



HAL
open science

Etude de l'hydroaminométhylation asymétrique des alcènes et identification d'espèces impliquées dans la catalyse

Delphine Crozet

► **To cite this version:**

Delphine Crozet. Etude de l'hydroaminométhylation asymétrique des alcènes et identification d'espèces impliquées dans la catalyse. Chimie de coordination. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT, 2011. Français. NNT : 2011INPT0124 . tel-04240378

HAL Id: tel-04240378

<https://theses.hal.science/tel-04240378v1>

Submitted on 13 Oct 2023

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.



Université
de Toulouse

THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**

Délivré par :
Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)

Discipline ou spécialité :
Chimie Organométallique et de Coordination

Présentée et soutenue par :
Delphine Crozet

le : 18 Novembre 2011

Titre :

Etude de l'hydroaminométhylation asymétrique des alcènes et identification
d'espèces impliquées dans la catalyse

JURY

MadameMontserrat GOMEZ, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse
Madame Hélène DEWEERDT, Responsable Service Recherche&Développement, SANOFI
Madame Carmen CLAVER, Professeur à l'Université de Tarragone
Monsieur Philippe KALCK, Professeur à l'INP-ENSIACET, Toulouse

Ecole doctorale :
Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :
Laboratoire de Chimie de Coordination (UPR 8241), équipe Catalyse et Chimie Fine

Directeur(s) de Thèse :
Monsieur Philippe KALCK, Professeur à l'INP-ENSIACET, Toulouse
Madame Martine URRUTIGOITY, Professeur à l'INP-ENSIACET, Toulouse

Rapporteurs :
Monsieur Pierre BRAUNSTEIN, D.R.CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination, Strasbourg
Monsieur Eric MONFLIER, Professeur à l'Université d'Artois

Etude de l'hydroaminométhylation asymétrique des alcènes et identification d'espèces impliquées dans la catalyse

Delphine Crozet

Directeurs de thèse : Philippe Kalck, Martine Urrutigoity

Responsables industriels : Fabrice Le Borgne, Philippe Rivière

Rapporteurs et Membres du Jury

Pierre BRAUNSTEIN, D.R.CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination de Strasbourg

Eric MONFLIER, Professeur à l'Université d'Artois

Montserrat GOMEZ, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Hélène DEWEERDT, Responsable Service Recherche&Développement, SANOFI

Carmen CLAVER, Professeur à l'Université de Tarragone

Philippe KALCK, Professeur à l'INP-ENSIACET, Toulouse

Membres invités du Jury

Monsieur Fabrice LE BORGNE, Responsable scientifique HOLIS Technologies

Madame Martine URRUTIGOITY, Professeur à l'INP-ENSIACET





« To be nobody but yourself in a world which is doing its best day and night to make you like everybody else means to fight the hardest battle which any human being can fight and never stop fighting. »

E.E Cummings



*A toi, qui t'es envolée trop vite,
Qui m'a aidée à inventer cette histoire,
A en traverser toutes les aventures,
Et avec qui j'aurais tant voulu partager la suite ...*

*Et à toi, avec qui je partage mon titre de Docteur...
Même si la discipline n'est pas la même !
Puisses-tu rire, et m'offrir un cappuccino !*



Remerciements

La catalyse est un jeu... comprendre, imaginer, innover... Et si, et si... la thèse n'était finalement qu'un cycle catalytique ? Et le thésard une espèce active ? qui ne peut bien sûr être performante que grâce aux bons ligands, aux bonnes conditions catalytiques, au bon co-catalyseur... La thèse est une réaction complexe, le mécanisme est difficile à déterminer... Chaque espèce mise en jeu jouant un rôle bien déterminé.

En catalyse, « le ligand c'est la clef »... Coordination forte ou ligands labiles, l'important est que le complexe soit actif, évite l'empoisonnement et trouve les bons partenaires pour être stable et permettre de réaliser chaque étape du cycle ... et le tout, sous pression !

Je tiens donc à remercier les partenaires principaux de mon cycle catalytique....

Merci à la société HOLIS Technologies d'avoir financé ma thèse CIFRE. Merci à l'ensemble des personnes de HOLIS avec qui j'ai eu l'opportunité de discuter de mon travail, en particulier à Philippe Rivière, Fabrice Le Borgne et Samuel Dufour pour leur soutien.

Je remercie messieurs Pierre Braunstein et Eric Monflier d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse en qualité de rapporteurs, ainsi que les membres du jury, mesdames Montserrat Gomez, Carmen Claver, et Hélène Deweerdt. Merci pour leurs remarques et suggestions qui nous ont permis une discussion intéressante et constructive.

Merci à mes directeurs de thèse, Philippe Kalck et Martine Urrutigoity, pour leur encadrement pendant ces années de thèses, qui se sont révélées intenses et formatrices à bien des niveaux. Merci à vous Philippe, qui m'avez fait découvrir la catalyse à travers vos cours, et m'avez transmis le « virus » de la chimie organométallique.

Merci à l'équipe du LCPNO, Laurent Maron, Chiara Dinoï, David McKay, pour les études théoriques, leur implication, leur travail et les échanges.

Merci à l'équipe de Tarragona, Carmen Claver, Cyril Godard, Aitor Gual, qui m'ont accueillie au sein de leur laboratoire pour les études mécanistiques sous pression. Les séjours se sont toujours révélés intéressants, enrichissants et productifs. Merci à toi Carmen pour les discussions et pour ton enthousiasme envers notre projet.

J'aimerais remercier en particulier Philippe Serp, pour son implication, pour les discussions et ses conseils. Merci d'avoir été présent pour toutes les étapes cinétiquement déterminantes. Tu dis souvent « ce qui est important, ce n'est pas l'objectif, mais le chemin parcouru... ». Chemin qui a été parcouru grâce à ton soutien sur tous les plans ! Merci.



Et d'une façon plus générale, merci...

A la chimie, qui nous offre des challenges et stimule notre imagination,

A ceux qui rêvent leur chimie, qui ont ce petit truc en plus qui les fait avancer et fait la richesse des discussions,

Aux partenaires du quotidien, soutien indiscutable des longues journées de labo,

A ceux qui me servent d'exemple, pour leurs qualités humaines et professionnelles,

A ceux qui ont un métier-passion et qui allient compétences et intelligence humaine,

Aux défis et combats quotidiens, qui compliquent la vie mais finalement nous motivent et nous construisent,

Aux endroits découverts, aux endroits qui ressourcent,

Aux interdits, aux imprévus, qui ont fait mes meilleures rencontres !

Aux moments complices, aux rires, avec les personnes qui comptent !

Chaque personne qui a partagé mon aventure et que j'aimerais profondément remercier saura se reconnaître...

Merci à ma famille, à mes amis,

Merci à vous, qui vous êtes éclipsés trop vite... à nos moments de vie partagés, aux essentiels,

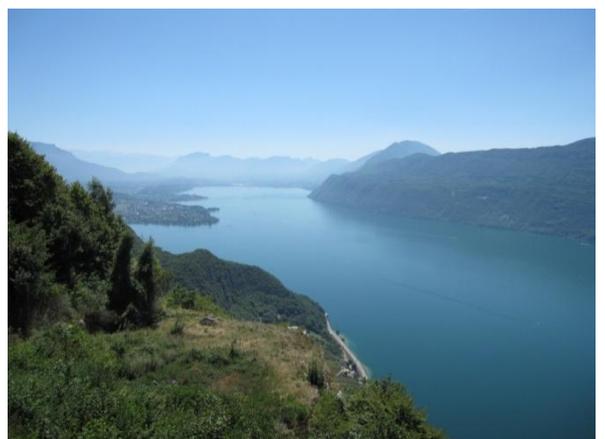
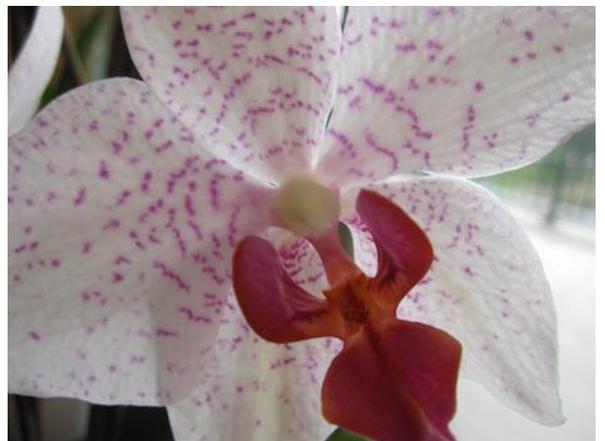
Merci à ceux qui ont été là à chaque instant, si proches ou depuis l'autre bout du monde,

Aux personnes rares, qui ont fait toute la différence,

Et surtout...

