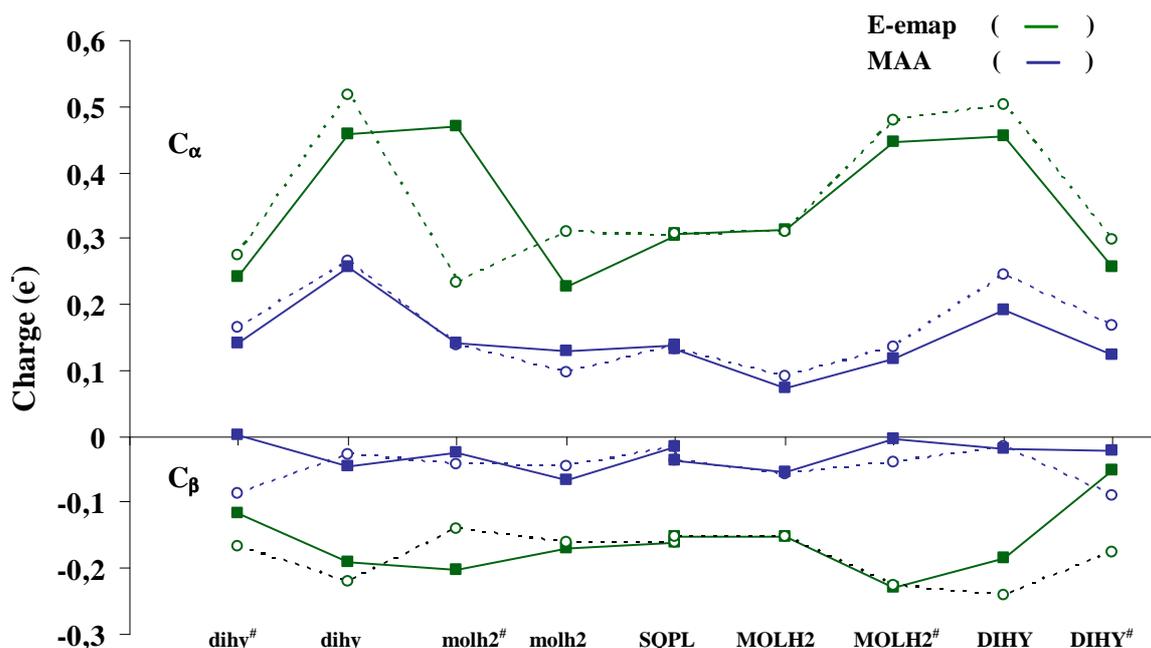


Figure 74 : variation des charges de Mulliken le long des voies A (■) et C (○) pour les deux substrats (à gauche, cycle minoritaire et à droite cycle majoritaire)

Le carbone C_α accumule une charge positive alors que le carbone C_β accumule une charge négative à une exception, néanmoins les valeurs sont différentes pour les deux substrats. En effet, en remplaçant sur C_α le groupement ester électro-attracteur du MAA par un groupement iso-propyle électro-donneur, au niveau de E-emap, l'amplitude de sa charge positive augmente, alors que l'addition d'un groupement ester sur le C_β de l'E-emap accentue sa charge négative. Quand nous nous intéressons à l'étape de transformation de dihy en dihy[#] (respectivement DIHY en DIHY[#]), les variations de charges peuvent être résumées comme suit :

Tableau 37 : Variation des charges lors de la formation des complexes dihy[#] et DIHY[#]

DIHY → DIHY [#]	MAA		E-emap	
	A	C	A	C
C _β	0,003	0,07	0,13	0,06
C _α	0,07	0,077	0,2	0,2
dihy → dihy [#]				
C _β	0,047	0,06	0,072	0,053
C _α	0,11	0,1	0,21	0,24

La comparaison des valeurs données par ce tableau permet d'établir une relation entre la voie isomérique suivie et la variation de charge observée au niveau de la formation de l'état de transition du dihydrure. Les voies retenues pour chaque substrat sont celles qui présentent les variations de charges les moins élevées, donc la plus petite réorganisation électronique.

Les profils d'énergie de MAA suggèrent que l'étape présentant la barrière énergétique la plus élevée est celle de l'addition oxydante, MOLH₂[#], alors que pour E-emap, c'est l'insertion migratrice, DIHY[#], qui présente la barrière énergétique la plus élevée. L'étape limitante pour les deux substrats n'est pas donc la même ; toutefois, le cycle minoritaire est toujours plus

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

réactif, et conduit à l'énantiomère majoritaire prévu par l'expérience. Le schéma synthétique suivant expose les enthalpies libres d'activation de certaines étapes élémentaires des voies retenues pour chacun des deux substrats étudiés.

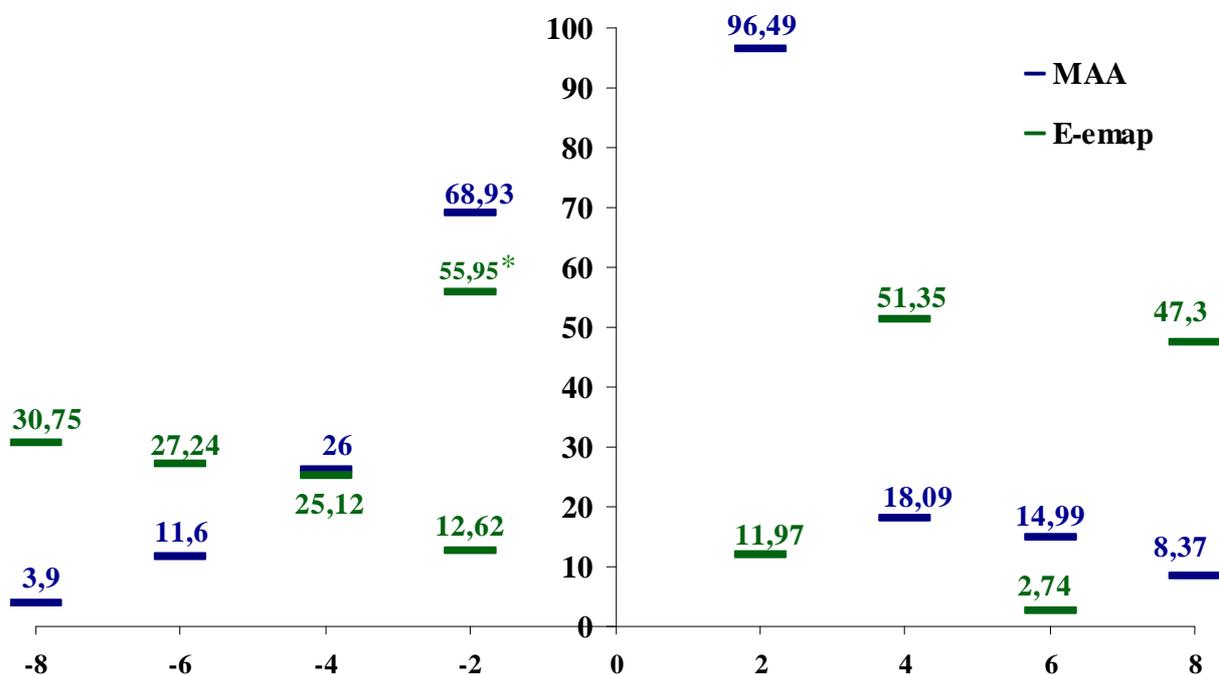


Figure 75 : Comparaison des enthalpies libres d'activation (avec B3LYP) des deux voies isomériques retenues pour MAA (voie A) et E-emap (voie C) pour les étapes élémentaires suivantes :
(* : Correspond au molh2-c-att)

- | | |
|--|---|
| (2) : MAJ → MOLH ₂ A/C | (-2) : MIN → molh ₂ A/C |
| (4) : MOLH ₂ A/C → MOLH ₂ [#] A/C | (-4) : molh ₂ A/C → molh ₂ [#] A/C |
| (6) : MOLH ₂ [#] A/C → DIHY A/C | (-6) : molh ₂ [#] A/C → dihy A/C |
| (8) : DIHY A/C → DIHY [#] A/C | (-8) : dihy A/C → dihy [#] A/C |

La formation du complexe d'hydrogène moléculaire à partir du diastéréoisomère plan carré est plus facile pour E-emap que pour MAA, même quand il s'agit de molécule d'hydrogène attaché. La transformation des dihydrures pour E-emap en intermédiaires suivants présente une barrière plus élevée que celle correspondante pour MAA. En fait, au niveau de tous les dihydrures d'E-emap, la C=C est décoordonnée. La double liaison C=C dans E-emap est plus riche en électrons du fait de la présence du groupement donneur isopropyle. Il y a donc compétition avec le ligand hydrure dont l'effet trans fort est bien connu. Ceci explique la décooordination de cette liaison. D'autre part, nous avons optimisé pour MAA deux structures du complexe plan avec soit C=C détachée ou C=O détachée pour voir laquelle des deux est la plus stable, et nous avons trouvé que la décooordination de C=O est plus facile, puisque l'interaction de C=C avec le centre métallique est très élevée et sa décooordination consomme beaucoup d'énergie. Ces considérations peuvent apporter une explication aux résultats observés avec E-emap. Les effets stériques, plus importants dans le cas d'E-emap peuvent également jouer un rôle.

Pour étayer notre raisonnement, nous avons comparé les différentes énergies suivantes :

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

- l'énergie de coordination E_{coord} entre le substrat et le complexe catalytique, calculée par :

$$E_{\text{coord}} = E_{\text{diast}} - E_1 - E_2$$

E_{diast} : énergie du diastéréoisomère optimisé

E_1 : énergie du fragment 1 optimisé

E_2 : énergie du fragment 2 optimisé

- l'énergie de déformation $E_{\text{déf}}$ du substrat qui correspond à la différence d'énergie entre la structure optimisée et l'énergie du fragment (2) dans la géométrie qu'il a dans le complexe.
- l'énergie de déformation $E_{\text{déf}}$ du complexe catalytique $[\text{Rh}(\text{R,R})\text{-Me-BPE}]^+$, qui peut être calculée par la différence d'énergie entre cette structure optimisée et le fragment (1) dans la géométrie qu'il a dans le complexe.
- l'énergie d'interaction E_{int} entre les fragments (1) et (2) déformés, qui correspond à :

$$E_{\text{int}} = E_{\text{coord}} - E_{\text{déf totale}}$$

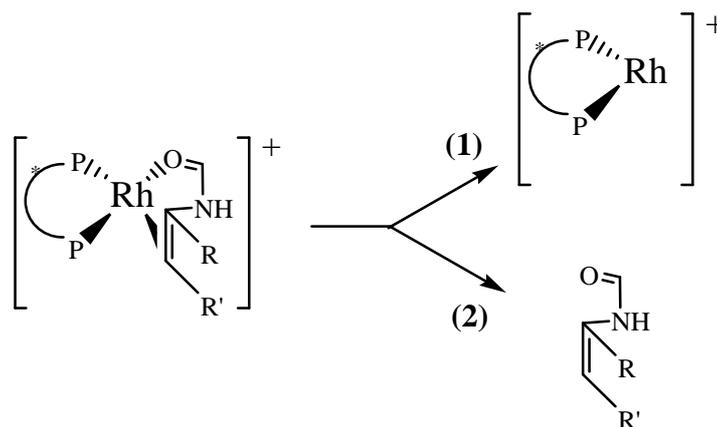


Tableau 38 : Ensemble des énergies contribuant à la formation des deux diastéréoisomères

	MAA		E-emap	
	MAJ	MIN	MAJ	MIN
E_{coord}	-296,29	-293,73	-278,75	-269,64
$E_{\text{déf (2)}}$	97,07	90,63	87,05	88,57
$E_{\text{déf (1)}}$	13,90	26,12	24,98	26,02
$E_{\text{déf totale}}$	110,97	116,75	112,03	114,59
E_{int}	-407,26	-410,48	-390,78	-384,23

L'énergie de coordination est toujours négative puisqu'elle s'agit d'une stabilisation de la molécule en question. Pour les deux substrats, l'énergie totale de déformation est moins élevée au niveau du complexe majoritaire. Par contre l'énergie de coordination est plus importante. L'énergie d'interaction entre les deux fragments (1) et (2), est plus faible au niveau d'E-emap

en raison de gêne stérique due à la taille des substituants de ce substrat, ce qui peut expliquer aussi l'obtention des structures dihydrures décoordonnées.

III.2. Concept majeur/mineur ou clé-serrure

Cette partie discute un concept majeur/mineur, introduit par les travaux d'Halpern et très largement utilisé pour les réactions d'hydrogénations asymétriques. Ce concept doit son origine à l'étude expérimentale réalisée par Halpern qui a déterminé par cinétique globale et analyses RMN que le diastéréoisomère minoritaire conduit au produit majoritaire de la réaction, à l'inverse du concept clé-serrure connu pour les enzymes et aussi très répandu en catalyse d'hydrogénation asymétrique.

Ces deux concepts, clé-serrure issu de la catalyse enzymatique, et majeur-mineur, issu des travaux d'Halpern, ont été souvent vus comme rivaux voir exclusifs. Plusieurs travaux essentiellement expérimentaux ont cherché à vérifier la validité de ces concepts et leur appartenance à des classes particulières de systèmes catalytiques (ligand chiral + métal + substrat), en couplant des analyses RMN et RX.

Certains auteurs cependant, dont Halpern lui-même, considèrent que ces deux concepts sont simplement des formes extrêmes et simplificatrices de la complexité des mécanismes d'hydrogénation asymétrique. R. Noyori a par exemple indiqué que l'énantio-sélection en catalyse asymétrique est un problème à quatre dimensions, les trois dimensions spatiales (clé-serrure) et la dimension temporel (cinétique). Plus récemment, D. Heller a revisité cette idée d'une coexistence possible des deux concepts phares de la catalyse asymétrique.¹⁵⁴ Dans un travail récent, il a mené un exercice intellectuel en montrant, à partir de jeux fictifs de constante de vitesse obtenus par permutation des 6 constantes déterminées expérimentalement par Halpern, que les concentrations des deux diastéréoisomères pouvaient s'inverser. Cette inversion du diastéréoisomère majoritaire en minoritaire prouve de fait la possibilité pour un système catalytique donné d'évoluer de zone de conditions opératoires (PH₂) dans laquelle le concept clé-serrure prévaudrait vers la zone où le concept mineur-majeur opèrerait.

Nous proposons dans cette section un apport concret à ces réflexions purement spéculatives menées par D. Heller.

□ M-acrylate (MAA) :

L'estimation expérimentale des paramètres cinétiques pour les deux systèmes était partielle, étant donnée le fort couplage entre certaines constantes.

Pour MAA, nous avons réussi à identifier uniquement 4 constantes et un rapport k_{1S}/k_{-1S} . Afin de surmonter l'indétermination des constantes k_{1S} et k_{-1S} , nous avons examiné plusieurs valeurs pour k_{-1S} . La borne inférieure est fixée par l'hypothèse $k_{-1S} \gg k_{2S} [H_2]$ que nous avons considérée pour simplifier le modèle cinétique et l'adapter à nos résultats expérimentaux. Les différents cas étudiés sont résumés dans le tableau ci-dessous. A partir de chaque cas, nous pouvons calculer l'évolution de la concentration des deux diastéréoisomères en fonction de la pression d'hydrogène dans l'intervalle [2 ; 61bars]. Cela nous a permis d'analyser la nature du concept qui contrôle cette réaction d'hydrogénation.

¹⁵⁴ A. Preetz, H.-J. Drexler, C. Fisher, Z. Dai, A. Börner, W. Baumann, A. Spannenberg, R. Thede, D. Heller, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1445-1451

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

La concentration des diastéréoisomères dans l'intervalle de pression considéré est calculée pour chaque valeur de k_{1S} et k_{-1S} . Les valeurs des autres constantes sont fixées à celles estimées par React'Op.

Tableau 39 : Tableau d'étude du profil des deux diastéréoisomères en fonction de la valeur des la constante k_{-1S}

$k_{-1S} \cdot (10^5)$	$k_{1S} \cdot (10^5)$	k_{1S} / k_{-1S}	Profils diastéréoisomère = $f(P_{H_2})$, [2 - 61bars]
0,599	9,94	16,6	
$196 \cdot 10^4$	$325 \cdot 10^5$	16,6	

En balayant un intervalle important de valeurs de k_{-1S} , (et donc de k_{1S}), on observe que le profil de variation des deux diastéréoisomères en fonction de la pression de l'hydrogène est toujours le même, aucun changement n'a été remarqué. A basse pression, le diastéréoisomère IIR, qui conduit au produit majoritaire de la réaction ($ee = 94\%$ en R), est majoritaire. Dans l'intervalle de pression d'hydrogène utilisé, c'est donc le concept clé-serrure qui domine : le diastéréoisomère le plus abondant provenant de la meilleure adéquation substrat/catalyseur « dicte » le produit majoritaire.

Cependant, la concentration des deux diastéréoisomères n'est pas constante mais varie avec la pression de l'hydrogène, en effet, $[IIR]$ subit une diminution qui sera compensée par une augmentation de $[IIS]$. A $P_{H_2} = 2$ bars, le ratio IIR/IIS est égale à 14 alors qu'à 61 bars, il diminue à 2. Les calculs ont été volontairement stoppés à la pression de 61 bars qui est la limite de validité du modèle utilisé pour estimer la concentration en hydrogène dissous (constante de Henry). , Cependant, à partir des différents profils observés sur le **Tableau 39**, on peut prévoir un croisement entre les deux courbes à plus haute pression d'hydrogène et donc le passage à une zone de prédominance du concept mineur-majeur.

Nous avons tenté une étude de sensibilité du ratio k_{1S}/k_{-1S} , déterminé à une valeur de 16,6 expérimentalement, afin de mettre en évidence les changements qui peuvent avoir lieu sur les profils des deux diastéréoisomères.

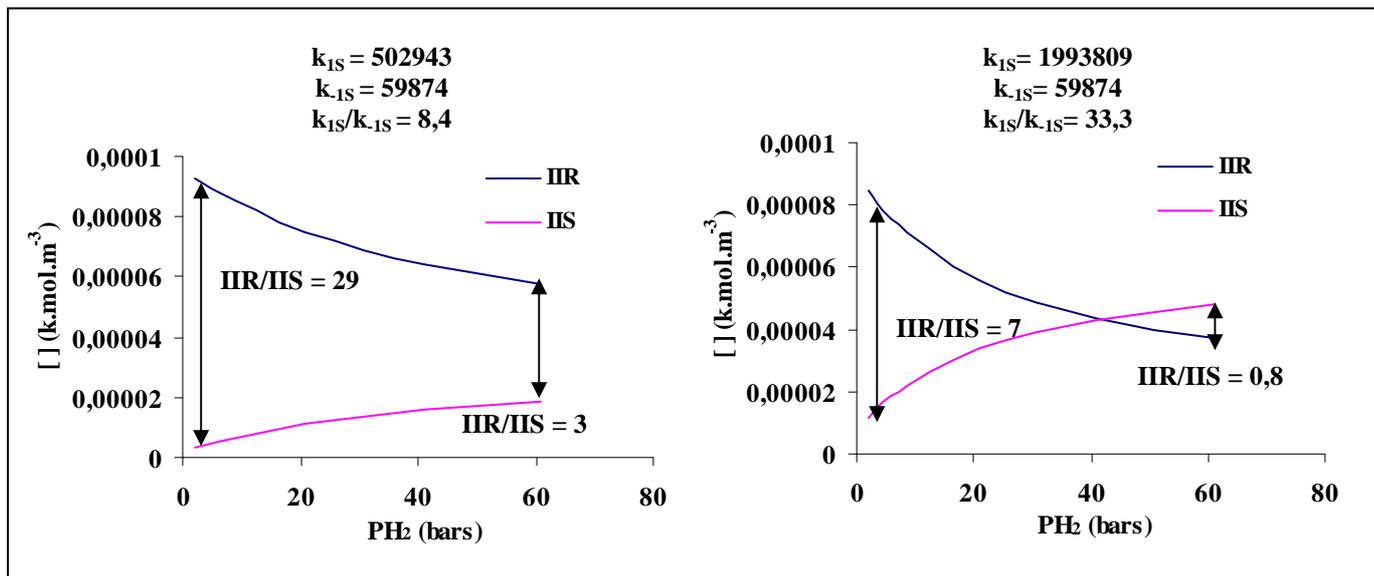


Figure 76 : Variation du profil des deux diastéréoisomères en changeant le rapport k_{1S}/k_{-1S}

Quand on réduit le rapport k_{1S}/k_{-1S} de moitié, on augmente le ratio IIR/IIS. Le point de croisement qui est supposé exister sera décalé vers les hautes pressions, alors que quand on double ce rapport k_{1S}/k_{-1S} , on arrive à observer ce croisement dans la limite du domaine considéré.

La théorie, qui opère à pression faible d'hydrogène, prévoit une prédominance du concept majeur/mineur à basse pression. Dans le chapitre précédent, nous avons pu estimer une variation énergétique de 8 kJ.mol^{-1} en fonction de la méthode de calcul employé. Comme la différence d'énergie entre les deux étapes contrôlant le processus d'énantiosélection est du même ordre de grandeur que cette sensibilité, il est intéressant de reprendre les états de transition avec d'autres méthodes afin de vérifier le concept majeur/mineur. Ces calculs ont été effectués uniquement avec les structures de configuration PCCP2 du MAA.

La Figure 77 représente la variation de l'enthalpie libre d'activation ΔG^\ddagger de la plus haute barrière énergétique de chaque cycle. Cette valeur d'enthalpie correspond à la différence d'enthalpie libre entre le diastéréoisomère et l'état de transition correspondant.

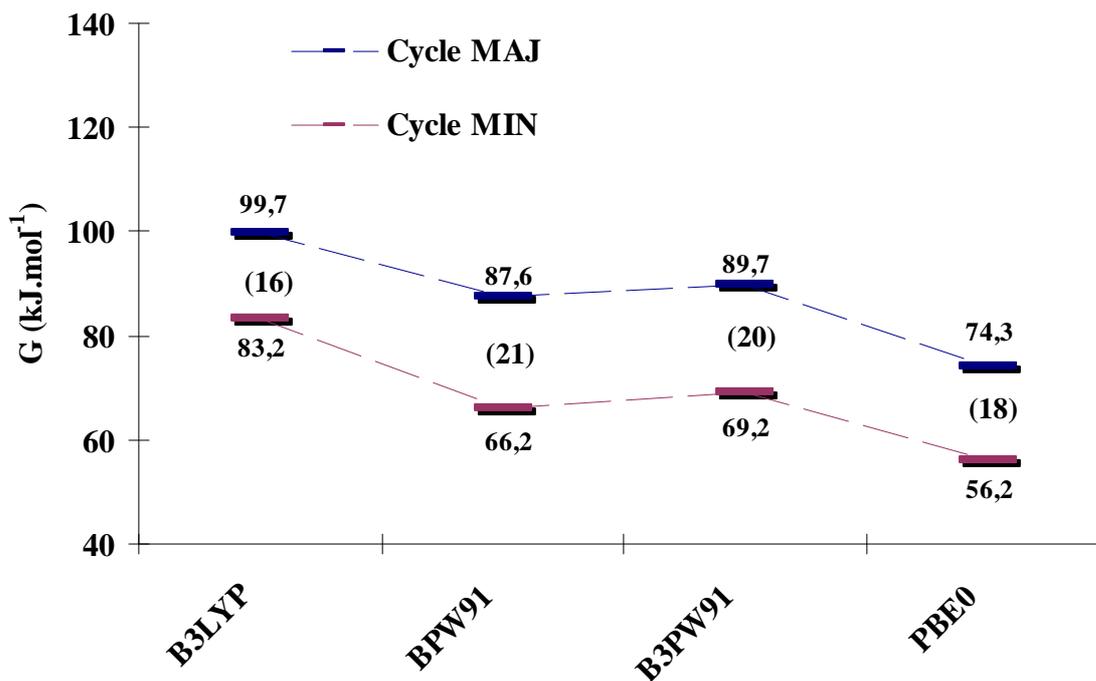


Figure 77 : Variation de la plus haute barrière énergétique de chaque cycle MAJ et MIN pour le MAA en fonction des méthodes de calcul, () différence d'énergie en kJ.mol⁻¹ entre les deux cycles pour une même méthode.

Le sens d'énantiosélection est bien sauvegardé, puisque le cycle MIN est toujours plus réactif quelle que soit la méthode employée, et l'écart d'énergie entre les deux cycles varie modérément, ce qui montre la robustesse de prédiction du produit majoritaire.

□ E-emap :

Le travail expérimental réalisé sur le deuxième substrat nous a permis d'estimer deux vraies constantes (k_{1R} , k_{1S}) et deux rapports (k_{2S}/k_{1S} et k_{2R}/k_{1R}). La modélisation moléculaire de ce système donne les valeurs des deux constantes de vitesses de l'étape d'addition oxydante (k_{2R} et k_{2S}). Toutefois ces valeurs sont trop peu élevées pour satisfaire les conditions imposées par l'expérience, puisque la vitesse de formation des deux énantiomères est d'ordre 1 par rapport au substrat, ce qui réduit alors le modèle comme suit :

$$r_R = \frac{k_{1R}k_{2R}([A][H_2][Rh])}{k_{-1R} + k_{2R}[H_2]}$$

$$r_S = \frac{k_{1S}k_{2S}([A][H_2][Rh])}{k_{-1S} + k_{2S}[H_2]}$$

Cela implique alors que :

$$\frac{k_{IR}[A]}{k_{-IR} + k_{2R}[H_2]} \ll 1 \quad \text{et} \quad \frac{k_{IS}[A]}{k_{-IS} + k_{2S}[H_2]} \ll 1$$

Pour trouver les six constantes cinétiques, nous avons considéré uniquement le rapport k_{2R}/k_{2S} fourni par la théorie, donc ce qui fait au total cinq paramètres, trois rapports et deux vraies constantes. Les valeurs obtenues avec la fonctionnelle PBE0 ont été utilisées étant donné qu'elles sont les plus proches de ce qui est attendu par l'expérience.

En fixant ces paramètres donnés par la théorie et l'expérience, nous avons pu ré-estimer à l'aide de React'OP l'ensemble des points expérimentaux pour trouver le dernier paramètre qui manquait. Les constantes obtenues sont notées ci-dessous :

k_{IR} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{IS} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{-IR} s^{-1}	k_{-IS} s^{-1}	k_{2R} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$	k_{2S} $m^3.kmol^{-1}.s^{-1}$
216	3509	$3,3 \cdot 10^{13}$	10^{17}	$4,4 \cdot 10^{13}$	$2,3 \cdot 10^{18}$

Le profil de variation de la concentration des diastéréoisomères en fonction de la pression, montre que le produit majoritaire de la réaction S provient du diastéréoisomère minoritaire. On note également la faible concentration des deux diastéréoisomères dans le milieu réactionnel. Si ces concentrations calculées s'avèrent réelles, il serait impossible d'observer ces complexes diastéréomériques en solution.

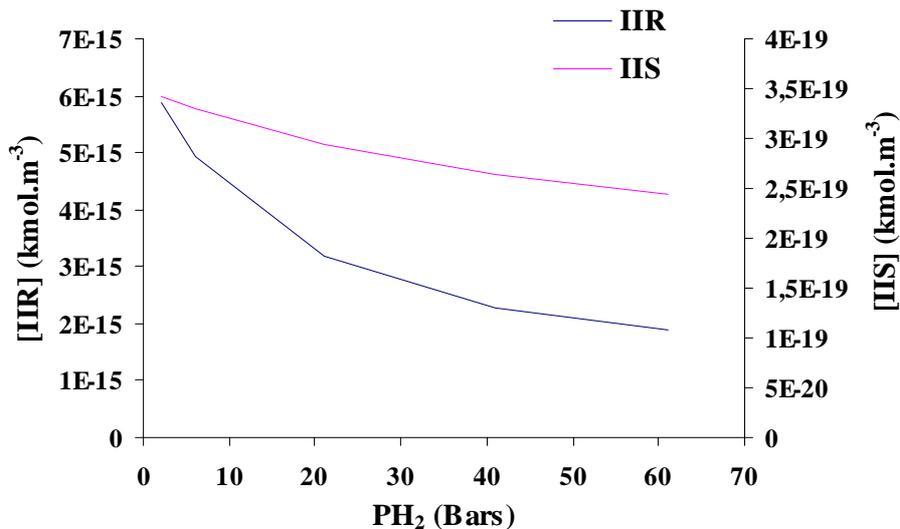


Figure 78 : Variation du profil des deux diastéréoisomères avec la pression d'hydrogène pour le système E-emap/Me-BPE

Au niveau de ce deuxième substrat, l'expérience et la théorie se rejoignent pour indiquer une prédominance du concept majeur/mineur, et cet accord n'est pas lié à l'utilisation du rapport théorique k_{2R}/k_{2S} , puisque le calcul de [IIR] et [IIS] fait intervenir toutes les constantes.

III.3. Relation structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène

En dépit de toutes les tentatives depuis les premiers travaux d'Halpern, la relation entre structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène n'est pas clairement comprise. Par la suite on reste incapable de rationaliser le choix d'un catalyseur chiral pour une réaction donnée. La compréhension d'une telle relation demeure un défi à surmonter dans le domaine de la catalyse homogène. La détermination des constantes cinétiques d'un grand nombre de réactions catalytiques asymétriques pourrait probablement aider à évaluer cette relation, d'où l'intérêt d'utiliser les mesures de cinétique globale combinées à des lois cinétiques basées sur un mécanisme, surtout que cette combinaison s'est avérée efficace pour des réactions d'hydrogénations et d'hydroformylations.¹⁵⁵

A travers la cinétique expérimentale et la théorie, nous avons réussi pour nos deux systèmes étudiés à cumuler un certain nombre de données, permettant d'estimer les constantes de vitesse des étapes élémentaires. Dans une tentative de comprendre la relation entre la structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène, nous avons cherché à identifier la ou les étapes énantiodiscriminantes. Nous avons calculé pour chaque substrat le rapport des constantes d'une même étape mais de cycles différents (k_{iR}/k_{iS} ou k_{iS}/k_{iR} avec i numéro d'étape). Pour le cas du MAA, nous avons utilisé les deux valeurs extrêmes de l'intervalle considéré précédemment.

Tableau 40 : Comparaison des rapports des étapes élémentaires de nos systèmes étudiés avec celui de Halpern

système			<i>i=1 étape de coordination</i>	<i>i=-1 étape de décoordination</i>	<i>i=2 étape d'addition oxydante</i>
k_{iR}/k_{iS} ou k_{iS}/k_{iR}	MAA/ (R,R)-Me-BPE	(1)	7,76	1,90E+02	1,85
		(2)	2,54E+07	6,21E+08	1,85
	E-emap / (R,R)-Me-BPE		16	3,04E+05	5,30E+04
	MAC/ (R,R)DIPAMP		1,94	18	500

(1) $k_{-1S}= 59874$; $k_{1S}= 993911$

(2) $k_{-1S}= 1,96E+11$; $k_{1S}= 3,25E+12$

Les résultats présentés dans le **Tableau 40** montrent que pour le MAA les deux étapes qui contrôlent l'énantiodiscrimination sont la coordination et la décoordination du substrat. Pour E-emap, deux étapes dominantes sont aussi en jeu, la décoordination du substrat et l'addition oxydante de l'hydrogène. Cette situation montre bien que toutes les étapes peuvent être impliquées dans le mécanisme d'énantio-discrimination, qui n'est largement pas restreint à l'étape d'addition oxydante comme cela l'a été souvent admis.

Pour E-emap, il s'agit d'une concurrence entre l'étape d'addition oxydante qui conduit au produit de la réaction et l'étape de décoordination qui permet de revenir aux diastéréoisomères de départ (Voir la possibilité d'interconversion entre les deux diastéréoisomères). L'expérience

¹⁵⁵ C. de Bellefon, N. Tanchoux, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3677-3686

Synthèse des deux études : Théorie-Expérience

dicte qu'à faible pression d'hydrogène on favorise la formation de l'énantiomère R puisque l'ee passe -70 à -20 %, donc c'est la décoordination qui contrôle la sélectivité alors qu'à haute pression, c'est plutôt l'addition oxydante qui l'emporte.

Au niveau de MAA, l'étape de coordination joue sur l'énantiosélectivité suite à la valeur élevée du rapport k_{1R}/k_{1S} , néanmoins cette étape ne fait pas intervenir la pression d'hydrogène, donc l'origine de cette haute valeur est plutôt stérique que cinétique lié à la structure du substrat et aux propriétés de l'énantioface de chaque diastéréoisomère.

Conclusion Générale

Ce travail de thèse, à caractère multidisciplinaire est une collaboration entre le laboratoire de Génie des Procédés Catalytiques et le Laboratoire de Chimie, visant essentiellement à comprendre la relation structure-énantiosélectivité et pression d'hydrogène pour le cas des réactions d'hydrogénation asymétrique et d'analyser par la suite tous les concepts en relation.

Dans un premier temps, nous avons fixé les critères de choix du système étudié en raisonnant par rapport à son comportement vis-à-vis de la pression d'hydrogène, sa disponibilité et le temps de calcul qu'il met pour être optimisé. Un criblage d'une bibliothèque de ligands nous a permis de distinguer un ensemble de couples substrat/ligands pour lesquels des tests d'hydrogénation ont été effectués. A la lumière de ces résultats, nous avons repéré un système, (R,R)-Me-BPE, très intéressant puisqu'il présente deux effets opposés avec la pression de l'hydrogène selon la nature du substrat ; avec le premier substrat, MAA, nous avons une diminution de l'énantiosélectivité avec l'augmentation de la pression d'hydrogène, alors qu'avec le deuxième, E-emap, il s'agit plutôt d'une augmentation de l'énantiosélectivité.

Ces deux systèmes ont fait l'objet de deux études, théorique et cinétique expérimentale, réalisées en parallèle. La partie cinétique expérimentale était basée sur l'utilisation du modèle cinétique proposé par Halpern comme il présente un bon accord avec nos données expérimentales. Pour les deux substrats, l'estimation des constantes cinétiques des six étapes élémentaires n'était pas possible, suite à la forte corrélation de certaines constantes. En effet, pour MAA, nous avons obtenu quatre vraies constantes k_{2S} , k_{2R} , k_{-1R} , et k_{1R} et un rapport k_{1S}/k_{-1S} , tandis que pour E-emap, l'estimation à l'aide de React'Op n'a permis d'avoir que deux vraies constantes k_{-1R} et k_{1R} , ainsi que deux rapports k_{2R}/k_{-1R} et k_{2S}/k_{-1S} .

Sur le plan théorique, l'étape d'addition oxydante a été modélisée pour en déduire les énergies d'activation correspondantes aux barrières énergétiques les plus élevées pour la voie isomérique retenue, et éventuellement de calculer les constantes correspondantes. La voie A présente les barrières énergétiques les plus faibles au niveau de MAA, alors que la voie C est préférée par E-emap. Le type de voie suivie par chaque substrat dépend des effets électroniques des substituants.

La comparaison théorie-expérience montre d'un côté un bon accord entre les deux par rapport à la nature de l'énantiomère majoritaire, et d'un autre côté la limite de la théorie à prévoir exactement le milieu réactionnel avec toutes ses complexités, surtout que les résultats théoriques sont très sensibles au type et aux caractéristiques de la méthode de calcul utilisée. En effet, des calculs avec la fonctionnelle PBE0 donnent des valeurs d'énergies d'activation très différentes de celle observées avec la fonctionnelle B3LYP, cela constitue un autre aspect de la théorie, auquel malheureusement on n'est pas encore soumis à des règles de sélections agissantes.

Nous avons noté quelques différences entre les énergies d'activation déterminées par la théorie et celles calculées par l'expérience, mais ça reste dans le même ordre de grandeur. Cependant, le problème dans le calcul des constantes de vitesse c'est que leur variation est exponentielle. Une différence de 10 kJ.mol^{-1} (entre 60 et 70 kJ.mol^{-1}) de l'énergie d'activation se traduit par

une différence de k de 10^2 environ. Ceci explique également que la comparaison quantitative théorie-expérience est difficile.

L'analyse des résultats concernant MAA, nous a permis de démontrer expérimentalement que les deux concepts majeur/mineur et clé-serrure sont unis. Leur coexistence dans le même système est possible en variant la pression d'hydrogène.