Merci aux « fight fight fight », et à mon essentielle !

Merci à la danse des dauphins, et à sa philosophie !





Studies of the asymmetric hydroaminomethylation reaction of alkenes and identification of involved catalytic species

Amines are of great importance as building blocks or reactants in the chemical industry. The development of catalytic processes for their synthesis is thus of particular interest from an industrial point of view since they can afford an alternative to conventional synthetic pathways. In the context of an industrial project aiming to synthesize chiral amines, we focused on the development of a catalytic system adapted to the asymmetric hydroaminomethylation of alkenes. This tandem reaction includes two transition metal catalyzed reactions under CO and H₂ pressure: the hydroformylation and the hydrogenation reactions. Starting from model molecules, we proposed an approach to carefully study the creation of asymmetric centers during the reaction sequence, either in the hydroformylation step or in the enamine intermediary hydrogenation step. The reaction was studied in its inter- and intramolecular version. Rhodium is often used for the hydroaminomethylation reaction, since it is able to complete both catalytic cycles of hydroformylation and hydrogenation. However, requirements in the coordination sphere of the metal center and species involved in each catalytic cycle are presumed to be different. Thanks to high pressure NMR experiments, combined with DFT calculations, the behaviour of rhodium complexes involved in the catalysis was investigated under conditions close to those of hydroaminomethylation. The knowledge of the rhodium species involved in the reaction was also improved thanks to these spectroscopic and catalytic experiments. The fundamental and applied approaches result in a deeper understanding of the tandem reaction sequence and allow us to design a catalytic system adapted to the starting substrate, in the purpose of an industrial application of the reaction.

Keywords : Hydroaminomethylation, chiral amines, rhodium, hydroformylation, hydrogenation, homogeneous catalysis

Table des matières

<u>Introduction générale</u>	1
------------------------------------	---

Chapitre 1 : Hydroaminométhylation des alcènes : état de l'art, défis et stratégies
--

Introduction.....	5
I. L'hydroaminométhylation, une réaction tandem : défis	7
I.1. Régiosélectivité	7
I.2. Chimiosélectivité.....	9
I.3. Enantiosélectivité	11
II. Etat de l'art	12
II.1. Catalyse homogène monophasique.....	13
II.1.1 - Réaction d'hydroaminométhylation catalysée par des complexes du rhodium	13
a) Précurseurs de rhodium conventionnels sans ajout de ligands.....	13
b) Ligands phosphines.....	15
c) Ligands phosphites.....	19
d) Ligands azotés.....	22
e) Ligands P-N.....	23
f) Ligands carbènes.....	24
g) Autres complexes du rhodium.....	26
II.1.2 - Réaction d'hydroaminométhylation catalysée par des complexes du ruthénium	26
II.2. Catalyse biphasique et conditions particulières d'activation.....	27
II.2.1 - Catalyse biphasique	28
a) Système biphasique aqueux/organique.....	28
b) Systèmes liquides ioniques.....	31
II.2.2 - Catalyse en conditions particulières d'activation	33
a) Réactions assistées par micro-ondes.....	33
b) Hydroaminométhylation dans des solvants thermomorphes.....	34
II.2.3 - Hydroaminométhylation en conditions supercritiques	35
a) scCO ₂	35
b) scNH ₃	36
II.3. Approche de la réaction d'hydroaminométhylation asymétrique.....	37
III. Stratégie d'étude	39
III.1. Choix des substrats de départ	39
III.1.1 - Utilisation d'alcènes de type R-CH=CH ₂	39
III.1.2 - Utilisation d'alcènes de type vinylidéniques RR'C=CH ₂	40
III.2. Choix du système catalytique	41
III.2.1 - Catalyse auto-tandem	41
III.2.2 - Catalyse orthogonale	41

Chapitre 2 : Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydroformylation

I. Objectif de l'étude.....	45
II. Choix des ligands diphosphines et tests exploratoires.....	46
II.1. Sélection des ligands	46
II.1.1 - Mécanismes des réactions d'hydroformylation et d'hydrogénation	48
II.1.2 - Caractères σ -donneur et π -accepteur des ligands requis pour la réaction tandem	50
II.1.3 - Identification des ligands	52
II.2. Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène	55
II.2.1 - Etude bibliographique	55
II.2.2 - Essais catalytiques	57
III. Hydroaminométhylation intermoléculaire de l'α-méthylstyrène.....	64
III.1. Régiosélectivité.....	65
III.2. Schéma réactionnel	65
III.3. Etat de l'art.....	66
III.4. Essais catalytiques.....	67
III.4.1 - Résultats et discussion	67
III.4.2 - Analyse des excès énantiomériques	70
IV. Hydroaminométhylation intramoléculaire de l'isopropénylaniline.....	71
IV.1. Objectif de l'étude	71
IV.2. Etat de l'art.....	71
IV.3. Schéma réactionnel	72
IV.4. Essais catalytiques	73
IV.4.1 - Complexes cationiques du rhodium	74
IV.4.2 - Résultats et discussion	75
IV.4.3 - Analyses des excès énantiomériques	79
Résumé des principaux points du chapitre.....	80

Chapitre 3 : Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydrogénation
--

I. Enjeux de l'hydroaminométhylation du styrène.....	83
I.1. Schéma réactionnel	83
I.2. Etat de l'art	84
II. Approche monométallique	86
II.1. Choix des ligands	86
II.2. Systèmes rhodium-ligands diphosphines	89
II.2.1 – Influence des paramètres de la réaction	89
II.2.2 - Screening des ligands	91
II.2.3 - Utilisation de complexes cationiques du rhodium préformés	95
II.3. Systèmes rhodium-ligands P-N	100
III. Approche bimétallique	102
III.1. Etude bibliographique	103
III.2. Systèmes rhodium-iridium.....	103
III.2.1 - Système rhodium-iridium / ligand diphosphine	103
III.2.2 - Système rhodium-iridium / ligand P-N	106
III.2. Systèmes rhodium-ruthénium	107
IV. Facteurs intrinsèques à la réaction influençant l'activité catalytique.....	109
IV.1. Influence de la présence d'amine sur l'étape d'hydroformylation	110
IV.1.1 - Hydroformylation du styrène en présence d'amine tertiaire	111
IV.1.2 – Hydroaminométhylation du styrène en présence d'amine chirale tertiaire	113
IV.2. Etude de l'étape de formation des énamines	115
IV.3. Influence de la présence de CO sur l'étape d'amination réductrice	120
V. Discussion sur les excès énantiomériques	124
V.1. Hydrogénation de l'énamine	125
V.2. Réaction d'amination réductrice	127
VI. Exemple d'approche d'une application industrielle de la réaction d'hydroaminométhylation : accès au Fenpropimorphe	129
VI.1. Choix de l'alcène de départ – Etude bibliographique.....	130
VI.2. Essais catalytiques	132
Résumé des principaux points du chapitre.....	136