Le couplage théorie-expérience reste une démarche très innovatrice et ambitieuse, malgré toutes les contraintes qui peuvent se poser. Les perspectives que nous proposons comme suite à ce travail peuvent se résumer comme suit :

- Etudier théoriquement la première étape de coordination et décoordination du substrat puisqu'elle semble intervenir au niveau de l'énantiosélectivité surtout que le signe du dérivé de l'ee dépend des valeurs des constantes cinétiques des étapes élémentaires.
- Modéliser l'étape de transformation du complexe plan carré en complexe d'hydrogène moléculaire, MOLH_2 , puisque cette étape permet de prendre en considération l'hydrogène et par la suite quantifier son effet sur l'énantiosélectivité.
- Réaliser une analyse RMN ^{31}P ET ^{103}Rh in situ d'une réaction d'hydrogénation pour suivre et localiser les intermédiaires réactionnels, éventuellement, une mesure quantitative peut être menée pour déterminer la constante d'équilibre entre les deux diastéréoisomères en variant la température.
- Utiliser des méthodes de cinétiques rapides comme le "stopped flow" suivi d'une mesure d'absorbance en UV-Vis, pour mesurer la constante d'équilibre relative à la coordination du substrat, et avoir ainsi un nouveau paramètre qui pourra compléter le jeu de constantes déjà existant.
- Voir la possibilité d'utiliser des méthodes de simulation numérique comme la méthode Monte-Carlo Cinétique (KMC), qui représentent mieux le milieu réactionnel.

ANNEXES

ANNEXES

Annexe 1 : Dépouillement des Résultats cinétiques expérimentales

Tableau 41 : Ensemble des résultats pour le M-acrylate

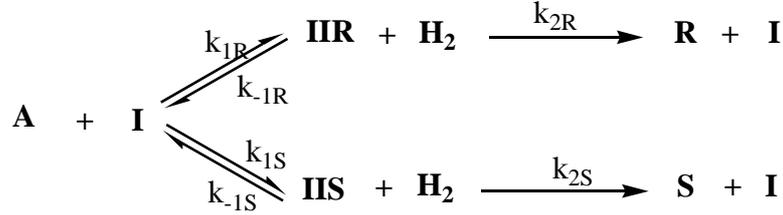
N° de manip	[MAA] (kmol.m ⁻³)	PH ₂ (bars)	[H ₂] (kmol.m ⁻³)	T (°C)	ee (%)	r _{MAA} (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)	r _R (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)	r _S (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)
1	0,1	2	0,0084	35	92,3	0,026	0,023	0,002
2	0,1	2	0,0084	35	90	0,030	0,029	0,001
3	0,1	6	0,0248	35	86,9	0,052	0,048	0,004
4	0,1	6	0,0248	35	83	0,044	0,038	0,005
5	0,1	21	0,0805	35	68,3	0,127	0,106	0,021
6	0,1	21	0,0805	35	67,8	0,142	0,119	0,024
7	0,1	41	0,1406	35	55,8	0,224	0,175	0,049
8	0,1	41	0,1406	35	58,1	0,176	0,136	0,040
9	0,2	6	0,0248	35	86,3	0,057	0,055	0,004
10	0,2	6	0,0248	35	83,8	0,047	0,042	0,004
11	0,3	6	0,0248	35	90,2	0,063	0,059	0,004
12	0,3	6	0,0248	35	86,8	0,058	0,054	0,004
13	0,06	6	0,0248	35	75,6	0,044	0,039	0,005
14	0,06	6	0,0248	35	80,7	0,045	0,040	0,007
15	0,05	6	0,0248	35	82,9	0,044	0,040	0,004
16	0,05	6	0,0248	35	82,5	0,035	0,031	0,003
17	0,04	6	0,0248	35	78,3	0,047	0,042	0,005
18	0,04	6	0,0248	35	82	0,047	0,044	0,004
19	0,02	6	0,0248	35	81,8	0,039	0,035	0,004
20	0,1	6	0,0248	0	81,5	0,001	0,001	0,000
21	0,1	6	0,0248	15	82,2	0,006	0,006	0,001
22	0,1	6	0,0248	17,5	81,1	0,016	0,011	0,005
23	0,1	6	0,0248	20	84	0,019	0,018	0,002
24	0,1	6	0,0248	25	79,6	0,024	0,022	0,002
25	0,1	6	0,0248	30	86,9	0,039	0,034	0,005
26	0,1	6	0,0248	55	81,5	0,195	0,185	0,018

ANNEXES

Tableau 42 : Ensemble des résultats pour l'E-emap

N° de manip	[E-emap] (kmol.m ⁻³)	PH ₂ (bars)	[H ₂] (kmol.m ⁻³)	T (°C)	ee (%)	r _{E-emap} (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)	r _S (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)	r _R (k.mol.m ⁻³ .min ⁻¹)
1	0,1	1,8	0,0075	35	43,4	0,004	0,003	0,001
2	0,1	1,4	0,0058	35	22,7	0,002	0,001	0,001
3	0,1	1,4	0,0059	35	31,5	0,003	0,002	0,001
4	0,1	2,2	0,0091	35	42	0,007	0,005	0,002
5	0,1	2,1	0,0089	35	49	0,009	0,006	0,002
6	0,1	6	0,0246	35	64,7	0,024	0,020	0,004
7	0,1	6,1	0,0253	35	63,7	0,021	0,017	0,004
8	0,1	21,2	0,0811	35	69	0,032	0,027	0,005
9	0,1	21,2	0,0813	35	67,9	0,033	0,028	0,005
10	0,1	40,9	0,1400	35	67,9	0,050	0,044	0,008
11	0,1	40,6	0,1390	35	67,7	0,051	0,045	0,009
12	0,1	40,8	0,1399	35	72,5	0,037	0,032	0,006
13	0,025	6	0,0248	27	67,3	0,008	0,007	0,001
14	0,026	6	0,0248	27	67,5	0,007	0,006	0,001
15	0,025	6	0,0248	20	69,6	0,006	0,006	0,001
16	0,050	6	0,0248	20	69,5	0,006	0,006	0,001
17	0,050	6	0,0248	10	72,5	0,002	0,002	0,0002
18	0,135	6	0,0248	10	72,4	0,003	0,002	0,0004
19	0,138	6	0,0248	0	74,4	0,001	0,001	0,0001
20	0,1	6	0,0248	0	74,6	0,001	0,001	0,0001

Annexe 2 : Loi cinétique détaillée du mécanisme d'Halpern



Avec:

A: substrat

I: précurseur catalytique

Vitesses des réactions:

$$\begin{array}{ll}
 r_{1R} = k_{1R} C_A C_I & r_{-1R} = k_{-1R} C_{IIR} \\
 r_{1S} = k_{1S} C_A C_I & r_{-1S} = k_{-1S} C_A C_I \\
 r_{2R} = k_{2R} C_{H_2} C_{IIR} & r_{2S} = k_{2S} C_{H_2} C_{IIS}
 \end{array}$$

Bilans de matières sur les différentes espèces présentes :

A : substrat :

$$\begin{array}{l}
 R_A = r_{-1R} - r_{1R} + r_{-1S} - r_{1S} \\
 R_A = k_{-1R} C_{IIR} - k_{1R} C_I C_A + k_{-1S} C_{IIS} - k_{1S} C_I C_A
 \end{array}$$

IIR : intermédiaire R

$$\begin{array}{l}
 R_{IIR} = r_{1R} - r_{-1R} - r_{2R} \\
 R_{IIR} = k_{1R} C_I C_A - k_{-1R} C_{IIR} - k_{2R} C_{IIR} C_{H_2}
 \end{array}$$

IIS : intermédiaire S

$$\begin{array}{l}
 R_{IIS} = r_{1S} - r_{-1S} - r_{2S} \\
 R_{IIS} = k_{1S} C_I C_A - k_{-1S} C_{IIS} - k_{2S} C_{IIS} C_{H_2}
 \end{array}$$

R : énantiomère R

$$R_R = r_{2R} = k_{2R} C_{IIR} C_{H_2}$$

S : énantiomère S

$$R_S = r_{2S} = k_{2S} C_{IIS} C_{H_2}$$

Or sachant que l'addition oxydante est l'étape déterminante, donc :

$$\begin{array}{l} r_{2R} = r_R \\ r_{2S} = r_S \end{array}$$

$$C_{Rh}^0 = C_I + C_{IIR} + C_{IIS}$$

En appliquant l'approximation des états quasi stationnaire (AEQS) sur les deux intermédiaires, on obtient :

$$(1) \quad \frac{dC_{IIR}}{dt} = 0 \quad \Leftrightarrow \quad C_{IIR} = \frac{k_{IR}C_I C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}}$$

$$(2) \quad \frac{dC_{IIS}}{dt} = 0 \quad C_{IIS} = \frac{k_{IS}C_I C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}}$$

$$(3) \quad C_{Rh}^0 = C_I \left(1 + \frac{k_{IR}C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}} + \frac{k_{IS}C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}} \right)$$

Alors, d'après les relations (1), (2) et (3), on a

$$C_{IIR} = \frac{k_{IR}C_A C_{Rh}^0}{(k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}) \left(1 + \frac{k_{IR}C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}} + \frac{k_{IS}C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}} \right)}$$

$$C_{IIS} = \frac{k_{IS}C_A C_{Rh}^0}{(k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}) \left(1 + \frac{k_{IR}C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}} + \frac{k_{IS}C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}} \right)}$$

$$\begin{array}{l} r_R = k_{2R}C_{H_2} \frac{k_{IR}C_A C_{Rh}^0}{(k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}) \left(1 + \frac{k_{IR}C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}} + \frac{k_{IS}C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}} \right)} \\ r_S = k_{2S}C_{H_2} \frac{k_{IS}C_A C_{Rh}^0}{(k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}) \left(1 + \frac{k_{IR}C_A}{k_{-IR} + k_{2R}C_{H_2}} + \frac{k_{IS}C_A}{k_{-IS} + k_{2S}C_{H_2}} \right)} \end{array}$$

Annexe 3 : le programme utilisé au niveau de React'Op en Langage Fortran pour l'estimation des paramètres cinétiques des deux systèmes en question

```

c
$INCLUDE: 'INTFACE.FI'
c
!ms$FixedFormLineSize:132
c =====
c Note:
c   To learn more about ReactOp intrinsic functions available from
c   user written subroutines, see ReactOp Help.
c =====
c
c Model name: TEST2
c
c Some of intrinsic functions available from the <FCN>
c
c ----- Kinetic Constants -----
c
c 1. MAA->IIR
c
c   K = GetRateConstant(1,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(1)                    ! [min]
c   E = GetE(1)                            ! kJ/mol
c
c 2. MAA->IIS
c
c   K = GetRateConstant(2,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(2)                    ! [min]
c   E = GetE(2)                            ! kJ/mol
c
c 3. IIR->MAA
c
c   K = GetRateConstant(3,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(3)                    ! [min]
c   E = GetE(3)                            ! kJ/mol
c
c 4. IIS->MAA
c
c   K = GetRateConstant(4,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(4)                    ! [min]
c   E = GetE(4)                            ! kJ/mol
c
c 5. MAA+H2->IIR
c
c   K = GetRateConstant(5,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(5)                    ! [min]
c   E = GetE(5)                            ! kJ/mol
c
c 6. MAA+H2->IIS
c
c   K = GetRateConstant(6,Temperature)      ! Rate constant
c   ln(Ko) = GetLnK0(6)                    ! [min]
c   E = GetE(6)                            ! kJ/mol
c
c ----- Factors and Parameters -----
c
c Initial Conditions:
c   MAA = GetIniCond(1)                    ! kmol/m3
c   IIR = GetIniCond(2)                    ! kmol/m3

```

ANNEXES

```

c   IIS = GetIniCond(3)           ! kmol/m3
c   H2 = GetIniCond(4)           ! kmol/m3
c   ee = GetIniCond(5)           ! -
c   conv = GetIniCond(6)         ! -
c
c Temperature:
c   Temperature = GetTemperature() ! K
c
c Constant Factors:
c   Rh = GetCFactor(1)           ! kmol/m3
c   PH2 = GetCFactor(2)          ! bar
c   He = GetCFactor(3)           ! -
c
c ----- Arguments of the FCN( X, Y, DY ) Subroutine -----
c
c   Time = X                       ! min
c
c Integral Responses:
c   MAA = Y(1)                     ! kmol/m3
c   IIR = Y(2)                     ! kmol/m3
c   IIS = Y(3)                     ! kmol/m3
c   H2 = Y(4)                     ! kmol/m3
c   ee = Y(5)                      ! -
c   conv = Y(6)                   ! -
c
c Derivative Responses:
c   MAA = DY(1)                   ! kmol/m3/min
c   IIR = DY(2)                   ! kmol/m3/min
c   IIS = DY(3)                   ! kmol/m3/min
c   H2 = DY(4)                   ! kmol/m3/min
c   ee = DY(5)                   ! -/min
c   conv = DY(6)                 ! -/min
c
c -----
c
c   SUBROUTINE FCN( X, Y, DY )
c
c The <FCN> subroutine is used for evaluation of right-hand sides of
c system of ordinary differential equations.
c
c General description of arguments of the <FCN> subroutine:
c
c REAL*8 X           ! argument (Input)
c REAL*8 Y(*)        ! array of integral responses (Input)
c REAL*8 DY(*)       ! array of derivative responses (Output)
c -----
c
$INCLUDE: 'LIMITS.FI'
c
c Scalar and array arguments
c   DOUBLE PRECISION X, Y(*), DY(*)
c
c Intrinsic function references
c   INTEGER GetStagesCount
c
c   DOUBLE PRECISION GetTemperature
c   DOUBLE PRECISION GetRateConstant
c   DOUBLE PRECISION GetInicond
c   DOUBLE PRECISION GetCFactor

```

ANNEXES

```
c Local scalars
c  INTEGER nMaxStage, nStage
c  DOUBLE PRECISION Temperature, Time
c  DOUBLE PRECISION k1R, k1S, kMAAR, kMAAS, k2R, k2S
c  DOUBLE PRECISION MAA, IIS, IIR, H2
c  DOUBLE PRECISION PH2,Rh, He,ee,conv
c  DOUBLE PRECISION A, B
c  DOUBLE PRECISION rR, rS
c Local arrays
c  DOUBLE PRECISION K(MAXSTAGE)
c  DOUBLE PRECISION R(MAXSTAGE)
c
c Number of components
C  nMaxComp = GetSpeciesCount()
c
c Number of reaction stages
c  nMaxStage = GetStagesCount()

c Reactor temperature
c  Temperature = GetTemperature()
c  k1R= GetRateConstant(1,Temperature)  ! Rate constant
c  k1S = GetRateConstant(2,Temperature)  ! Rate constant
c  kMAAR = GetRateConstant(3,Temperature)  ! Rate constant
c  kMAAS = GetRateConstant(4,Temperature)  ! Rate constant
c  k2R = GetRateConstant(5,Temperature)  ! Rate constant
c  k2S = GetRateConstant(6,Temperature)  ! Rate constant

c

c FACTORS AND PARAMETERS
c  TIME = X
c Initial conditions
c  MAA = GetIniCond(1)          ! kmol/m3
c  IIR = GetIniCond(2)          ! kmol/m3
c  IIS = GetIniCond(3)          ! kmol/m3
c  H2 = GetIniCond(4)          ! kmol/m3

c
c Constant Factors:
c  Rh = GetCFactor(1)          ! kmol/m3
c  PH2 = GetCFactor(2)         ! bar
c  He = GetCFactor(3)          ! barm3/kmol

c Rate constants and equilibrium constants at reactor temperature
c  DO nStage = 1, nMaxStage
c    K(nStage) = GetRateConstant( nStage, Temperature )
c  ENDDO
c
c Integral Responses:
c  MAA = Y(1)                   ! kmol/m3
c  IIR = Y(2)                   ! kmol/m3
c  IIS = Y(3)                   ! kmol/m3
c  H2 = Y(4)                   ! mol
c  ee = Y(5)                   !-
c  Y(5)= ABS((Y(2)-Y(3))*100/(Y(2)+Y(3)+1e-10))  !-
c  conv = Y(6)                 !-
c  Y(6)=(Y(2)+Y(3))*100/(GetIniCond(1))

c
c Derivative Responses:
c  A = 1+(k1R*MAA)/(kMAAR+k2R*PH2/He)+(k1S*MAA)/(kMAAS+k2S*PH2/He)
```

ANNEXES

```
B = MAA*Rh*PH2/He

rR = (k2R*k1R*B)/(A*(kMAAR+k2R*PH2/He))
rS = (k2S*k1S*B)/(A*(kMAAS+k2S*PH2/He))

c
DY(1) = -(rR+rS)
DY(2) = rR
DY(3) = rS
DY(4) = -(rR+rS)

c
MAA = DY(1)           ! kmol/m3/min
IIR = DY(2)           ! kmol/m3/min
IIS = DY(3)           ! kmol/m3/min
H2 = DY(4)            ! mol/min

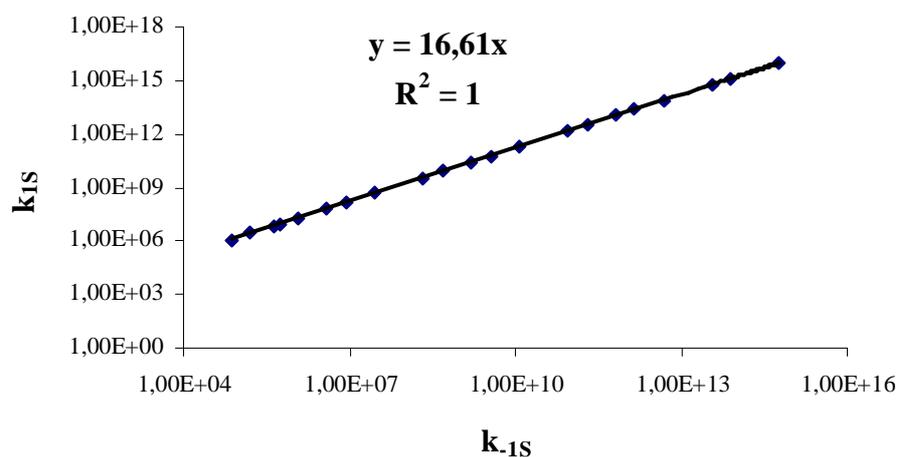
c Rates of reaction of species (DY) and rates of reaction stages (R)
c CALL GetRates( Y, DY )
c
c RETURN
c END

c
c -----
c
c SUBROUTINE Points( nMaxComp,X,Y,DY )
c
c INTEGER nMaxcomp
c DOUBLE PRECISION X,Y(*),DY(*)
c
c RETURN
c END

c
c The <Points> subroutine may be useful to store additional
c information in the output points.
c
c Arguments of the <Points> subroutine:
c
c INTEGER nMaxComp   ! the number of components (Input)
c REAL*8 X           ! argument (Input)
c REAL*8 Y(*)        ! array of integral responses (Input/Output)
c REAL*8 DY(*)       ! array of derivative responses (Input/Output)
c -----
c
c Scalar and array arguments
c -----
```

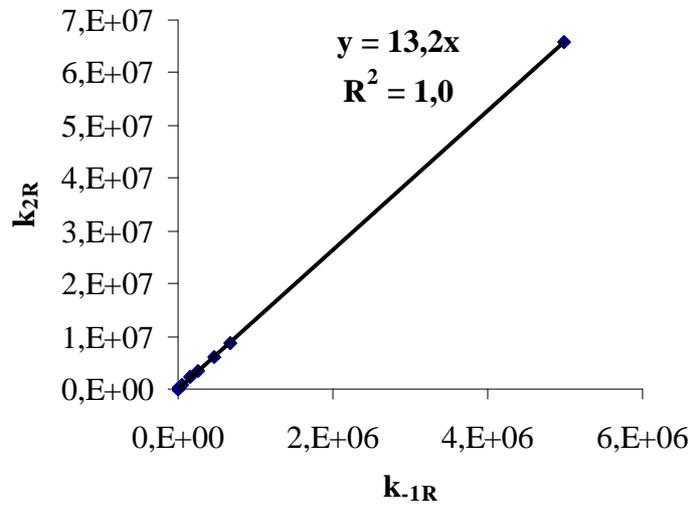
Annexe 4 : Vérification du rapport k_{1S}/k_{-1S} pour le cas du MAA

k_{1S}	k_{-1S}	k_{1S}/k_{-1S}
1,20E+06	7,54E+04	16,0
8,89E+06	5,35E+05	16,6
6,57E+07	3,95E+06	16,6
4,85E+08	2,92E+07	16,6
3,58E+09	2,16E+08	16,6
2,65E+10	1,59E+09	16,6
1,96E+11	1,18E+10	16,6
1,45E+12	8,71E+10	16,6
1,07E+13	6,43E+11	16,6
7,90E+13	4,75E+12	16,6
5,83E+14	3,51E+13	16,6
2,84E+06	1,63E+05	17,5
7,50E+06	4,42E+05	16,9
2,02E+07	1,20E+06	16,8
1,48E+08	8,89E+06	16,6
8,06E+09	4,85E+08	16,6
5,95E+10	3,58E+09	16,6
3,25E+12	1,96E+11	16,6
2,40E+13	1,45E+12	16,6
1,31E+15	7,90E+13	16,6
9,69E+15	5,83E+14	16,6

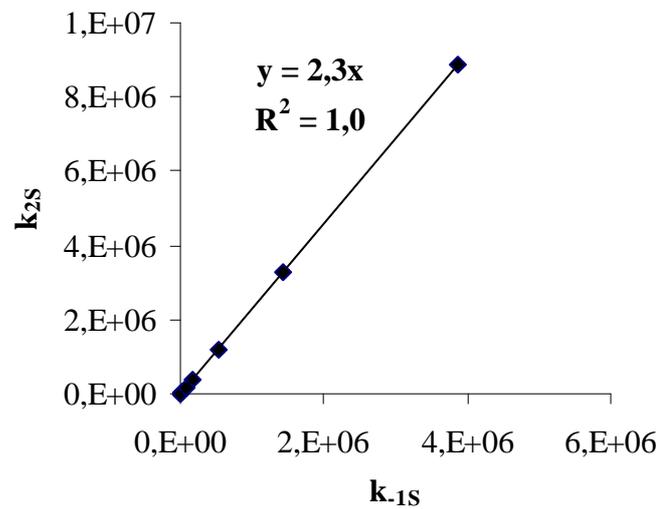


Annexe 5 : Vérification des constants k_{2R}/k_{1R} et k_{2S}/k_{1S} pour le cas de l'Emap

k_{1R}	k_{2R}	k_{2R}/k_{1R}
1097	14721	13,4
2981	39735	13,3
22026	290686	13,2
59874	790167	13,2
162755	2147897	13,2
460469	6076868	13,2
211	2981	14,2
1652	22026	13,3
12333	162755	13,2
247707	3269017	13,2
673336	8886111	13,2
4975319	65659969	13,2

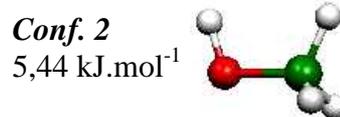
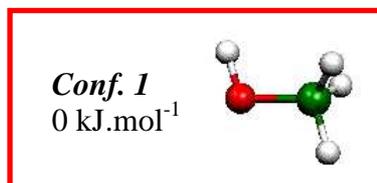


k_{1S}	k_{2S}	k_{2S}/k_{1S}
2981	8760	2,9
22026	52786	2,4
162755	377000	2,3
1135	2981	2,6
9433	22026	2,3
70686	162755	2,3
523347	1202604	2,3
1422605	3269017	2,3
3867040	8886111	2,3

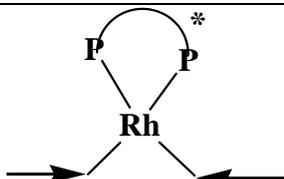
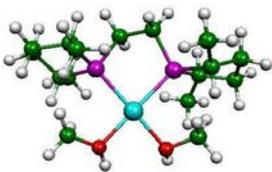
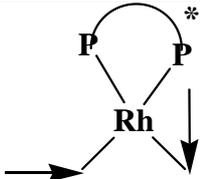
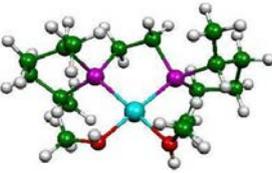
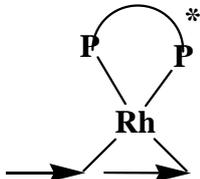
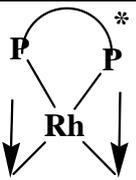
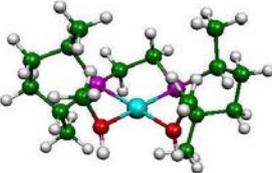
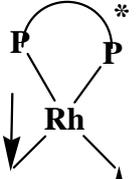
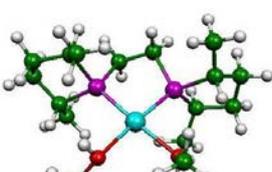
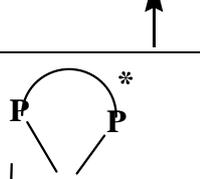
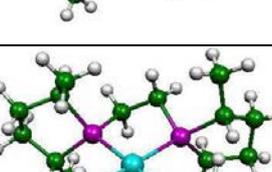


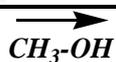
Annexe 6 : Structures optimisées du complexe solvaté, I

1/ Optimisation de la structure du méthanol :



1/ Optimisation du complexe solvaté

Position du Méthanol	Structure	Energie électronique* (kJ.mol ⁻¹)
		1,3
		5,7
		1,4
		0
		1,4
		1,4



* les énergies sont calculées en référence à la structure solvatée la plus stable

Annexe 7 : Coordonnées cartésiennes des diastéréoisomères**1/ MAJ-MAA**

Rh	0.000000	0.000000	0.000000	H	0.956300	-4.185317	-2.311434
P	0.000000	0.000000	2.304167	C	-1.792564	-3.748651	-1.847079
C	1.598720	0.000000	3.300406	H	-1.749793	-3.066352	-2.707771
H	2.273854	0.662039	2.742585	H	-1.764794	-4.772172	-2.240359
C	2.268064	-1.371299	3.509749	C	-3.076732	-3.483360	-1.030320
H	3.187467	-1.248001	4.096232	H	-3.970020	-3.487541	-1.667257
H	1.623371	-2.065560	4.063692	H	-3.215902	-4.269839	-0.273405
H	2.547381	-1.845911	2.559917	C	-2.914211	-2.100616	-0.335791
C	1.208080	0.745689	4.608862	H	-2.997292	-1.322237	-1.110165
H	2.110669	1.069862	5.141617	C	-3.952879	-1.814896	0.766539
H	0.659489	0.071553	5.284538	H	-3.851184	-0.803550	1.180237
C	0.327504	1.952099	4.206645	H	-4.964476	-1.894725	0.348742
H	-0.119657	2.436456	5.083509	H	-3.885468	-2.535903	1.590968
H	0.944927	2.695120	3.688413	C	2.097836	0.271086	-0.271734
C	-0.788791	1.448612	3.242417	H	2.655017	0.209179	0.656457
H	-1.584207	0.984357	3.846267	H	2.403415	-0.428135	-1.047816
C	-1.417419	2.557629	2.375487	C	1.543130	1.538913	-0.649581
H	-1.866020	3.323546	3.021898	N	1.270303	1.797629	-2.055429
H	-0.662347	3.048698	1.753100	H	1.669462	2.637594	-2.463934
H	-2.209760	2.172962	1.720093	C	0.405183	1.033464	-2.755496
C	-1.010301	-1.474968	2.915656	C	0.187538	1.299186	-4.221746
H	-0.681454	-1.763407	3.922238	H	0.698265	2.204198	-4.563922
H	-2.047375	-1.126372	3.006594	H	-0.885589	1.392351	-4.417769
C	-0.937858	-2.668299	1.938541	H	0.553160	0.447045	-4.806831
H	0.038279	-3.167177	2.008195	O	-0.228008	0.076315	-2.161140
H	-1.705300	-3.419542	2.166387	C	1.754914	2.732402	0.191530
P	-1.095665	-2.048232	0.178531	O	2.051465	2.716424	1.405332
C	-0.566308	-3.493234	-0.923254	O	1.616814	3.902266	-0.533284
H	-0.466370	-4.349589	-0.236577	C	1.832376	5.178138	0.185321
C	0.759705	-3.304902	-1.685605	H	2.838549	5.199293	0.613114
H	0.712434	-2.425805	-2.338242	H	1.089930	5.286550	0.981140
H	1.611859	-3.186635	-1.004482	H	1.708921	5.951017	-0.573511

2/ MIN-MAA

Rh	0.000000	0.000000	0.000000	H	2.581575	1.296445	4.662481
P	0.000000	0.000000	2.344224	H	1.168671	0.380222	5.199409
C	1.724992	0.000000	3.114730	C	0.658164	2.102087	3.955116
H	2.351519	0.507915	2.366534	H	0.397303	2.724930	4.819557
C	2.334227	-1.383713	3.411962	H	1.157217	2.751462	3.222109
H	3.332387	-1.261671	3.851510	C	-0.626147	1.494216	3.320591
H	1.731575	-1.952482	4.131367	H	-1.239199	1.068459	4.131495
H	2.448506	-1.985362	2.501395	C	-1.477893	2.501370	2.522267
C	1.593362	0.936426	4.350194	H	-1.775913	3.334771	3.171891

ANNEXES

H	-0.911671	2.908036	1.677777	C	-3.786724	-1.445385	0.695526
H	-2.396491	2.042827	2.133182	H	-3.806874	-1.998695	1.643225
C	-0.984030	-1.452975	2.996244	H	-3.553300	-0.394442	0.909912
H	-0.634609	-1.750197	3.993351	H	-4.803614	-1.476612	0.283337
H	-2.017672	-1.100542	3.109106	C	1.433418	-0.483166	-1.541080
C	-0.918231	-2.632676	2.004099	H	2.378114	-0.033329	-1.242860
H	0.033378	-3.169816	2.120305	H	1.454891	-1.544577	-1.741082
H	-1.719634	-3.358507	2.196669	C	0.449847	0.326338	-2.184093
P	-0.981220	-2.089656	0.195478	C	-0.522753	-0.251483	-3.139399
C	-0.610359	-3.763812	-0.647447	O	-0.885669	-1.445085	-3.168761
H	-0.571799	-4.454501	0.210457	O	-0.974458	0.694550	-4.038278
C	0.685376	-3.946541	-1.458816	C	-1.937384	0.249448	-5.070995
H	0.654589	-3.361126	-2.382868	H	-2.850074	-0.117948	-4.593311
H	1.583254	-3.682324	-0.884688	H	-1.491422	-0.543797	-5.677375
H	0.783521	-5.002468	-1.744163	H	-2.137262	1.138750	-5.668773
C	-1.894396	-4.089349	-1.465391	N	0.705995	1.751641	-2.336379
H	-1.824409	-3.610677	-2.448390	H	0.678460	2.137614	-3.275166
H	-1.972587	-5.172593	-1.622308	C	0.846729	2.554870	-1.259648
C	-3.116163	-3.537428	-0.698691	O	0.700088	2.063542	-0.075750
H	-3.306913	-4.133713	0.206769	C	1.176230	4.012062	-1.451010
H	-4.026955	-3.582205	-1.309192	H	0.442262	4.624546	-0.916936
C	-2.800084	-2.065810	-0.312150	H	2.158422	4.224190	-1.012841
H	-2.806446	-1.467947	-1.234969	H	1.191078	4.304114	-2.505150

3/ MAJ-E-emap

Rh	0.346400	0.332500	-0.191700	C	1.037700	-2.648100	1.278900
P	2.410400	-0.827000	-0.274800	H	0.737200	-3.678900	1.505900
C	3.373500	-0.733600	-1.892200	H	1.407200	-2.201000	2.210000
H	3.052900	0.224800	-2.323900	P	-0.455000	-1.649700	0.707000
C	3.103700	-1.852900	-2.910300	C	-1.315900	-2.867300	-0.477100
H	3.676200	-1.664200	-3.827600	H	-0.700100	-3.777600	-0.434800
H	3.411700	-2.835400	-2.530100	C	-1.438500	-2.429600	-1.945800
H	2.044000	-1.906000	-3.192100	H	-1.980100	-1.483100	-2.045800
C	4.848500	-0.592800	-1.454600	H	-0.457000	-2.300900	-2.419700
H	5.453200	-0.181600	-2.272900	H	-1.984700	-3.193400	-2.516500
H	5.264000	-1.581600	-1.211100	C	-2.668600	-3.173800	0.208700
C	4.880400	0.314700	-0.215500	H	-3.399000	-2.399500	-0.057600
H	5.877600	0.350000	0.240900	H	-3.062800	-4.136400	-0.141700
H	4.616600	1.342200	-0.503600	C	-2.455300	-3.164700	1.730400
C	3.845300	-0.213600	0.805400	H	-1.861900	-4.038200	2.038700
H	4.254300	-1.122400	1.270700	H	-3.409500	-3.218100	2.269700
C	3.484500	0.792200	1.909400	C	-1.713000	-1.858700	2.098100
H	4.395900	1.118600	2.428400	H	-2.417600	-1.031800	1.966900
H	2.993500	1.680400	1.493800	C	-1.148700	-1.833400	3.528500
H	2.813300	0.355500	2.659100	H	-0.461900	-2.668200	3.715900
C	2.133400	-2.615700	0.200200	H	-0.621400	-0.897700	3.751800
H	1.808600	-3.162900	-0.693600	H	-1.972900	-1.925400	4.248100
H	3.059400	-3.085100	0.554400	C	-1.505100	1.499800	-0.603600

ANNEXES

H	-1.266600	1.963300	-1.559200	H	-3.243000	3.147000	1.420300
C	-0.880500	2.026200	0.552900	H	-0.780000	1.928300	4.037300
C	-1.440500	2.010300	1.969000	H	0.383800	1.227900	2.888700
N	-0.013800	3.177200	0.310300	H	0.221300	2.985500	3.034500
H	-0.298900	4.064400	0.714500	C	-2.812900	0.793200	-0.620200
C	1.014600	3.149400	-0.556200	O	-3.380100	0.260500	0.325100
O	1.393000	2.056500	-1.048400	O	-3.336500	0.845300	-1.862400
C	1.699200	4.441900	-0.923000	C	-4.663700	0.273600	-2.035400
H	2.783400	4.309200	-0.851400	C	-5.094000	0.535000	-3.469900
H	1.463100	4.681400	-1.967200	H	-4.614600	-0.798900	-1.812300
H	1.391100	5.281300	-0.291300	H	-5.340700	0.739100	-1.310400
C	-2.441900	3.174600	2.167400	H	-6.092600	0.112200	-3.633700
H	-2.011200	1.087100	2.069600	H	-5.137400	1.610200	-3.677300
C	-0.336400	2.039800	3.040600	H	-4.401800	0.070000	-4.181400
H	-2.903400	3.095800	3.158700				
H	-1.958400	4.161900	2.124200				

4/ MIN-E-emap

Rh	-0.270200	-0.217500	-0.489300	H	-0.787300	-1.534600	2.666100
P	0.288400	1.857300	0.349300	H	-2.104400	-2.584800	3.227800
C	1.987200	2.446400	0.923000	C	-4.155600	-1.566500	1.580600
H	2.702400	1.767300	0.447200	H	-3.967300	-2.480200	0.999600
C	2.227400	2.400000	2.441700	H	-4.723300	-1.863300	2.471300
H	3.255800	2.716000	2.658400	C	-4.933700	-0.563800	0.715000
H	1.553900	3.074300	2.985700	H	-5.812500	-1.029800	0.250800
H	2.106600	1.387600	2.843800	H	-5.300000	0.272100	1.328800
C	2.146800	3.854700	0.304000	C	-3.967000	-0.036600	-0.366800
H	3.210000	4.115200	0.228100	H	-3.743900	-0.861900	-1.058900
H	1.677600	4.606600	0.955000	C	-4.495200	1.160300	-1.173000
C	1.459200	3.860600	-1.069900	H	-3.780900	1.490400	-1.938100
H	1.408400	4.870900	-1.495900	H	-5.420600	0.877500	-1.691300
H	2.025400	3.239900	-1.779500	H	-4.733100	2.015900	-0.527900
C	0.038900	3.284300	-0.883900	C	1.416300	-1.536400	-0.063400
H	-0.548800	4.028900	-0.326100	C	2.396200	-1.159300	0.996900
C	-0.694200	2.969400	-2.197200	H	0.868900	-2.441400	0.195900
H	-0.735500	3.869700	-2.825400	C	1.538400	-1.216900	-1.438300
H	-0.184000	2.187600	-2.771100	N	0.928000	-2.178600	-2.347700
H	-1.726000	2.640200	-2.025400	H	1.536200	-2.652000	-3.008900
C	-0.912100	2.283300	1.735400	C	-0.366000	-2.533200	-2.285400
H	-0.631600	1.698900	2.620600	C	-0.868200	-3.637500	-3.180600
H	-0.823800	3.344500	2.000400	H	-0.115800	-3.978900	-3.898700
C	-2.345700	1.941400	1.292400	H	-1.753100	-3.284200	-3.720700
H	-3.051100	2.017100	2.128800	H	-1.177100	-4.486800	-2.559400
H	-2.679600	2.642400	0.517700	O	-1.148400	-1.948200	-1.490400
P	-2.344900	0.217000	0.555300	C	2.680600	-0.439100	-2.082300
C	-2.799400	-0.941200	1.994300	H	2.999900	0.312200	-1.357800
H	-2.966500	-0.271400	2.850200	C	2.263800	0.263200	-3.386700
C	-1.742200	-1.988800	2.378800	C	3.898300	-1.365100	-2.324100
H	-1.548400	-2.677200	1.546700	H	4.734400	-0.781400	-2.727100