Chapitre 4 : Approche mécanistique de la réaction d'hydroaminométhylation

I. Synthèse des complexes [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ et [RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]	140
I.1. Synthèse du complexe [Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	140
I.2. Synthèse et caractérisation du complexe [RhH(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)].....	142
II. Réactivité du complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄.....	146
II.1. Réactivité sous CO	147
II.2. Réactivité sous H ₂	151
II.2.1 - Caractérisation de l'espèce monomère formée	152
II.2.2 - Caractérisation du complexe dimère	156
II.2.3 - Mécanisme de formation de l'espèce dimère	160
II.3. Réactivité avec une amine	165
III. Passage du complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ au monohydrure neutre [RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)].....	171
III.1. Réactivité de [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄ et [Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄ sous pression de CO/H ₂	172
III.2. Réactivité des complexes cationiques sous pression de CO/H ₂ et en présence d'amine.....	172
III.3. Passage du complexe neutre [RhH(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)] au complexe cationique [Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	179
IV. Comparaison des systèmes rhodium cationique / rhodium neutre en conditions catalytiques d'hydroaminométhylation	180
IV.1. Espèces formées à partir du système [Rh(acac)(CO) ₂] / (R,R)-Ph-BPE	180
IV.2. Espèces formées à partir du complexe cationique [Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	182
IV.3. Points communs des systèmes rhodium cationique / rhodium neutre.....	186
Résumé des principaux points du chapitre	193
<u>Conclusion générale et perspectives.....</u>	195

Chapitre 5 : Partie expérimentale générale

I. Outils analytiques	199
I.1. Analyses par chromatographie en phase gazeuse	199
I.2. Chromatographie couplée masse GC-MS.....	199
I.3. Analyses par spectroscopie de masse.....	200
I.4. Analyses élémentaires.....	200
I.5. Analyses par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	200
II. Synthèses des complexes mis en œuvre lors des essais catalytiques	201
II.1. Synthèse des complexes dimères.....	201
II.1.1 - Synthèse et caractérisation des complexes dimères de rhodium	203
II.1.2 - Synthèse et caractérisation du précurseur dimère d'iridium	204
II.2. Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de rhodium (I).....	205
II.2.1 - Protocole général de synthèse des complexes $[Rh(COD)(P-P)]X$	205
II.2.2 - Protocole général de synthèse des complexes $[Rh(CO)_2(P-P)]X$	206
II.2.4 - Caractérisation des complexes	206
III. Etudes RMN sous pression	210
III.1. Mise en œuvre des essais RMN sous pression	210
III.2. Synthèse et caractérisation des complexes.....	210
IV. Essais catalytiques.....	213
IV.1. Autoclave	213
IV.2. Protocole général des essais catalytiques	214
IV.2.1 - Hydroaminométhylation	214
IV.2.2 - Hydroformylation	214
IV.2.3 - Réaction séquentielle hydroformylation/amination réductrice	215
IV.3. Caractérisations GC et RMN des espèces.....	215
IV.3.1 – Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène	215
IV.3.2 – Hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène	216
IV.3.3 – Hydroaminométhylation de l'isopropénylaniline	216
IV.3.4 – Hydroaminométhylation du styrène	217
IV.3.5 - Hydroaminométhylation des allylbenzènes	218
IV.3.6 - Hydroaminométhylation du 1-tert-butyl-4-allylbenzène	218
V. Données cristallographiques.....	219
VI. Détails des calculs DFT	222



Abréviations

Tableau 1. Ligands utilisés

dppp	diphénylphosphinopropane
dppf	diphénylphosphinoférocène
Ph-BPE	1,2-Bis(2,5-diphénylphospholano)éthane
Me-BPE	1,2-Bis(2,5-diméthylphospholano)éthane
Me-Duphos	1,2-Bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
iPr-Duphos	1,2-Bis(2,5-diisopropylphospholano)benzène
Tangphos	1,1'-Di-t-butyl-[2,2']-diphospholane
Duanphos	2,2'-Di-t-butyl-2,3,2',3'-tetrahydro-1,1'-bi-1H-isophosphindole
Ph-PHOX	2-[2-(Diphénylphosphino)phényl]-4-phényl-2-oxazoline
^t Bu-PHOX	4- <i>tert</i> -Butyl-2-[2-(diphénylphosphino)phényl]-2-oxazoline
BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Tol-BINAP	2,2'-Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Synphos	6,6'-Bis(diphénylphosphino)-2,2',3,3'-tetrahydro-5,5'-bi-1,4-benzodioxine
MeO-BIPHEP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-6,6'-diméthoxy-1,1'-biphényl
Binapine	4,4'-Di-t-butyl-4,4',5,5'-tetrahydro-3,3'-bi-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]phosphépine

Tableau 2. Produits utilisés

THF	tétrahydrofuranne
MeOH	méthanol
APTS	acide para-toluène sulfonique (CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ H)
TsO ⁻	anion de l'acide <i>p</i> -toluènesulfonique (CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ ⁻)
NTf ₂ ⁻	bis(trifluorométhylsulfonyl)imide
BF ₄ ⁻	Tetrafluoroborate
COD	1,5-cyclooctadiène
COT	cyclooctatriène
Acac	Acétylacétonato (MeCOCHCOMe)

Tableau 3. Abréviations et notations pour les termes généraux

HAM	hydroaminométhylation
Conv.	conversion
Co-prod.	Co-produits
Prod.Hydro.	Produits d'hydrogénation
HP	Haute Pression
RMN (HP)	Résonance Magnétique Nucléaire (Haute Pression)
IR	Infra-rouge
DFT	Density Functional Theory
MS	Spectroscopie de Masse
tbp	Bipyramide à base trigonale
T.A.	Température Ambiante
min	Minutes
GC	Chromatographie en phase gaz
GC-MS	Chromatographie en phase gaz couplée masse
ee	Excès énantiomériques
t _R	Temps de rétention
δ	Déplacement chimique (ppm)



Introduction Générale

La formation de liaisons carbone-azote s'avère particulièrement intéressante en chimie organique, car de nombreuses molécules azotées sont utilisées à la fois en chimie fine et en chimie lourde, que ce soit dans la production de solvants, d'émulsifiants, d'intermédiaires pharmaceutiques, ou dans le domaine des molécules bioactives, telles que les alcaloïdes, ou les aminoacides. La synthèse d'amines par voie catalytique offre une alternative avantageuse par rapport aux voies de synthèses conventionnelles, dont les inconvénients sont des produits de départ coûteux, un grand nombre de produits secondaires, et souvent plusieurs étapes de synthèse, notamment de protection / déprotection. En particulier, la synthèse d'amines chirales par catalyse asymétrique à l'aide de complexes des métaux de transition suscite un grand intérêt puisqu'elle conduit à la production de molécules à haute valeur ajoutée.

D'un point de vue tant économique qu'environnemental, le développement de nouvelles voies de synthèse sélective des amines est important. Quelques méthodes attractives sont par exemple la substitution catalytique des alcools, l'amination réductrice des composés carbonylés, ou l'hydrocyanation suivie d'une réaction d'hydrogénation du nitrile formé. Cependant, ces réactions nécessitent souvent des conditions drastiques, qui peuvent être incompatibles avec la présence d'autres groupes fonctionnels sur le substrat de départ. De ce point de vue, les réactions d'hydroamination¹ et d'hydroaminométhylation² (Schéma I. 1) apparaissent particulièrement adaptées à la synthèse d'amines dans le contexte des exigences actuelles de la chimie verte. En effet, ces deux réactions catalytiques permettent une économie d'atome³ ou une efficacité d'atome⁴ élevées. Les produits de départ, les alcènes et les amines, sont en général d'un coût accessible et disponibles facilement.