ANNEXES

H	4.233500	-1.833500	-1.392700	H	3.097000	-0.646600	3.523500
H	3.685200	-2.158000	-3.056800	H	3.337000	-2.520100	5.187700
H	3.092900	0.873200	-3.765000	H	1.636000	-2.348500	4.702700
H	1.999900	-0.452100	-4.176700	H	2.628100	-3.661400	4.024600
H	1.400700	0.919600	-3.232600	H	4.081700	-1.956100	2.849300
O	3.337800	-0.388400	0.886100				
O	2.134100	-1.855200	2.123900				
C	3.082000	-1.699200	3.217300				
C	2.638600	-2.614200	4.347400				

ANNEXES

Annexe 8 : MAA/(R,R)-Me-BPE - PCCP1

Tableau 43 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	0,00	MIN+ H ₂	10,63
MOLH ₂ -A	56,26	molh ₂ -a	43,14
MOLH ₂ [#] -A	73,20	molh ₂ [#] -a	61,68
DIHY-A	59,60	dihy-a	52,75
DIHY-A-ax	61,59	dihy [#] -a	56,07
DIHY [#] -A	71,50	agos-a	15,07
DIHY [#] -A-ax	68,79	agos [#] -a	15,62
AGOS-A	29,32	alhy-a	-37,27
AGOS-Aax	32,72	molh ₂ -c	15,93
AGOS [#] -A	33,67	molh ₂ [#] -c	54,90
AGOS [#] -Aax	42,73	dihy-c	48,75
ALHY-A	-36,39	dihy [#] -c	92,69
MOLH ₂ -C	10,26	agos-c	88,30
MOLH ₂ [#] -C	58,71	agos [#] -c	91,67
DIHY-C	47,93	alhytrans-c	82,82
DIHY [#] -C	91,28	alhytrans [#] -c	84,63
ALHY-C	-4,43	alhy-c	-5,92

Tableau 44 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	0	MIN+ H ₂	7,46
MOLH ₂ -A	96,49	molh ₂ -a	76,39
MOLH ₂ [#] -A	114,58	molh ₂ [#] -a	102,39
DIHY-A	97,74	dihy-a	90,79
DIHY-A-ax	99,59	dihy [#] -a	94,39
DIHY [#] -A	106,82	agos-a	56,22
DIHY [#] -A-ax	107,96	agos [#] -a	59,12
AGOS-A	69,99	alhy-a	0,37
AGOS-Aax	74,02	molh ₂ -c	55,92
AGOS [#] -A	79,67	molh ₂ [#] -c	98,01
AGOS [#] -Aax	90,50	dihy-c	88,70
ALHY-A	0,07	dihy [#] -c	133,83
MOLH ₂ -C	48,08	agos-c	124,17
MOLH ₂ [#] -C	98,08	agos [#] -c	135,37
DIHY-C	81,00	alhytrans-c	117,24
DIHY [#] -C	130,96	alhytrans [#] -c	124,95
ALHY-C	27,24	alhy-c	23,31

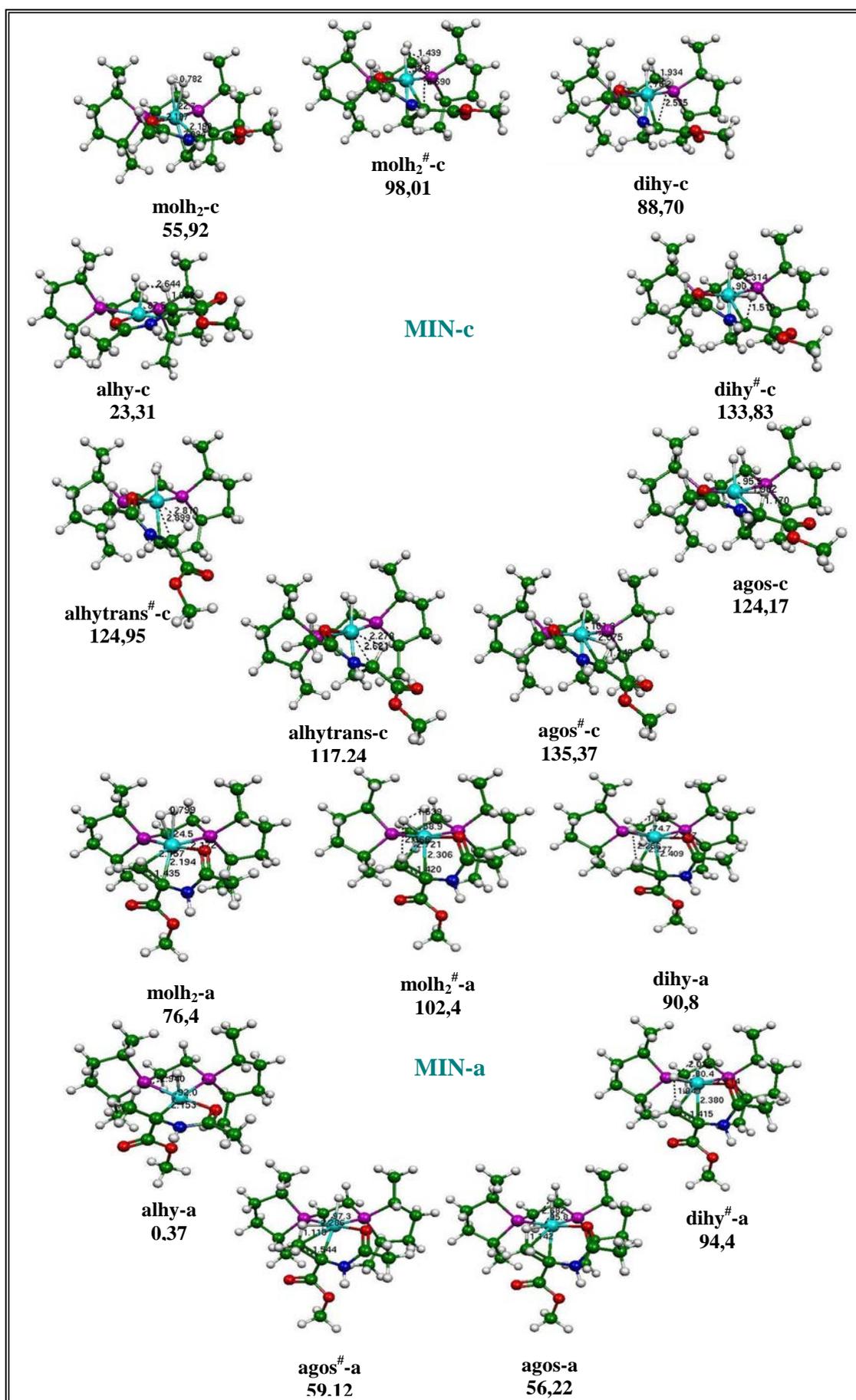


Figure 79 : Les structures obtenues à partir du diastéréoisomère MIN pour la voie a et c

ANNEXES

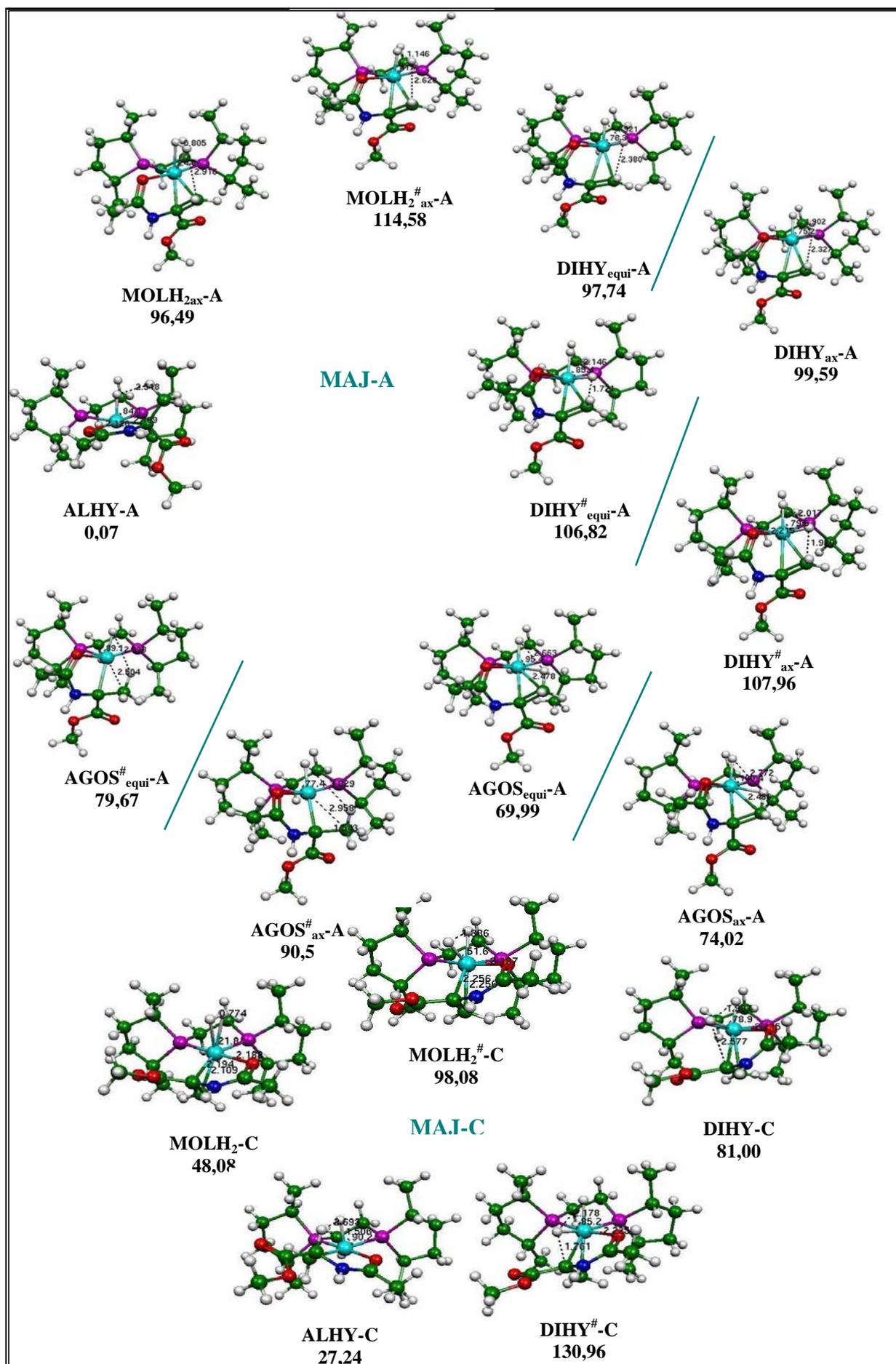


Figure 80: Les structures obtenues à partir du diastéréoisomère MAJ pour la voie A et C

ANNEXES

Annexe 9 : MAA/(R,R)-Me-BPE - PCCP2

Tableau 45 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP2, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	2,04	MIN+ H ₂	10,67
MOLH ₂ -A	46,35	molh ₂ -a	36,75
MOLH ₂ [#] -A	62,86	molh ₂ [#] -a	54,96
DIHY-A	50,75	dihy-a	47,19
DIHY [#] -A	60,68	dihy [#] -a	50,14
ALHY-A	-23,25	alhy-a	50,14
MOLH ₂ -C	2,96	molh ₂ -c	18,06
MOLH [#] -C	46,47	molh ₂ [#] -c	68,22
DIHY-C	39,64	dihy-c	62,02
DIHY [#] -C	82,47	dihy [#] -c	102,67
ALHY-C	-5,34	alhy-c	-5,09

Tableau 46 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP2, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	6,97	MIN+ H ₂	12,65
MOLH ₂ -A	89,27	molh ₂ -a	77,41
MOLH [#] -A	106,67	molh ₂ [#] -a	95,90
DIHY-A	90,88	dihy-a	87,07
DIHY [#] -A	105,36	dihy [#] -a	91,25
ALHY-A	12,2	alhy-a	7,15
MOLH ₂ -C	43,22	molh ₂ -c	56,06
MOLH [#] -C	89,46	molh ₂ [#] -c	111,79
DIHY-C	77,19	dihy-c	98,79
DIHY [#] -C	123,82	dihy [#] -c	144,41
ALHY-C	26,16	alhy-c	28,12

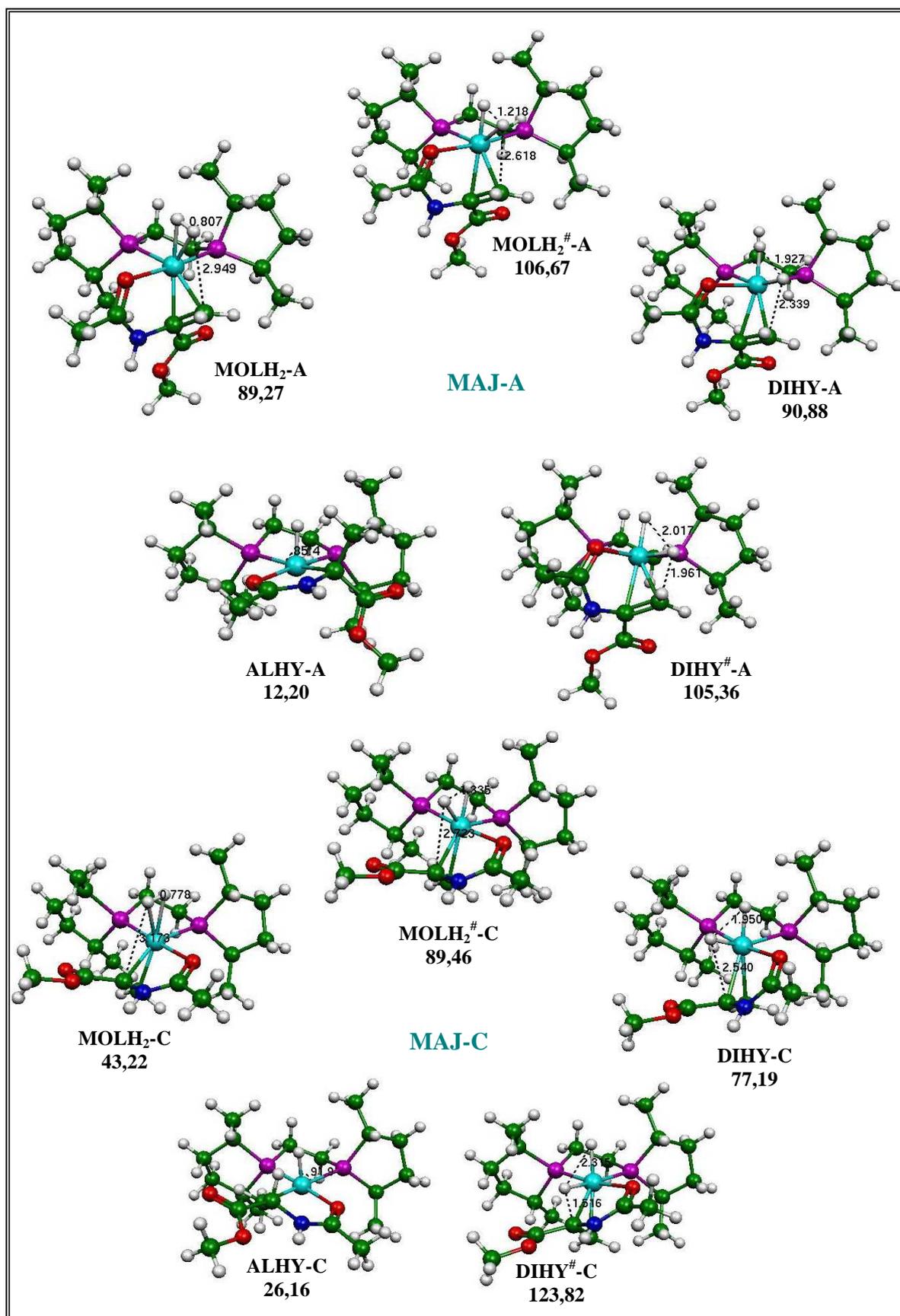


Figure 81 : Les structures obtenues à partir du diastéréoisomère MAJ pour la voie A et C

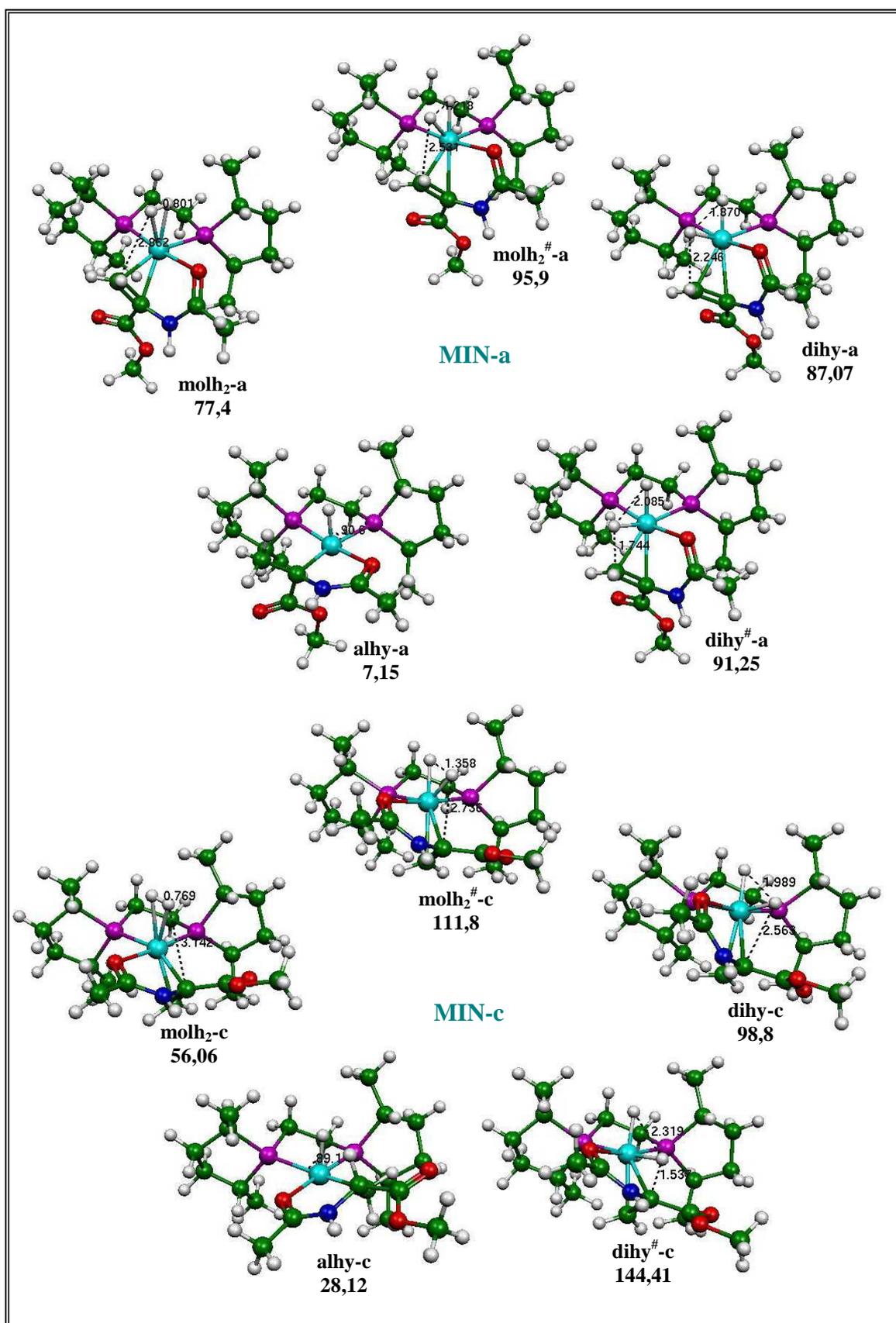


Figure 82 : Les structures obtenues à partir du diastéréoisomère MIN pour la voie a et c

Annexe 10 : E-emap/(R,R)-Me-BPE - PCCP1**Tableau 47 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)**

MAJ+H ₂	0	molh ₂ -a-att	32,18
MOLH ₂ det-A	1,97	molh ₂ [#] -a	54,04
MOLH ₂ [#] -A	51,54	dihy-a	46,84
DIHY-A	51,14	dihy [#] -a	86,48
DIHY [#] -A	95,94	agos-a	60,91
ALHY-A	-12,54	agos [#] -a	64,34
MOLH ₂ -C	2,51	alhy-a	-6,04
MOLH ₂ [#] -C	45,5	molh ₂ -c-dét	9,55
DIHY-C	37,95	molh ₂ [#] -c-dét	-
DIHY [#] -C	69,25	molh ₂ -c-att	29,68
AGOS-C	49	molh ₂ [#] -c	55,73
AGOS [#] -C	48,04	dihy-c	37,10
ALHY-C	-22,61	dihy [#] -c	55,12
MIN+ H ₂	11,69	agos-c	36,85
molh ₂ -a-dét	16,72	agos [#] -c	25,19
molh ₂ [#] -a-dét	31,16	alhy-c	-21,89

Tableau 48 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1}+H₂ (kJ.mol⁻¹)

MAJ+H ₂	0	molh ₂ -a-att	66,04
MOLH ₂ det-A	18,25	molh ₂ [#] -a	75,29
MOLH ₂ [#] -A	73,80	dihy-a	67,14
DIHY-A	71,42	dihy [#] -a	131,33
DIHY [#] -A	131,20	agos-a	105,61
ALHY-A	30,08	agos [#] -a	110,71
MOLH ₂ -C	11,97	alhy-a	31,03
MOLH ₂ [#] -C	63,32	molh ₂ -c-dét	23,35
DIHY-C	60,58	molh ₂ [#] -c-dét	-
DIHY [#] -C	107,88	molh ₂ -c-att	66,68
AGOS-C	86,45	molh ₂ [#] -c	91,80
AGOS [#] -C	93,65	dihy-c	64,56
ALHY-C	13,19	dihy [#] -c	95,31
MIN+ H ₂	10,73	agos-c	75,81
molh ₂ -a-dét	25,98	alhy-trans-c	67,22
molh ₂ [#] -a-dét	69,98	alhy-c	14,82

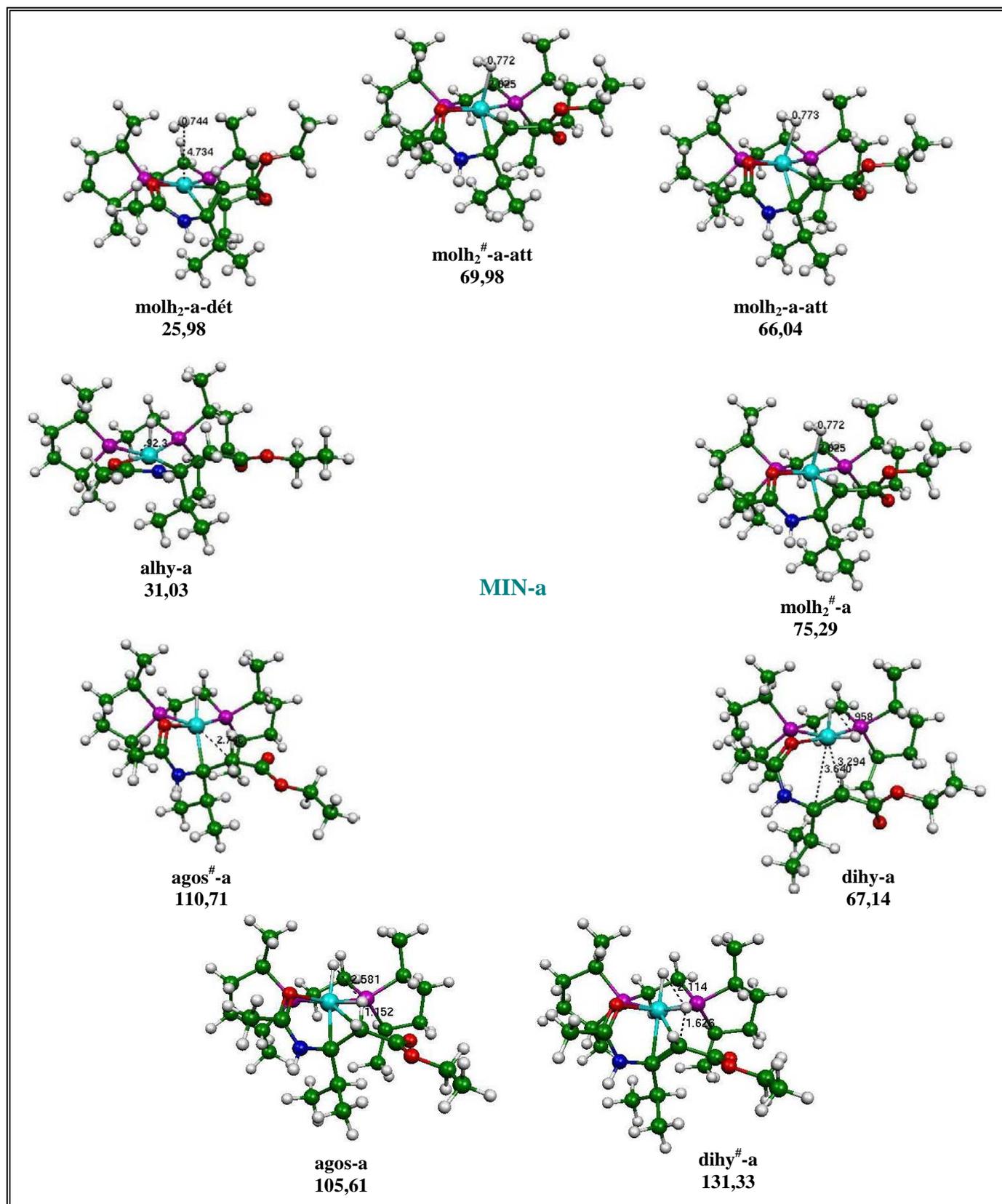


Figure 83: Les structures de l'E-emp obtenues à partir du diastéréoisomère MIN pour la voie a

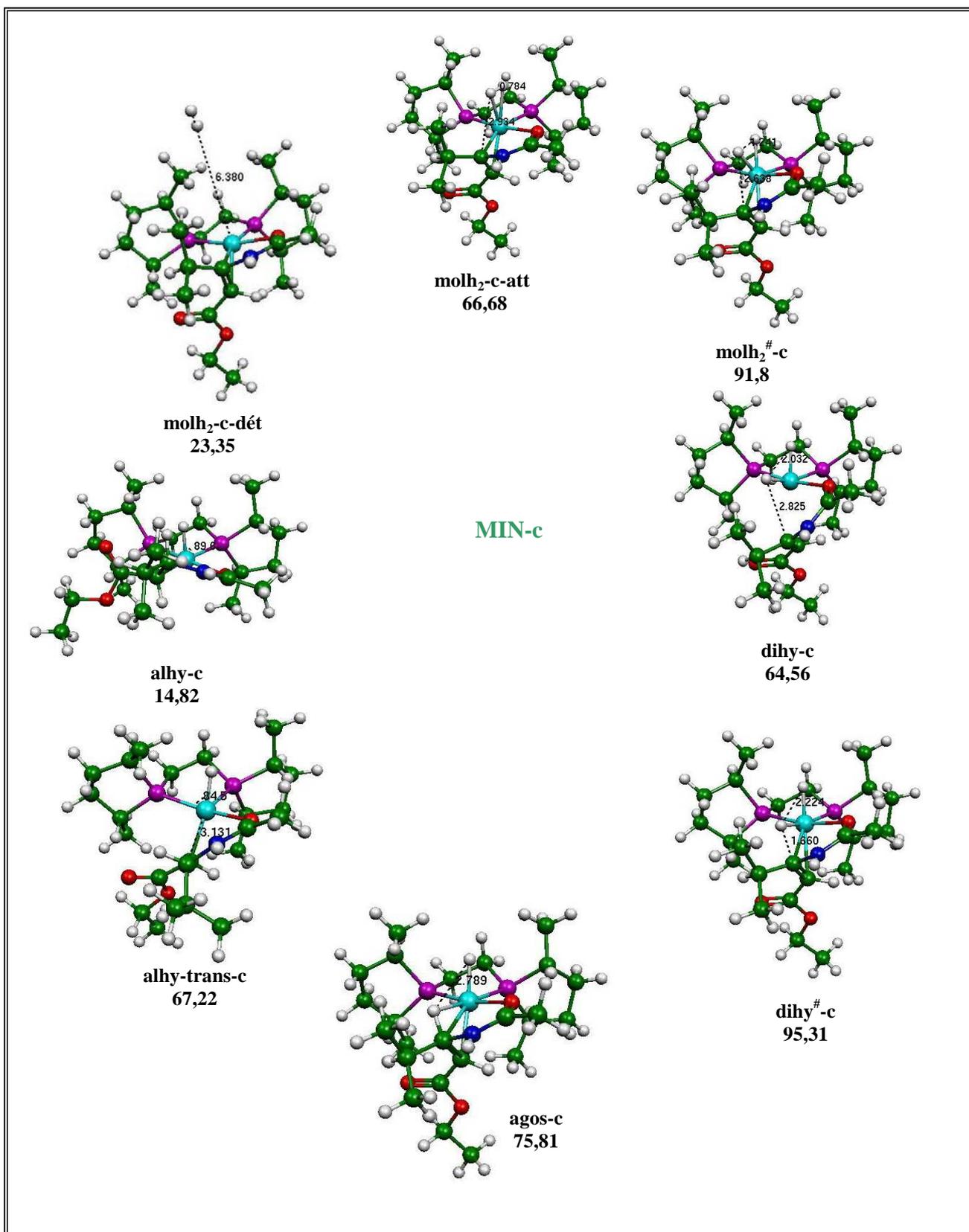


Figure 84: Les structures de l'E-emap obtenues à partir du diastéréoisomère MIN pour la voie c

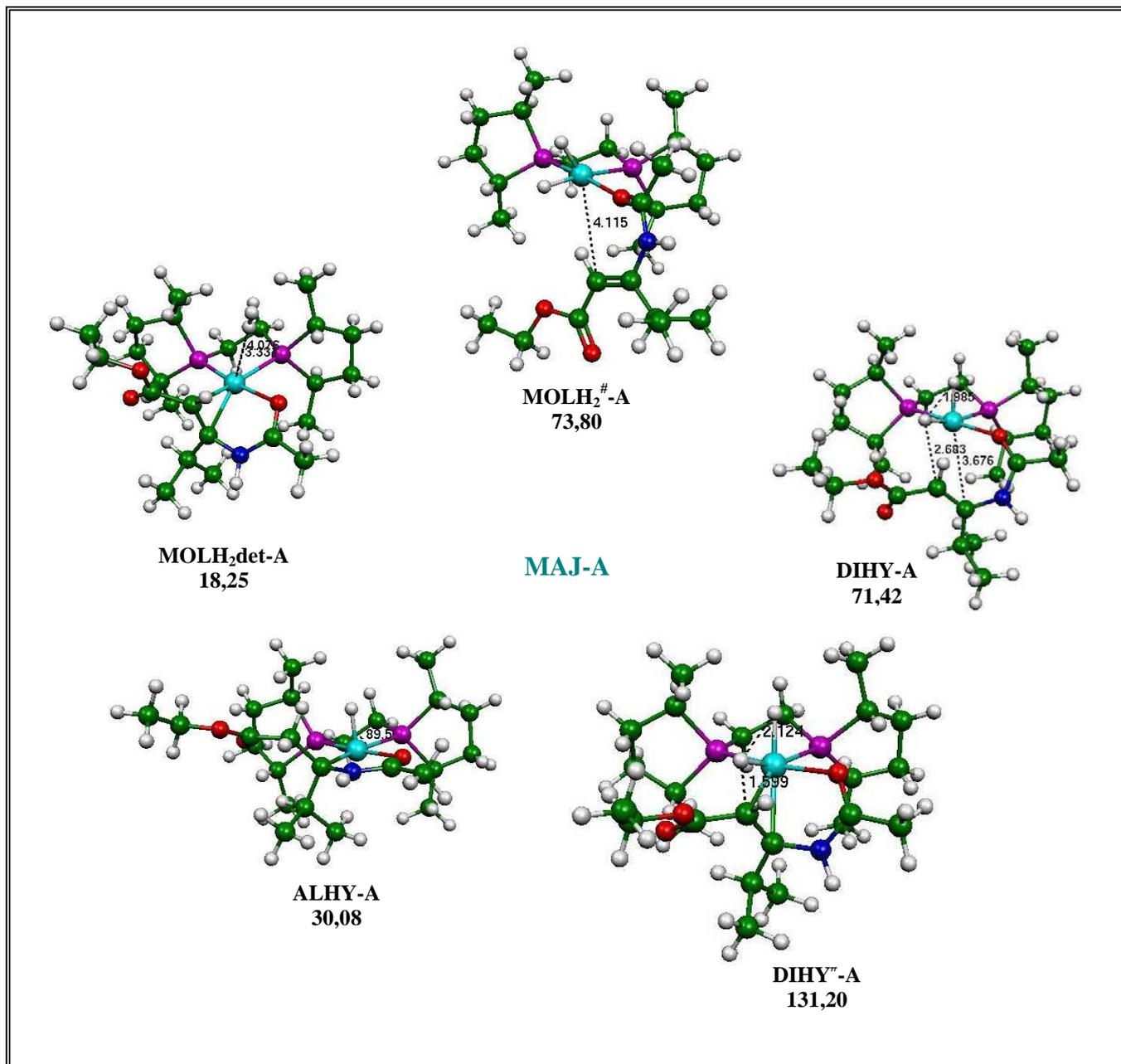


Figure 85: Les structures de l'E-emp obtenues à partir du diastérisomère MAJ pour la voie A