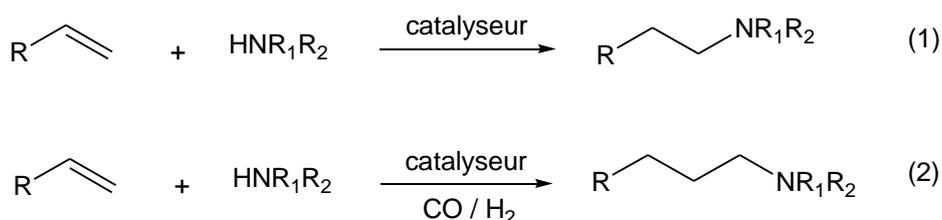


Schéma I. 1. Réaction d'hydroamination (1) et d'hydroaminométhylation (2) des alcènes

Ce travail de recherche s'inscrit dans la continuité d'un projet industriel en collaboration avec la Société HOLIS Technologies, visant à développer des outils catalytiques performants pour la synthèse d'amines chirales par hydrogénation en catalyse homogène. L'hydrogénation asymétrique des doubles liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome est un outil performant pour accéder à des molécules actives chirales d'un grand intérêt en chimie fine.

¹ M. Beller, A. Tillack, J. Seayad, "Catalytic Amination Reactions of Alkenes and Alkynes" in *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed. (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, **2004**, Weinheim.

² Eilbracht et al., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3329-3365.

³ a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 695 b) B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 285 c) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

⁴ R. A. Sheldon, *Chem. Tech.* **1994**, 38

Afin d'étendre l'expertise industrielle recherchée par HOLIS, tout en restant dans la thématique de la synthèse d'amines chirales, nous nous sommes orientés vers l'étude de la réaction d'hydroaminométhylation d'alcènes. Celle-ci est une réaction tandem combinant deux outils catalytiques intéressants : une réaction de carbonylation, l'hydroformylation, et la réaction d'hydrogénation. Le développement d'un système capable de réaliser la réaction de façon énantiosélective est un défi, puisque cela n'a pas encore été décrit, et son intérêt industriel est évident.

Le manuscrit qui résulte de ce travail de recherche est composé de quatre parties. Dans la première partie, nous présentons les défis de cette réaction tandem et un état de l'art concernant les dernières avancées sur le sujet., suivis de la stratégie que nous avons adoptée dans notre étude. A partir de molécules modèles, nous avons développé une approche permettant de rationaliser la création de centres asymétriques au cours de la réaction en fonction du type de substrat utilisé, soit au cours de l'hydroformylation, soit au cours de l'hydrogénation de l'énamine intermédiaire. Les deux chapitres suivants concernent chacune de ces deux approches. La réaction a été étudiée en version intermoléculaire et intramoléculaire. Nous détaillons également la démarche d'identification des ligands potentiellement performants pour la réaction, pour construire un système catalytique qui soit adaptable à plusieurs substrats de départ.

Dans une dernière partie, nous développerons une approche mécanistique de l'hydroaminométhylation. Le cycle catalytique de l'hydroformylation et celui de l'hydrogénation possèdent des exigences différentes au niveau de la sphère de coordination du métal, et les conditions de la réaction tandem influencent sur les espèces catalytiques formées et les sélectivités obtenues. Grâce à des études de RMN sous pression, confirmées par des calculs théoriques, nous nous sommes attachés à étudier le comportement des complexes du rhodium mis en jeu, sous pression et dans les conditions de l'hydroaminométhylation, afin d'approfondir la connaissance des espèces catalytiques permettant de réaliser cette réaction tandem.

L'ensemble du travail de recherche a été mené en combinant les approches fondamentale et appliquée, dans le but de proposer un outil catalytique adapté au substrat de départ considéré, avec comme perspective l'application industrielle de la réaction.

Chapitre 1

Hydroaminométhylation des alcènes : état de l'art, défis et stratégies



Chapitre 1 :

Hydroaminométhylation des alcènes : état de l'art, défis et stratégies

Introduction

La réaction d'hydroformylation des alcènes¹ constitue une des applications majeures de la catalyse homogène pour la production d'aldéhydes (aldéhydes « oxo ») et de leurs produits dérivés. L'intérêt de cette réaction est que les réactifs utilisés, le monoxyde de carbone, le dihydrogène, et les alcènes sont facilement accessibles et à un coût intéressant. La réaction d'hydroformylation fait partie des procédés les plus étudiés industriellement en catalyse homogène, en particulier pour le contrôle de la régiosélectivité². Elle est de plus en plus développée dans la synthèse de molécules complexes³, en version stéréosélective et asymétrique⁴. Elle peut être intégrée dans des séquences de réaction multi-étapes, et les aldéhydes obtenus peuvent être convertis en molécules cibles plus complexes. Le développement de procédés « one-pot » permettant de réaliser plusieurs transformations catalytiques en une seule réaction incluant une étape d'hydroformylation est de ce fait stratégique². Les aldéhydes obtenus sont souvent transformés en d'autres molécules fonctionnalisées pour donner par exemple des alcools via une réaction d'hydrogénation ou des acides carboxyliques via une réaction d'oxydation, des acides aminés N-acétylés via une réaction d'amidocarbonylation, ou des amines via une réaction d'amination réductrice. L'hydroaminométhylation est la succession dans les mêmes conditions catalytiques de la séquence hydroformylation/amination réductrice.

¹ *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds.: C.Claver, P.W. N. M. van Leeuwen), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000

² a) P.W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P.Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741-2770; b) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* 2001, 1; c) F. Ungvary, *Coord. Chem. Rev.* 2001, 218, 1. c) P. W. N. M. van Leeuwen, C. P. Casey, G. T. Whiteker dans *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds.: P.W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000; d) C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed.(Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim,2002.

³ a) S.D. Burke, J.E. Cobb, K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2138–2151. b) B. Breit, S.K. Zahn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1901–1904. c) K.R. Hornberger, C.L. Hamblett, J.L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12894-12895. d) B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1519–1524. e) S.D. Dreher, J.L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123,341–342. f) P. Liu, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10772–10773. g) B. Breit, S.K. Zahn, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4870–4877. h) P. Sun, C. Sun, S.M. Weinreb, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3507–3510. i) P. Sun, C. Sun, S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4337-4345. k) M. Seepersaud, M. Kettunen, A.S. Abu-Surrah, T. Repo, W. Voelter, Y. Al-Abed, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1793–1795. l) S.M Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 590–560.

⁴ a) S. Gladiali, J.C. Bayon, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1453-1474. b) F. Agbossou, J.-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485–2506. c) B. Breit, W. Seiche, *Synthesis* **2001**, 1–36. d) B. Breit, *Acc.Chem.Res.*, **2003**, 36, 264-275

La réaction d'hydroaminométhylation permet d'effectuer la synthèse des amines à partir d'alcènes et d'amines sous pression de CO/H₂. Cette réaction combine trois étapes de synthèse en une seule (Schéma I. 1), dont deux sont catalysées par des complexes des métaux de transition. La première étape est l'hydroformylation de l'alcène **1**, permettant de générer les aldéhydes linéaire et ramifié **2** et **3**. Ceux-ci se condensent ensuite avec l'amine secondaire ou primaire initialement présente dans le milieu pour former respectivement des énamines **4-5** ou des imines **4'-5'**, avec perte d'une molécule d'eau. L'hydrogénation des intermédiaires imines ou énamines permet d'obtenir les amines finales **6-7**.

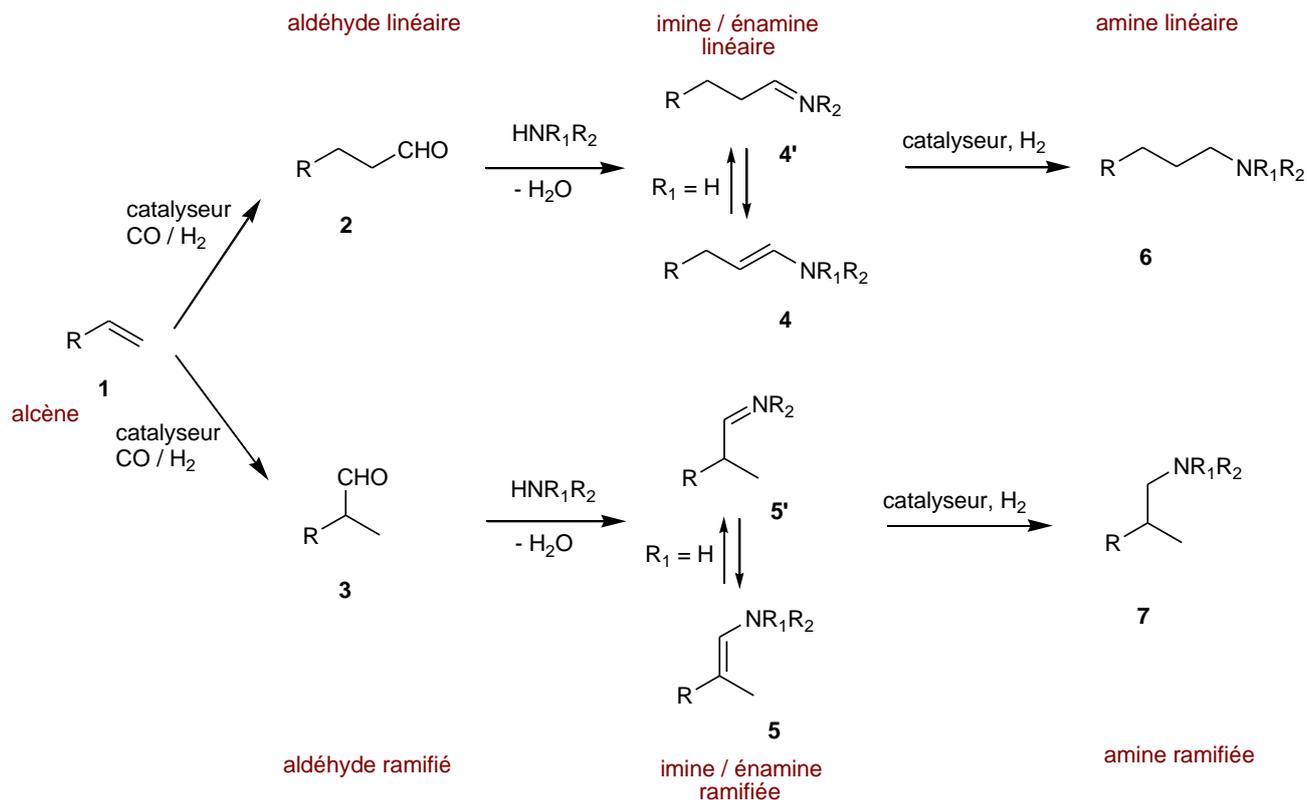


Schéma I. 1. Schéma réactionnel de l'hydroaminométhylation des alcènes

La formation d'une imine ou d'une énamine intermédiaire dépend de l'amine de départ utilisée. La réaction d'une amine primaire avec l'aldéhyde permet de former une imine, alors que la réaction d'une amine secondaire avec l'aldéhyde permet de former une énamine. Lorsqu'une imine est formée, elle peut s'isomériser en énamine, selon leurs stabilités respectives. Cette isomérisation peut poser un problème de réactivité pour l'hydrogénation, ainsi que des difficultés au niveau mécanistique pour l'identification de l'intermédiaire hydrogéné. Le mécanisme de formation des imines et énamines à partir d'un aldéhyde et d'une amine est représenté dans le schéma ci-dessous (Schéma I. 2). La formation des énamines requiert en particulier la présence d'un proton en α de la double liaison C=N de l'intermédiaire iminium formé, et suivant l'aldéhyde formé, il n'est pas forcément possible d'obtenir l'énamine correspondante, comme nous le verrons dans le chapitre 2.

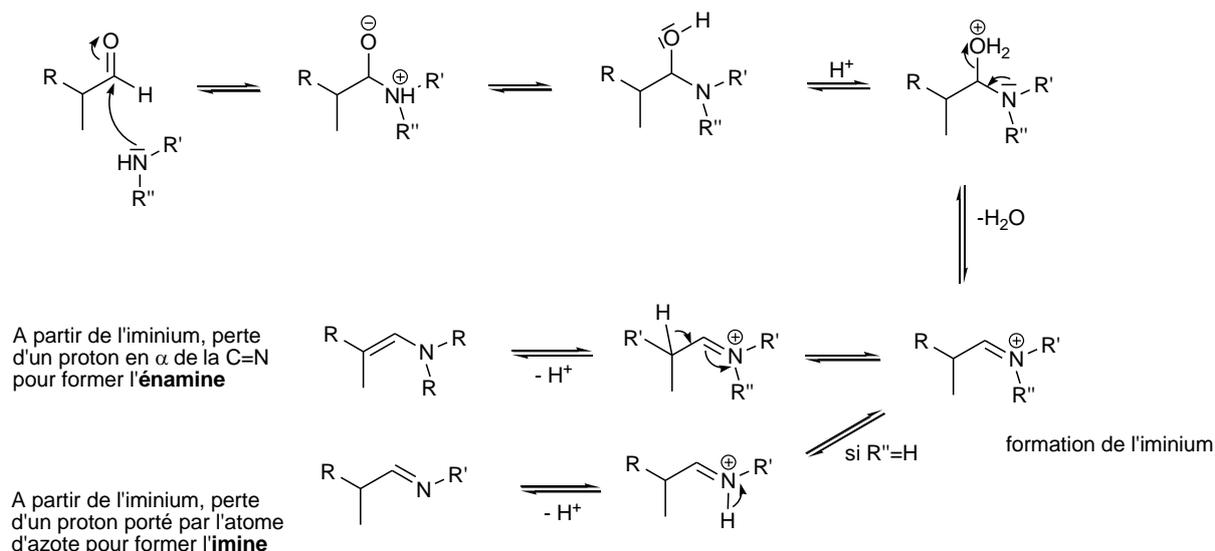


Schéma I. 2. Mécanisme de formation des imines et énamines à partir d'aldéhyde

Selon la régiosélectivité de la réaction, deux produits peuvent être obtenus en hydroaminométhylation, l'amine linéaire (n) ou l'amine ramifiée (iso). Il est important de noter que les deux types d'amines produites ont une valeur potentielle en synthèse organique. Les applications sont différentes. Les produits ramifiés, par exemple, sont souvent utilisés comme intermédiaires pour la synthèse de molécules complexes ou de produits naturels. Les produits linéaires, quant à eux, sont bien plus importants pour l'industrie chimique, la production d'amines aliphatiques s'élevant à plusieurs centaines de milliers de tonnes par an. L'un des intérêts de cette réaction est de pouvoir a priori accéder à différentes classes d'amines finales, selon l'amine initiale utilisée. L'utilisation de NH_3 , d'une amine primaire ou d'une amine secondaire comme réactif mènera ainsi respectivement à une amine primaire, secondaire ou tertiaire.

I. L'hydroaminométhylation, une réaction tandem : défis

Le développement de procédés permettant de combiner plusieurs étapes de synthèse en une opération, au cours de réactions dites « tandem », « domino » ou « en cascade » est largement étudié⁵ et présente un intérêt industriel évident⁶. De telles réactions permettent en général de réaliser la synthèse sans changement de conditions opératoires, sans addition d'autres réactifs, à partir d'un seul mélange de départ réactifs/solvants, et sans avoir à isoler les intermédiaires de synthèse. Cela représente à la fois un gain de temps et une économie de solvants et de réactifs.

L'application de ces réactions multi-étapes est donc d'un intérêt grandissant, et s'avère de plus en plus étudiée pour la synthèse de molécules cibles complexes. Ces procédés mettent souvent en jeu des étapes catalysées par des métaux de transition, outils important en synthèse organique,

⁵ L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136

⁶ a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, 2nd Edition*, (Eds B. Cornils, W.A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**. b) *Green Chemistry and Catalysis*, (Eds: R.A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**

puisqu'ils permettent de réaliser des transformations sélectives et efficaces dans des conditions de réactions douces.