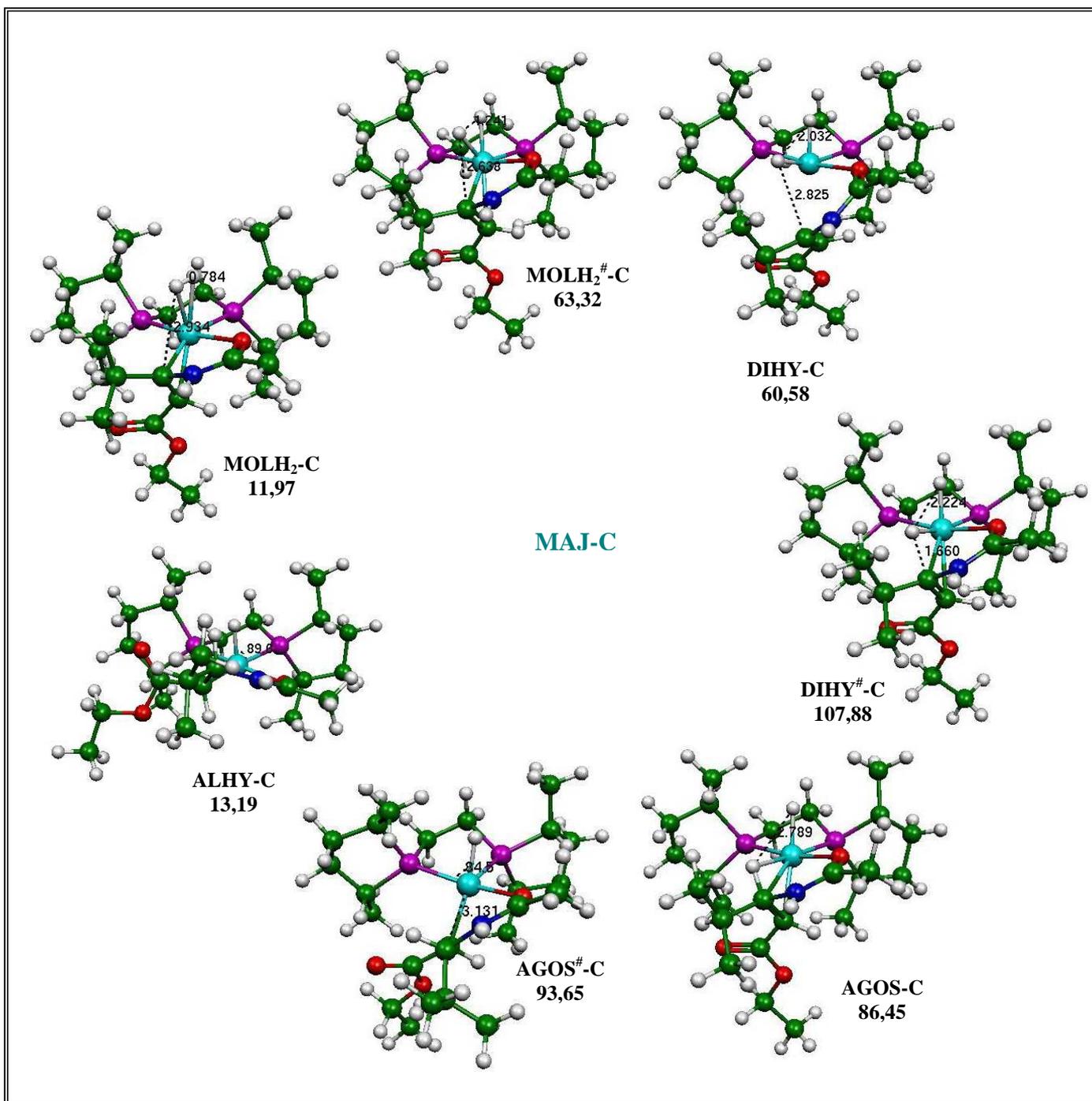
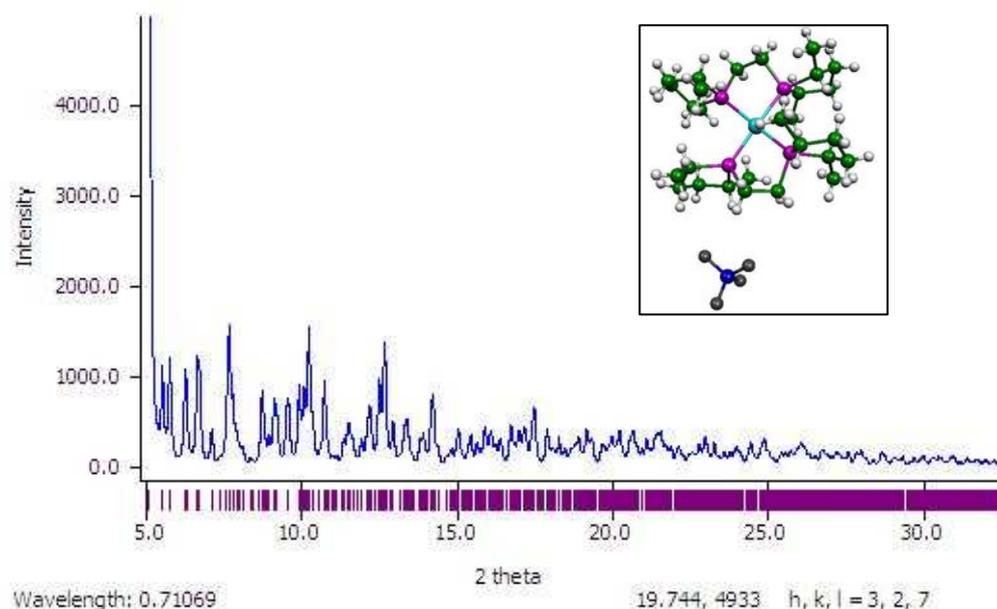


Figure 86: Les structures de l'E-emp obtenues à partir du diastéréoisomère MAJ pour la voie C

Annexe 11 : Structure du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) obtenue par RX**Figure 87 : Diffractogramme du Rh (bis (R,R)-Me-BPE)***Crystal data* $C_{28}H_{56}BF_4P_4Rh$ $M_r = 694.36$ Orthorhombic, $P2_12_12_1$ $a = 11.081 (5) \text{ \AA}$ $b = 16.146 (5) \text{ \AA}$ $c = 18.469 (5) \text{ \AA}$ $V = 3304 (2) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ $D_x = 1.396 \text{ Mg m}^{-3}$ Mo $K\alpha$ radiation

Cell parameters from 0 reflections

 $\theta = 0-0^\circ$ $\mu = 0.74 \text{ mm}^{-1}$ $T = 293 \text{ K}$ *Data collection*

Serial diffractometer

 $\omega/2\theta$ scan

Absorption correction: none

 $T_{\min} = 1.000, T_{\max} = 1.000$

7858 measured reflections

7830 independent reflections

4516 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$ $R_{\text{int}} = 0.000$ $\theta_{\max} = 27.9^\circ$ $h = -14 \rightarrow 14$ $k = -21 \rightarrow 21$ $l = -24 \rightarrow 24$

0 standard reflections

4516 reflections with $I > 2.0\sigma(I)$ *Refinement*

ANNEXES

Refinement on F

$$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$$

$$wR(F^2) = 0.037$$

$$S = 1.13$$

3918 reflections

344 parameters

H atoms constrained to parent site

Calculated weights Method, part 1,
Chebychev polynomial, (Watkin, 1994,
Prince, 1982) $[weight] = 1.0/[A_0 * T_0(x)$
 $+ A_1 * T_1(x) \dots + A_{n-1} * T_{n-1}(x)]$ where A_i
are the Chebychev coefficients listed
below and $x = F / F_{max}$ Method =
Robust Weighting (Prince, 1982) $W =$
 $[weight] * [1 - (\Delta F / 6 * \sigma F)^2]^2$ A_i
are: 0.108 -0.215E-01 0.647E-02

$$(\Delta/\sigma)_{max} < 0.0001$$

$$\Delta\rho_{max} = 0.43 \text{ e } \text{\AA}^{-1}$$

$$\Delta\rho_{min} = -0.36 \text{ e } \text{\AA}^{-1}$$

Extinction correction: None

Absolute structure: Flack (1983), 3445

Friedel-pairs

Flack parameter: 0.03 (4)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$) for 1

Rh1—P2	2.289 (2)	C10—C24	1.529 (9)
Rh1—P3	2.2924 (19)	C10—C31	1.530 (10)
Rh1—P4	2.2987 (18)	C11—C22	1.541 (9)
Rh1—P5	2.300 (2)	C11—C27	1.507 (9)
P2—C11	1.850 (7)	C12—C19	1.562 (9)
P2—C23	1.877 (7)	C12—C28	1.536 (9)
P2—C29	1.842 (6)	C13—C33	1.523 (9)
P3—C12	1.868 (7)	C14—C16	1.545 (10)
P3—C13	1.841 (6)	C14—C34	1.540 (10)
P3—C20	1.843 (6)	C15—C34	1.530 (10)
P4—C9	1.843 (6)	C17—C26	1.537 (11)
P4—C21	1.841 (7)	C17—C36	1.535 (10)
P4—C34	1.863 (6)	C18—C23	1.515 (9)
P5—C10	1.865 (8)	C19—C25	1.508 (9)
P5—C17	1.851 (7)	C20—C25	1.546 (9)
P5—C33	1.826 (7)	C20—C30	1.520 (9)
F6—B41	1.367 (12)	C21—C29	1.530 (9)
F7—B41	1.390 (11)	C22—C35	1.519 (10)
F8—B41	1.379 (11)	C23—C35	1.530 (10)
C9—C16	1.548 (9)	C26—C31	1.525 (11)
C9—C37	1.522 (10)	F32—B41	1.360 (11)
P2—Rh1—P3	96.18 (7)	P2—C11—C22	103.7 (4)

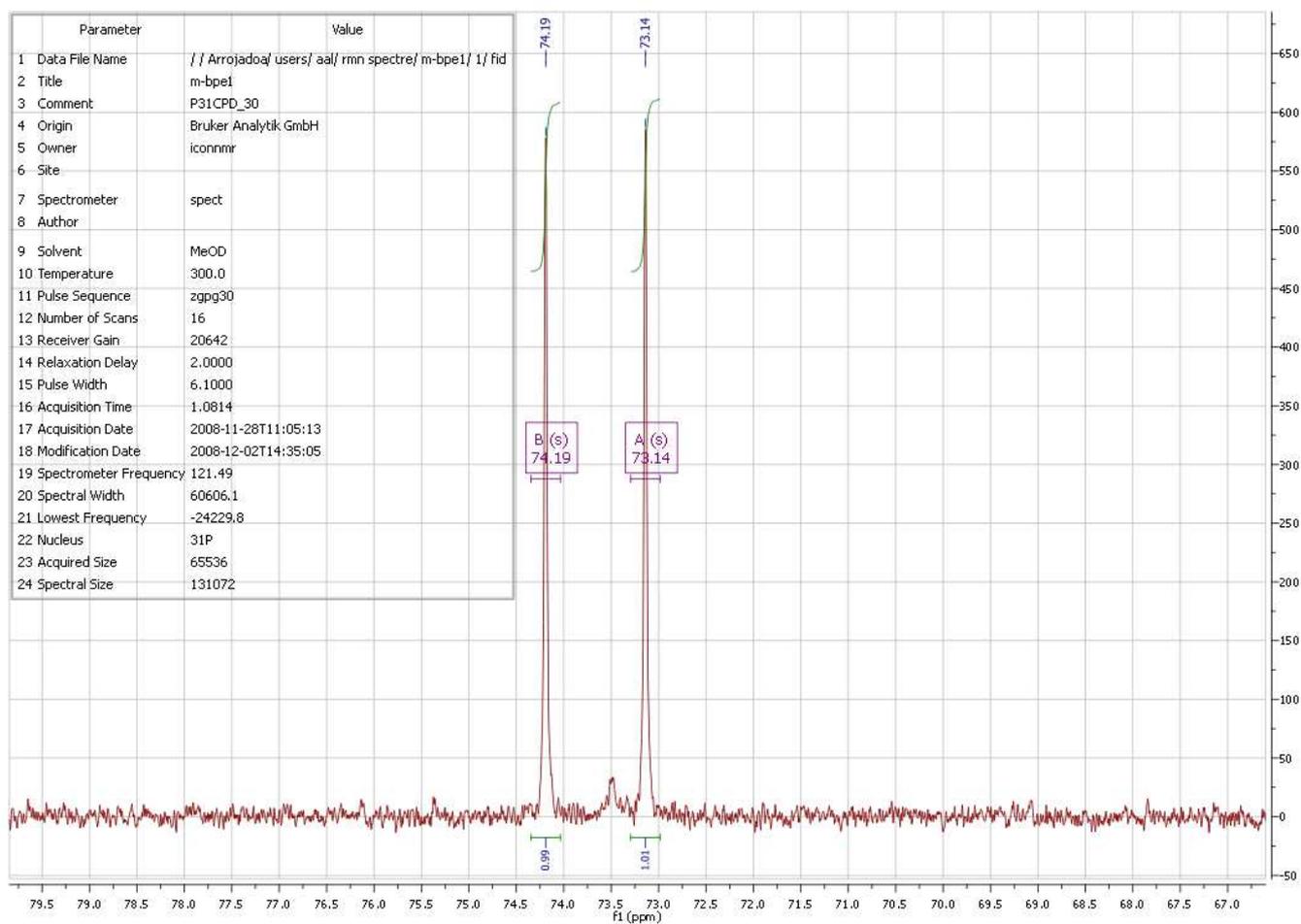
ANNEXES

P2—Rh1—P4	83.53 (7)	P2—C11—C27	116.7 (5)
P3—Rh1—P4	170.67 (7)	C22—C11—C27	113.7 (6)
P2—Rh1—P5	171.15 (7)	P3—C12—C19	104.5 (4)
P3—Rh1—P5	82.86 (7)	P3—C12—C28	114.3 (5)
P4—Rh1—P5	98.85 (7)	C19—C12—C28	113.3 (6)
Rh1—P2—C11	114.4 (2)	P3—C13—C33	108.0 (4)
Rh1—P2—C23	127.5 (2)	C16—C14—C34	107.0 (6)
C11—P2—C23	95.1 (3)	C14—C16—C9	105.9 (5)
Rh1—P2—C29	108.5 (2)	P5—C17—C26	105.1 (5)
C11—P2—C29	103.2 (3)	P5—C17—C36	114.6 (6)
C23—P2—C29	105.3 (3)	C26—C17—C36	113.8 (6)
Rh1—P3—C12	115.5 (2)	C12—C19—C25	109.6 (6)
Rh1—P3—C13	109.3 (2)	P3—C20—C25	103.3 (4)
C12—P3—C13	100.6 (3)	P3—C20—C30	116.8 (4)
Rh1—P3—C20	129.4 (2)	C25—C20—C30	114.4 (6)
C12—P3—C20	95.5 (3)	P4—C21—C29	107.6 (4)
C13—P3—C20	102.4 (3)	C11—C22—C35	107.1 (6)
Rh1—P4—C9	126.8 (2)	C18—C23—P2	115.5 (5)
Rh1—P4—C21	109.0 (2)	C18—C23—C35	113.3 (6)
C9—P4—C21	103.6 (3)	P2—C23—C35	104.6 (5)
Rh1—P4—C34	117.1 (3)	C20—C25—C19	107.1 (5)
C9—P4—C34	95.1 (3)	C17—C26—C31	107.8 (6)
C21—P4—C34	102.0 (3)	C21—C29—P2	106.8 (4)
Rh1—P5—C10	115.3 (2)	C10—C31—C26	107.3 (6)
Rh1—P5—C17	129.0 (3)	C13—C33—P5	106.8 (4)
C10—P5—C17	94.6 (3)	C14—C34—C15	113.3 (6)
Rh1—P5—C33	109.3 (2)	C14—C34—P4	104.9 (5)
C10—P5—C33	100.9 (3)	C15—C34—P4	116.3 (5)
C17—P5—C33	103.8 (3)	C23—C35—C22	108.7 (6)
P4—C9—C16	104.9 (4)	F7—B41—F8	108.9 (8)
P4—C9—C37	116.8 (5)	F7—B41—F6	109.9 (8)
C16—C9—C37	114.3 (6)	F8—B41—F6	108.9 (8)
P5—C10—C24	115.4 (5)	F7—B41—F32	110.9 (8)
P5—C10—C31	105.3 (5)	F8—B41—F32	109.0 (9)
C24—C10—C31	112.3 (7)	F6—B41—F32	109.2 (9)

Hydrogen-bond parameters (\AA , $^\circ$) for 1

Symmetry codes: (i) $1/2-x, 1-y, -1/2+z$; (ii) $1-x, 1/2+y, 3/2-z$; (iii) $-1/2+x, 1/2-y, 1-z$.

	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
C13—H131...F7	0.96	2.56	3.305 (10)	135
C14—H141...F32 ⁱⁱ	0.97	2.54	3.362 (10)	142
C20—H201...F8 ⁱⁱⁱ	0.97	2.43	3.118 (10)	127
C29—H291...F7	0.96	2.58	3.518 (10)	166
C35—H352...F8 ⁱⁱⁱ	0.97	2.57	3.293 (10)	131

Annexe 12 : Spectre RMN du Rh(bis (R,R)-Me-BPE) cristallisé et identifié par RX

Annexe 13 : Energies du MAA et E-emap en présence du solvant et avec la fonctionnelle PBE0

Tableau 49 : Enthalpie des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1+H₂} (kJ.mol⁻¹)

Méthodes	B3LYP, slvt, 298K	B3LYP, slvt, 308K	PBE0, 298K
	MAA		
MAJ	0,9	0,88	0
MIN	13,08	13,07	11,21
MOLH ₂ [#] -A	65	65,18	35,65
molh ₂ [#] -a	55,39	55,56	28,62
	E-emap		
MAJ	0	0	0
MIN	11,46	11,47	11,68
DIHY [#] -C	68,68	68,49	46,16
dihy [#] -c	55,75	55,54	29,67

Tableau 50 : Enthalpie libre des différentes structures optimisées correspondant au conformère PCCP1, relative au MAJ_{PCCP1+H₂} (kJ.mol⁻¹)

Méthodes	B3LYP, slvt, 298K	B3LYP, slvt, 308K	PBE0, 298K
	MAA		
MAJ	4,29	4,4	0
MIN	13,19	13,2	8,34
MOLH ₂ [#] -A	106,36	107,73	74,29
molh ₂ [#] -a	95,03	96,34	64,57
	E-emap		
MAJ	0	0	0
MIN	9,53	9,47	10,51
DIHY [#] -C	104,8	106	84,21
dihy [#] -c	93,92	95,18	65,33

Annexe 14 : Charge de Mulliken sur les carbones C α et C β des différents intermédiaires et états de transition des deux substrats

Tableau 51 : Charge (e-) des carbones oléfiniques

	C α	C β	C α	C β
	E-emap		MAA	
dihy[#]-c	0,28	-0,17	0,16	-0,09
dihy-c	0,52	-0,22	0,27	-0,03
molh₂[#]-c	0,23	-0,14	0,14	-0,04
molh₂-c	0,31	-0,16	0,10	-0,05
MIN	0,30	-0,16	0,14	-0,02
MAJ	0,31	-0,15	0,13	-0,04
MOLH₂-C	0,31	-0,15	0,09	-0,06
MOLH₂[#]-C	0,48	-0,23	0,14	-0,04
DIHY-C	0,50	-0,24	0,25	-0,01
DIHY[#]-C	0,30	-0,18	0,17	-0,09
dihy[#]-a	0,24	-0,12	0,14	0,003
dihy-a	0,46	-0,19	0,26	-0,04
molh₂[#]-a	0,47	-0,20	0,14	-0,02
molh₂-a	0,23	-0,17	0,13	-0,07
MOLH₂-A	0,31	-0,15	0,07	-0,05
MOLH₂[#]-A	0,45	-0,23	0,12	0,00
DIHY-A	0,45	-0,18	0,19	-0,02
DIHY[#]-A	0,26	-0,05	0,12	-0,02