D'après une taxinomie récemment proposée par Dos Santos *et al.*⁷, dans ces réactions catalytiques dites « one-pot », on distingue les réactions domino (ou cascade) des réactions tandem. Ces termes désignent des réactions permettant la transformation d'un substrat à travers deux réactions élémentaires ou plus, dont au moins une réaction catalytique. La classification proposée est détaillée dans la figure ci-dessous (Figure I. 1).

Ainsi, le terme réaction domino désigne une réaction impliquant plusieurs transformations successives dont une seule étape catalytique. Le terme de réaction tandem peut-être utilisé pour décrire les réactions catalytiques couplées dans lesquelles une transformation séquentielle du substrat se produit impliquant au moins deux mécanismes réactionnels catalytiques distincts. Dans la classification proposée par dos Santos *et al.*, trois catégories peuvent être distinguées au sein des réactions tandem, selon la figure ci-dessus : la catalyse tandem orthogonale, la catalyse auto-tandem et la catalyse tandem assistée (Figure I. 1). La réaction d'hydroaminométhylation est donc une réaction tandem, et selon la stratégie choisie, peut se classer soit en catalyse orthogonale, soit en catalyse auto-tandem.

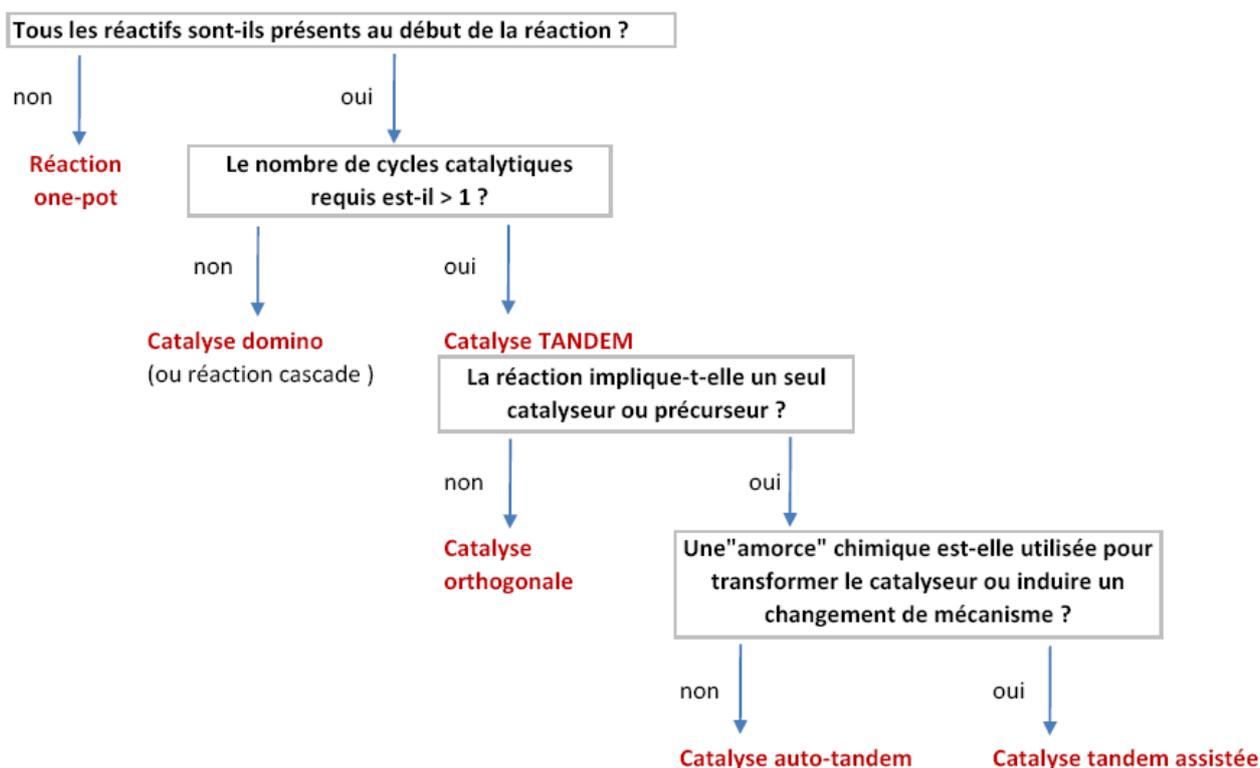


Figure I. 1. Classification des procédés one-pot, impliquant des réactions séquentielles avec au moins une réaction catalytique (adaptée de la référence [7])

Les principaux défis posés par cette réaction résident dans le contrôle de la chimiosélectivité, la régiosélectivité, et l'énantiosélectivité, afin d'obtenir l'amine finale désirée. La difficulté principale est que chacune de ces sélectivités requiert des exigences différentes au niveau des

⁷ D.E Fogg, E.N. dos Santos, *Coord.Chem.Rev.*, **2004**, 248, 2365-2379

conditions catalytiques. Le milieu réactionnel est en effet complexe, avec beaucoup d'intermédiaires, possédant chacun leur réactivité propre.

De plus, les conditions sont différentes de celles connues et requises pour le bon déroulement de chacune des étapes catalytiques d'hydroformylation et d'hydrogénation isolées. En effet, la présence d'amine en excès pouvant interférer avec la sphère de coordination du catalyseur, l'eau formée en quantité stœchiométrique au cours de la réaction, et la présence de monoxyde de carbone lors de l'étape d'hydrogénation des énamines ou imines sont des exemples de paramètres propres à la réaction d'hydroaminométhylation qui peuvent interférer dans l'activité catalytique et les sélectivités obtenues.

I.1. Régiosélectivité

La régiosélectivité de la réaction est déterminée lors de l'hydroformylation de l'alcène. Deux aldéhydes et de là deux amines, linéaires (n) et ramifiées (iso) peuvent être obtenues à partir de l'alcène de départ. L'hydroaminométhylation appartient à cette famille de réactions qui permettent une fonctionnalisation des alcènes, afin d'accéder à des produits dont l'intérêt industriel est croissant.

La régiosélectivité² est fortement influencée par la nature de l'alcène et le type de substituants qu'il porte, et par la sphère de coordination du centre métallique impliqué. Le nombre de ligands coordonnés au centre métallique, leurs propriétés électroniques et stériques, mais aussi la stéréochimie du centre métallique jouent un rôle important, tout comme les paramètres de réaction, notamment la température et les pressions partielles de CO et H₂. Le cycle catalytique de l'hydroformylation sera détaillé au début du chapitre 2.

I.2. Chimiosélectivité

L'objectif est bien sûr d'obtenir la meilleure sélectivité possible en amines. La chimiosélectivité dépend de la capacité du système catalytique à effectuer les deux étapes catalytiques successives. Le système catalytique doit pouvoir permettre d'enchaîner les deux étapes d'hydroformylation et d'hydrogénation, en évitant les réactions parasites pouvant elles-mêmes être catalysées par les métaux de transition, comme l'isomérisation de l'alcène ou l'hydrogénation de l'alcène et des aldéhydes.

Le schéma ci-dessous (Schéma I. 3) représente les différentes réactions parallèles pouvant se produire, à chaque intermédiaire de la réaction d'hydroaminométhylation (HAM). Pour plus de clarté, seul l'aldéhyde linéaire a été représenté sur le schéma, mais tous les produits possibles à partir de l'aldéhyde ramifié sont bien évidemment aussi à considérer, y compris les produits d'aldolisation croisée entre l'aldéhyde linéaire et le ramifié.

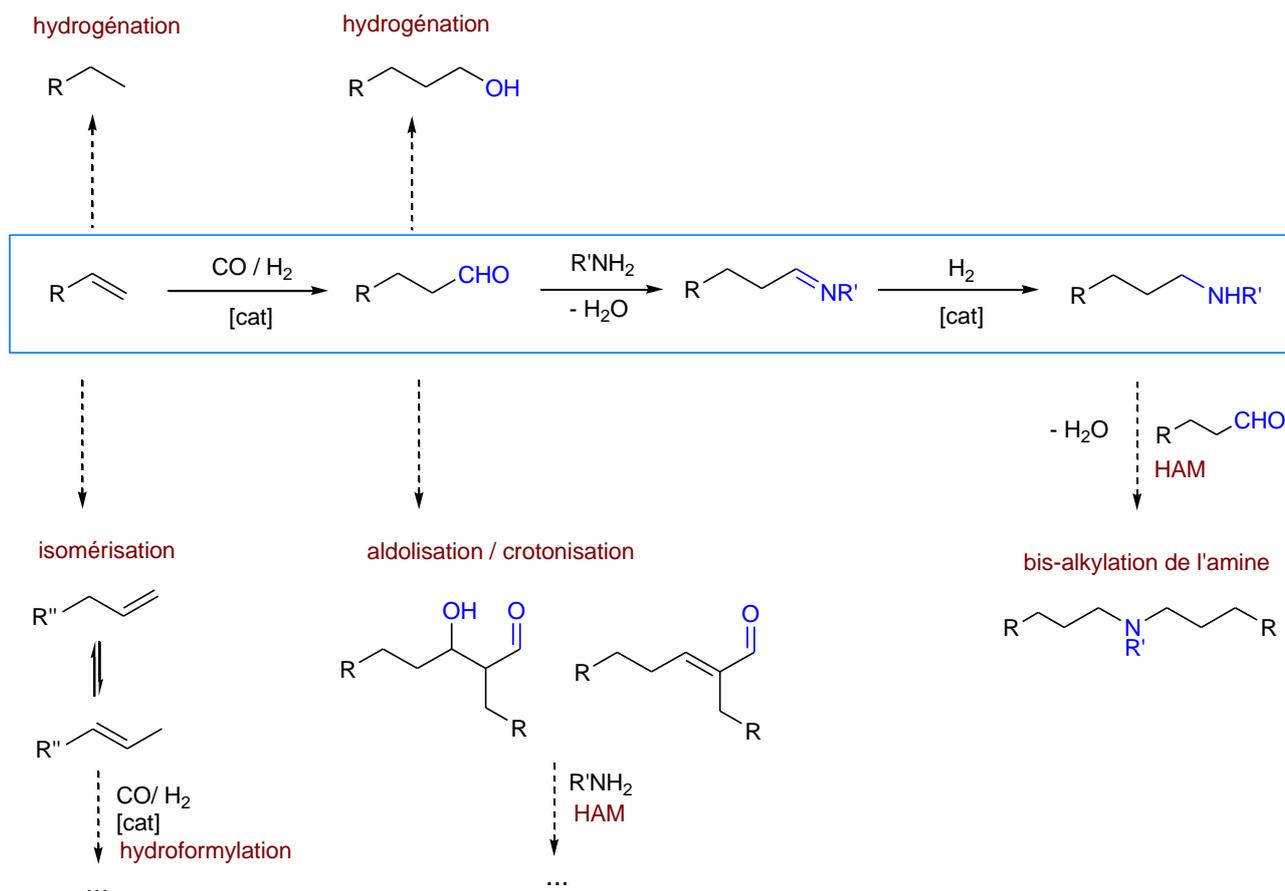


Schéma I. 3. Réactions parallèles pouvant se produire lors de la réaction d'hydroaminométhylation, écrites pour plus de clareté avec le seul aldéhyde linéaire.

De par la nature des réactifs et intermédiaires présents, et celle du catalyseur employé, ces réactions secondaires peuvent se produire à chaque étape de la réaction et avec chaque intermédiaire.

L'ensemble des réactions parallèles pouvant se produire et les conditions qui les favorisent sont répertoriés ci-après (Tableau I. 1) :

Tableau I. 1. Réactions secondaires possibles et facteurs favorables

Réactions	Conditions, facteurs favorables
Isomérisation de l'alcène	Présence d'un hydrogène en C3 permettant la β -H élimination, présence d' H_2
Hydrogénation de l'alcène	Réaction catalysée, présence d' H_2
Hydrogénation des aldéhydes en alcools	Réaction catalysée, présence d' H_2
Aldolisation, réaction des produits d'aldolisation avec l'amine	Milieu basique
Double alkylation de l'amine primaire de départ	Amine secondaire formée plus réactive pour la réaction de condensation avec les aldéhydes

La présence d'amines dans le milieu réactionnel induit des conditions de réactions plutôt basiques, ce qui a pour effet de réduire les réactions d'isomérisation, et de catalyser la formation de sous-produits d'aldolisation. Durant la réaction, de l'eau est produite en quantité stœchiométrique, et peut réagir avec le catalyseur, le substrat ou les produits.

Le jeu des vitesses relatives des réactions pouvant se produire est donc crucial, et dépend fortement des conditions de réactions choisies. Ces vitesses relatives sont également substrat-dépendantes, puisque chaque substrat, du fait de ses propriétés stériques et électroniques, ne va pas réagir, se coordonner, ou être activé de la même façon. Selon l'alcène considéré, les conditions de réactions sont donc à adapter.

Dans la réaction d'hydroaminométhylation d'un alcène terminal, on cherchera donc à avoir pour les étapes élémentaires de la réaction :

- Pour l'alcène : $V_{\text{hydroformylation}} > V_{\text{isomérisation}} > V_{\text{hydrogénation}}$
- Pour l'aldéhyde : $V_{\text{condensation}} > V_{\text{hydrogénation}}$

Cependant, dans certains cas, les réactions « secondaires » peuvent être recherchées, comme l'isomérisation de l'alcène de départ avant l'hydroformylation, permettant de réaliser l'hydroaminométhylation d'alcènes internes, ou bien la bis-alkylation de l'amine utilisée comme réactifs. Des exemples seront détaillés dans les paragraphes suivants.

I.3. Enantiosélectivité

Il est important de noter qu'aucune étude d'hydroaminométhylation asymétrique n'a encore été publiée, que ce soit à partir de molécules modèles ou visant des molécules cibles particulières. Ce point sera discuté dans les paragraphes suivants.

Conclusion

La réaction tandem d'hydroaminométhylation des alcènes est complexe car elle implique de nombreux intermédiaires. D'après les enjeux décrits précédemment, il est évident que les systèmes catalytiques proposés devront être adaptés à chaque substrat utilisé, puisque les réactions parallèles possibles sont nombreuses. De plus, avant même de se focaliser sur des problèmes de régiosélectivité ou d'énantiosélectivité, la première exigence est que le système catalytique permette de réaliser la réaction tandem, sans blocage au niveau d'une des étapes, et avec un enchaînement adapté des vitesses relatives des différentes étapes.

II. Etat de l'art

Les travaux de recherche effectués sur la réaction d'hydroaminométhylation ont été résumés dans quelques mises au point et chapitres de livres^{8,9}. D'intéressantes avancées ont été réalisées ces dernières années, notamment grâce à l'élaboration de systèmes catalytiques permettant d'obtenir de bonnes régiosélectivités. Les études sont focalisées soit sur l'activité d'un nouveau système métal-ligand, testé sur des molécules modèles, soit sur l'application de la réaction à un type de molécules cibles d'intérêt pharmaceutique potentiel. Nous détaillerons ici les études majeures des dernières années concernant la mise au point d'un système catalytique sélectif, ainsi que les dernières avancées réalisées en catalyse homogène (mono- ou bimétallique), et en catalyse biphasique. Les points spécifiques liés à nos essais catalytiques et à nos alcènes de travail seront développés dans les chapitres 2 et 3 correspondants.