Annexe 15 : Tableau de résumé des angles et distances de l'ensemble des structures optimisées pour les deux systèmes

ANNEXES

Tableau 52 : Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du MAA/(R,R)-Me-BPE-PCCP₁

Structure	H ₂ -C _α	H ₂ -C _β	C _α -C _β	Rh-C _α	Rh-C _β	H ₁ -H ₂	Rh-H ₁	Rh-H ₂	Rh-O	H ₁ -Rh-H ₂	H ₂ -Rh-C _α	H ₂ -Rh-C _β	P ₁ C ₁ C ₂ P ₂
MOLH₂-A	3,923	2,916	1,440	2,156	2,155	0,805	1,885	1,861	2,173	24,807	129,964	92,831	48,468
molh₂-a	3,620	2,855	1,435	2,194	2,157	0,799	1,900	1,871	2,172	24,457	125,686	89,972	51,661
MOLH₂-C	3,795	3,118	1,441	2,194	2,109	0,774	2,069	2,004	2,188	21,830	95,794	134,625	49,284
molh₂-c	3,150	3,785	1,443	2,190	2,094	0,782	2,001	1,965	2,187	22,722	98,450	137,666	52,821
MOLH₂[#]-A	3,411	2,628	1,419	2,281	2,191	1,146	1,608	1,612	2,192	41,692	121,369	85,977	53,000
molh₂[#]-a	3,230	2,366	1,421	2,306	2,185	1,539	1,562	1,567	2,192	58,926	111,641	76,222	53,858
MOLH₂[#]-C	3,410	2,722	1,412	2,255	2,256	1,386	1,588	1,594	2,187	51,642	88,235	123,743	52,028
molh₂[#]-c	2,690	3,403	1,415	2,221	2,234	1,439	1,585	1,597	2,194	53,763	87,979	124,497	53,252
DIHY-A	3,210	2,380	1,386	2,473	2,340	1,921	1,538	1,572	2,209	76,270	102,778	71,937	53,158
DIHY-A-ax	3,178	2,327	1,393	2,414	2,298	1,902	1,547	1,571	2,214	75,175	103,715	71,143	52,975
dihy-a	3,147	2,256	1,397	2,409	2,277	1,891	1,547	1,571	2,217	74,661	102,420	68,990	54,633
DIHY-C	2,577	3,278	1,381	2,406	2,391	1,987	1,545	1,582	2,215	78,867	77,485	109,509	55,247
dihy-c	2,535	3,274	1,387	2,345	2,359	1,934	1,551	1,583	2,211	76,202	77,737	110,747	53,317
DIHY[#]-A	2,697	1,721	1,419	2,402	2,321	2,146	1,551	1,612	2,214	85,414	81,888	47,828	53,488
DIHY[#]-A-ax	2,861	1,920	1,410	2,362	2,291	2,017	1,554	1,599	2,215	79,529	90,378	55,791	51,757
dihy[#]-a	2,822	1,849	1,415	2,380	2,286	2,032	1,553	1,595	2,214	80,392	88,157	53,373	52,186
DIHY[#]-C	1,761	2,647	1,417	2,329	2,290	2,178	1,577	1,641	2,226	85,189	48,993	82,912	47,422
dihy[#]-c	1,519	2,476	1,438	2,312	2,264	2,314	1,590	1,672	2,243	90,318	41,015	76,313	51,250
AGOS-A	2,262	1,145	1,522	2,258	2,478	2,663	1,584	1,997	2,170	95,362	63,894	27,012	49,848
AGOS-Aax	2,256	1,149	1,519	2,250	2,486	2,773	1,582	2,009	2,177	100,400	63,659	27,040	49,823
agos-a	2,262	1,142	1,526	2,249	2,482	2,682	1,585	2,009	2,163	95,835	63,899	26,936	46,777
agos-c	1,170	2,243	1,529	2,398	2,163	2,666	1,628	1,962	2,214	95,453	28,991	65,669	48,117
AGOS[#]-A	2,250	1,147	1,516	2,273	2,503	2,817	1,574	2,021	2,177	102,440	62,893	26,768	50,453
AGOS[#]-Aax	2,208	1,102	1,543	2,237	2,958	3,829	1,592	2,841	2,127	116,622	49,819	21,793	48,086
agos[#]-a	2,244	1,118	1,544	2,226	2,641	2,945	1,589	2,286	2,147	97,308	59,629	24,910	47,030
agos[#]-c	1,149	2,207	1,526	2,492	2,174	2,875	1,626	2,075	2,229	101,264	27,226	62,538	48,618

ANNEXES

ALHY-A	2,179	1,094	1,536	2,169	3,189	2,517	1,505	3,319	2,112	45,992	40,362	19,221	49,189
ALHY-C	1,100	2,160	1,538	3,035	2,097	2,694	1,506	3,157	2,161	58,409	20,334	42,914	51,942
alhy-a	2,164	1,094	1,523	2,153	3,267	2,939	1,508	3,491	2,125	56,462	91,973	73,791	51,398
alhytrans-c	1,128	2,183	1,531	2,621	2,167	3,169	1,634	2,278	2,234	107,049	25,406	58,758	50,437
alhytrans[#]-c	1,108	2,183	1,540	2,899	2,168	3,932	1,641	2,810	2,184	121,873	22,312	49,989	48,524
alhy-c	1,099	2,162	1,539	3,027	2,094	2,644	1,510	3,134	2,161	57,291	20,459	43,406	51,453

C_{α} : un des carbones de la liaison C=C, c'est celui qui engagé au niveau du cycle (carbone chirale)

C_{β} : le deuxième carbone de la C=C

H_1 : c'est l'hydrogène qui reste sur le carbone après formation de l'alkyl

H_2 : c'est l'hydrogène qui va passer en premier sur l'un des carbones de la double liaison

P_1 : PtransO

P_2 : Ptrans C=C

C_1 : un carbone du pont qui sépare les deux phosphores, situé juste au voisinage de P_1 , alors que C_2 au voisinage de P_2

ANNEXES

Tableau 53: Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du MAA/(R,R)-Me-BPE-PCCP₂

Structure	H ₂ -C _α	H ₂ -C _β	C _α -C _β	Rh-C _α	Rh-C _β	H ₁ -H ₂	Rh-H ₁	Rh-H ₂	Rh-O	H ₁ -Rh-H ₂	H ₂ -Rh-C _α	H ₂ -Rh-C _β	P ₁ C ₁ C ₂ P ₂
MOLH ₂ -A	3,652	2,949	1,443	2,137	2,149	0,807	1,877	1,855	2,175	24,968	132,237	94,558	-41,731
molh ₂ -a	3,627	2,862	1,434	2,191	2,158	0,801	1,902	1,869	2,174	24,505	126,390	90,260	-46,018
MOLH ₂ -C	3,173	3,809	1,444	2,197	2,097	0,778	2,030	1,989	2,188	22,291	98,469	137,540	-45,105
molh ₂ -c	3,142	3,832	1,440	2,198	2,105	0,769	2,129	2,060	2,189	21,084	95,072	133,853	-39,829
MOLH ₂ [#] -A	3,397	2,168	1,420	2,269	2,188	1,218	1,598	1,605	2,196	44,692	121,606	85,882	-45,403
molh ₂ [#] -a	3,350	2,531	1,419	2,316	2,193	1,218	1,598	1,593	2,192	44,906	116,769	82,245	-43,909
MOLH ₂ [#] -C	2,723	3,424	1,416	2,229	2,243	1,335	1,596	1,598	2,192	49,420	89,118	125,249	-42,813
molh ₂ [#] -c	2,736	3,424	1,418	2,235	2,235	1,358	1,597	1,603	2,190	50,226	89,341	125,475	-40,789
DIHY-A	3,195	2,339	1,392	2,412	2,300	1,927	1,545	1,576	2,217	76,241	104,494	71,464	-48,638
dihy-a	3,141	2,250	1,396	2,430	2,286	1,870	1,549	1,567	2,217	73,785	101,417	68,574	-43,541
DIHY-C	2,535	3,266	1,383	2,373	2,388	1,950	1,550	1,578	2,208	77,112	77,087	109,176	-43,118
dihy-c	2,563	3,254	1,381	2,411	2,401	1,989	1,550	1,581	2,200	78,852	76,749	107,816	-41,381
DIHY [#] -A	2,690	1,697	1,425	2,352	2,291	2,176	1,554	1,622	2,212	86,443	83,038	47,737	-45,043
dihy [#] -a	2,732	1,744	1,421	2,377	2,288	2,085	1,558	1,602	2,219	82,569	84,344	49,527	-42,965
DIHY [#] -C	1,516	2,474	1,438	2,310	2,272	2,315	1,590	1,672	2,232	90,372	40,953	75,984	-41,716
dihy [#] -c	1,537	2,483	1,437	2,320	2,269	2,319	1,592	1,673	2,226	90,497	41,462	76,419	-39,868
ALHY-A	2,183	1,094	1,540	2,189	3,166	2,460	1,506	3,267	2,121	45,562	41,578	19,500	-40,466
ALHY-C	1,099	2,161	1,538	3,037	2,094	2,659	1,510	3,153	2,166	57,235	20,345	43,008	-43,091
alhy-a	2,165	1,094	1,522	2,171	3,325	3,100	1,514	3,560	2,131	60,210	34,754	17,865	-43,255
alhy-c	1,099	2,165	1,539	3,026	2,099	2,622	1,509	3,130	2,163	56,582	20,478	43,580	-45,147

C_α : un des carbones de la liaison C=C, c'est celui qui engagé au niveau du cycle (carbone chirale)

C_β : le deuxième carbone de la C=C

H₁ : c'est l'hydrogène qui reste sur le carbone après formation de l'alkyl

H₂ : c'est l'hydrogène qui va passer en premier sur l'un des carbones de la double liaison

P₁ : PtransO

P₂ : Ptrans C=C

C₁ : un carbone du pont qui sépare les deux phosphores, situé juste au voisinage de P₁, alors que C₂ au voisinage de P₂

ANNEXES

Tableau 54: Angles et distances des différents intermédiaires et états de transition intervenant au niveau du chemin réactionnel du E-emap/(R,R)-Me-BPE-PCCP₁

Structure	H ₂ -C _α	H ₂ -C _β	C _α - C _β	Rh-C _α	Rh-C _β	H ₁ -H ₂	Rh-H ₁	Rh-H ₂	Rh-O	H ₁ -Rh-H ₂	H ₂ -Rh-C _α	H ₂ -Rh-C _β	P ₁ C ₁ C ₂ P ₂
MOLH2-A-dét	4,436	4,102	1,416	2,221	2,229	0,745	3,331	4,076	2,191	0,488	104,260	74,942	50,564
molh2-a-dét	4,055	4,818	1,413	2,257	2,232	1,413	4,734	4,168	2,172	6,238	83,432	65,033	54,433
MOLH2-C-dét	5,322	6,539	1,416	2,222	2,225	0,744	5,534	6,062	2,195	5,190	60,266	92,238	50,439
molh2-c-dét	6,432	7,652	1,415	2,284	2,191	0,744	5,648	6,379	2,187	1,259	81,037	117,815	47,389
molh2#-a-dét-att	3,737	2,936	1,445	2,178	2,187	0,772	2,100	2,025	2,167	21,483	125,530	88,298	55,153
molh2#-c-dét-att	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
molh2-a-att	3,735	2,933	1,445	2,178	2,186	0,773	2,095	2,020	2,168	21,551	125,953	88,310	54,947
molh2-c-att	2,934	3,708	1,444	2,189	2,169	0,784	1,985	1,934	2,185	23,022	90,535	129,232	49,995
MOLH2#-A	4,618	3,793	1,357	4,742	4,115	1,607	1,529	1,562	2,206	62,655	75,932	67,169	52,254
molh2#-a	3,677	2,790	1,354	3,756	3,413	1,326	1,541	1,589	2,227	50,107	74,881	53,875	50,513
MOLH2#-C	3,322	3,467	1,357	3,781	3,445	1,272	1,548	1,595	2,235	47,720	61,233	77,427	51,178
molh2-c#	2,638	3,409	1,431	2,239	2,283	1,241	1,595	1,597	2,184	45,740	85,160	121,924	54,388
DIHY-A	3,620	2,683	1,356	3,676	3,284	1,985	1,510	1,577	2,223	80,021	75,522	54,116	52,260
dihy-a	3,644	2,744	1,356	3,640	3,294	1,958	1,512	1,572	2,223	78,798	77,685	56,009	51,595
DIHY-C	3,222	3,458	1,362	3,554	3,229	2,001	1,512	1,581	2,231	80,596	65,010	84,548	52,287
dihy-c	2,825	3,204	1,368	3,098	2,813	2,032	1,519	1,582	2,238	81,870	65,151	89,038	53,528
DIHY#-A	2,612	1,599	1,434	2,440	2,357	2,124	1,567	1,616	2,216	83,708	77,217	42,568	52,303
dihy#-a	2,640	1,626	1,437	2,397	2,324	1,437	1,566	1,613	2,209	83,368	79,730	44,377	52,198
DIHY#-C	1,671	2,552	1,431	2,428	2,552	2,233	1,562	1,636	2,239	88,512	43,321	76,973	51,712
dihy#-c	1,661	2,572	1,435	2,388	2,361	2,224	1,560	1,632	2,220	88,285	43,991	77,837	51,408
AGOS-C	1,156	2,213	1,527	2,504	2,242	2,767	1,602	2,023	2,196	98,825	27,028	62,251	48,365
agos-a	2,274	1,152	1,557	2,231	2,456	2,581	1,603	1,944	2,176	92,869	65,594	27,326	50,233
agos-c	1,153	2,217	1,533	2,510	2,248	2,789	1,600	2,039	2,190	99,344	26,902	62,062	46,026
AGOS#-C	1,141	2,214	1,540	2,554	2,242	2,833	1,601	2,122	2,185	98,133	26,210	60,914	48,569
agos#-a	2,235	1,114	1,579	2,219	2,746	3,125	1,603	2,396	2,146	100,937	57,792	23,783	49,597

ANNEXES

agos#-c	1,098	2,117	1,528	3,131	2,204	4,242	1,551	3,429	2,150	111,142	18,565	36,596	44,503
ALHY-A	2,176	1,097	1,551	2,166	3,277	2,620	1,509	3,295	2,121	50,890	40,743	19,221	54,597
ALHY-C	1,098	2,166	1,546	3,077	2,161	2,556	1,508	3,173	2,139	52,609	20,152	42,901	51,108
alhy-a	2,180	1,097	1,549	2,152	3,288	2,781	1,514	3,314	2,134	56,457	40,399	19,127	54,356
alhy-c	1,097	2,169	1,547	3,066	2,161	2,510	1,504	3,158	2,133	51,318	20,239	43,257	53,086

C_{α} : un des carbones de la liaison C=C, c'est celui qui engagé au niveau du cycle (carbone chirale)

C_{β} : le deuxième carbone de la C=C

H_1 : c'est l'hydrogène qui reste sur le carbone après formation de l'alkyl

H_2 : c'est l'hydrogène qui va passer en premier sur l'un des carbones de la double liaison

P_1 : PtransO

P_2 : Ptrans C=C

C_1 : un carbone du pont qui sépare les deux phosphores, situé juste au voisinage de P_1 , alors que C_2 au voisinage de P_2

Approche combinée théorie-expérience pour la catalyse d'hydrogénation asymétrique

Plusieurs études ont rapporté l'influence de la pression d'hydrogène, plus précisément la concentration réelle en hydrogène dissous dans le milieu réactionnel, sur l'énantioselectivité des réactions d'hydrogénations catalytiques intervenant des catalyseurs à base de rhodium. Cependant, l'identification de l'étape ou les étapes enantiodéterminantes ou limitantes ainsi que l'explication de l'effet de la pression d'hydrogène sur cet étape, exigent la détermination des constantes cinétiques de chaque étape élémentaire. Ce projet de recherche vise une telle détermination en combinant deux études expérimentale et théorique. Dans un premier temps, un système catalytique présentant deux effets opposés de la pression de l'hydrogène en fonction de la nature du substrat, a été identifié : un effet néfaste avec le M-acrylate (MAA) et un effet bénéfique avec l'E-emap. Ensuite, deux études ont été menées sur les réactions d'hydrogénation de ces deux substrats par le Rh(I)/(R,R)-Me-BPE. L'étude cinétique expérimentale est basée sur le modèle cinétique proposé par Halpern dans le but d'estimer les paramètres cinétiques des différentes étapes élémentaires, alors que celle théorique consiste à étudier les différents chemins réactionnels possibles par calcul DFT en utilisant le logiciel de modélisation Gaussian 03. L'exploitation des résultats obtenus a permis de revisiter les concepts clés de la catalyse d'hydrogénation asymétrique et de mener une discussion par rapport à la fiabilité des méthodes théoriques à prévoir l'expérience.

Combined approaches theory experiment for the asymmetrical catalysis of hydrogenation

Several studies brought back the influence of the hydrogen pressure, more precisely the real hydrogen concentration dissolved in solution, on the enantioselectivity of the catalytic asymmetric hydrogenation for rhodium based catalysts. However to identify the enantiodetermining step(s), and to gain some further understanding on the hydrogen pressure-enantioselectivity relationship, the determination of the kinetic constants is required. We have thus embarked a project aiming such determination by coupling experimental work and theoretical chemistry. Two studies were undertaken on the asymmetric hydrogenation of both substrates by the Rh (I)/ (R,R)-Me-bpe catalyst. The experimental kinetic work study is based on the kinetic model suggested by Halpern in order to estimate the parameters kinetic of each elementary step, whereas that theoretical, consists in studying the various possible pathways by DFT calculation using the software of modelling Gaussian 03. The analysis of the obtained results made it possible to revisit the concepts' key of the catalytic asymmetric hydrogenation and to hold a discussion about the reliability of the theoretical methods to envisage the experiment.

DISCIPLINE : Chimie Cinétique, Catalyse, modélisation moléculaire

MOTS-CLES : Hydrogénation, DFT, Pression d'hydrogène, (R,R)-Me-BPE, cinétique, modélisation, énantioselectivité

**Laboratoire de Génie des Procédés Catalytiques
43, boulevard du 11 Novembre 1918 UMR 2214
69616 Villeurbanne Cedex**

**Laboratoire de Chimie
46, Allée d'Italie UMR 5182
69364 Lyon Cedex 07**