Dans les deux stratégies souvent développées, la synthèse d'amines s'effectue soit via la réaction complète hydroformylation/condensation/hydrogénation sous pression de CO/H₂, soit via la décomposition séquentielle en hydroformylation/amination réductrice sous pression de CO/H₂ puis de H₂ respectivement. Nous nous focaliserons ici sur la réaction d'hydroaminométhylation sans décomposition séquentielle.

Bref historique

Depuis la découverte de cette réaction par W. Reppe¹⁰ chez BASF, l'hydroaminométhylation a été largement étudiée industriellement. Les premiers exemples de la réaction mettent en jeu du fer pentacarbonyle, ou des mélanges de celui-ci avec d'autres complexes à base de molybdène, le manganèse, le zinc, le nickel et le cuivre. Dans des conditions drastiques (390°C, 950 bar), les alcènes tels que l'éthylène ou le propène sont convertis avec de faibles rendements¹¹.

Les catalyseurs sont utilisés dans des proportions quasiment stoechiométriques. Cependant, plus récemment, les conditions de la réaction catalysée par [Fe(CO)₅] ont été optimisées¹² et ont permis d'obtenir de meilleurs rendements. Les systèmes catalytiques faisant intervenir des complexes du fer étant assez inefficaces pour les séquences d'hydroaminométhylation, ils ont été ensuite remplacés par des complexes du cobalt avec ou sans ligands de type phosphine^{13,14,15,16}. La catalyse par des

⁸ a) P. Eilbracht, A.M. Schmidt in *Transition Metals for Organic Synthesis, Vol. 1, 2nd Edition*, (Eds. : M. Beller, C. Bolm), WILEY-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 57-85. b) P. Eilbracht, A.M. Schmidt, *Top.Organomet.Chem.*, **2006**, *18*, 65-95. c) Eilbracht et al., *Chem.Rev.* **1999**, *99*, 3329-3365

⁹ D.Crozet, M. Urrutigoity, P. Kalck, *ChemCatChem*, **2011**, vol.3, *7*, 1102-1118.

¹⁰ W. Reppe, *Experientia*, **1949**, *5*, 93.

¹¹ a) W. Reppe, H. Vetter, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 582, 133. b) Reppe, W. (BASF). GE 839,800, 1952; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 1216f. c) Reppe, W.; v. Kutepow, N.; Heintzeler, M. (BASF). GE 909,937,1954; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 10146b. d) Reppe, W.; v. Kutepow, N.; Heintzeler, M. (BASF). GE 931,948, 1955; *Chem. Abstr.* **1958**, *52*, 16198h. e) Reppe, W. (BASF). Br. Pat. 803,778, 1958; *Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 10001b.

¹² J.J. Brunet, D. Neibecker, F. Agbossou, R.S. Srivastava, *J.Mol. Catal.* **1994**, *87*, 223

¹³ Larson, A. T. (E. I. du Pont de Nemours & Co.). U.S. Patent 2,497,310, 1950; *Chem. Abstr.* **1950**, *44*, 4489h

¹⁴ H.V. Finch, R.E. Meeker, (Shell Oil Co.). U.S. Patent 3,234,283,1966; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 14500b.

¹⁵ K. Murata, A. Matsuda, T. Matsuda, *J. Mol. Catal.* **1984**, *23*,121.

complexes du cobalt mène à de nombreux coproduits, tels que des formamides, des amides, et des produits d'hydrogénation, surtout des alcools. Le cobalt a ensuite été remplacé par d'autres métaux de transition. L'utilisation de complexes du rhodium, combinés à $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$, a ainsi été décrite¹⁷ pour la première fois en 1971.

Tableau I. 2. Quelques exemples d'hydroaminométhylation des alcènes par des complexes du fer et du cobalt

Alcène	Amine	Catalyseur	T (°C)	P (CO,H ₂) (bar)	Rdt (%)	ref.
éthylène	pipéridine	$[\text{Fe}(\text{CO})_5]$	170	0	61	[12]
n-alcènes en C ₁₀ à C ₁₃	diméthylamine	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8]/\text{PBu}_3$	180-214	70-130	30-48	[14]
1-propène	morpholine,	$[\text{Co}_2(\text{CO})_8]/\text{dppe}$	165-180	100	47-89	[15]
Cyclohexène, dodéc-1-ène, tétradéc-1-ène	pyrrolidine, diméthylamine	$[\text{Fe}(\text{CO})_5]/[\text{Rh}_2\text{O}_3]$	170	140	90-94	[17a,b]
pent-1-ène	pipéridine	$[\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}]/[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$, $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]/[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$	150	55	nd	[17c]

Durant les dernières années, les catalyseurs à base de rhodium ou de ruthénium ont été développés et se sont révélés plus efficaces que le fer ou le cobalt.

II.1. Catalyse homogène monophasique

II.1.1 - Réaction d'hydroaminométhylation catalysée par des complexes du rhodium

Le développement de systèmes catalytiques pour l'hydroaminométhylation s'est considérablement étendu, notamment grâce à la capacité des complexes du rhodium à catalyser à la fois l'étape d'hydroformylation et celle d'hydrogénation. La sphère de coordination du rhodium peut varier considérablement d'un système catalytique à l'autre, par exemple entre un complexe avec des ligands carbonyle et un autre possédant un ligand phosphoré ou de type carbène. Ce paragraphe détaille les résultats obtenus selon le système catalytique utilisé.

a) Précurseurs du rhodium conventionnels sans ajout de ligands

La plupart des systèmes mis au point jusqu'à il y a une dizaine d'années concernent le sel $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ou des complexes neutres du rhodium, tels que $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2]_2$, ou $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ (COD = cyclooctadiène), mis en jeu dans des conditions de température et de pression assez drastiques ($T > 100^\circ\text{C}$, $P > 50$ bars).^{18,19}

¹⁶ J.F. Knifton, J.J. Lin, *J. Mol. Catal.* **1993**, 81, 1

¹⁷ a) Iqbal, A. F. M. *Helv. Chim. Acta* **1971**, 45, 1440. b) Iqbal, A. F. M. (Monsanto Co.). U.S. Patent 3,947,458, 1976. c) R.M. Laine, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3370. d) R.M. Laine, (SRI International). U.S. Patent 4,292,242, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, 94, 15198k

¹⁸ a) M.D. Jones, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 366, 403. b) Imai, T. (Uop Inc.). U.S. Patent 4,220,764, 1978; *Chem. Abstr.* **1980**, 93, 239429d. c) Yanagi, Y.; Yoneyama, K.; Omori, H. (Mitsubishi Petrochemical, Co., Ltd.). JP 58,105,945, 1983; *Chem. Abstr.* **1983**, 99, 157812h.

¹⁹ a) T. Rische, P. Eilbracht, *Synthesis*, **1997**, 1331-1337 b) L. Bärfacker, T. Rische, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 7177-7190. c) L. Bärfacker, T. Rische, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 653-660.

Récemment, quelques travaux décrivent l'utilisation de précurseurs neutres du rhodium, sans ajout de ligands spécifiques. Eilbracht *et coll.* ont apporté une contribution importante aux applications de cette réaction tandem. Une voie de synthèse des 4,4-diarylbutylamines²⁰, une classe de molécules intéressantes au niveau thérapeutique, a été proposée via une séquence d'hydroaminométhylation des 1,1-diaryl-propén-1-ols en présence de dérivés de la pipéridine, pour donner des 4-amino-1,1-diaryl-1-butanol (Schéma I. 4). La déshydratation de ces aminoalcools et l'hydrogénation des intermédiaires insaturés qui en résultent permet d'obtenir les amines finales désirées. Plusieurs 4-amino-1,1-diarylbutanols, dont l'agent antihistaminique Difenidol **8** ou le précurseur du Fluspirilène **9**, ont ainsi été obtenus avec de très bons rendements à partir du précurseur $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$, comme décrit ci-dessous (Schéma I. 4).

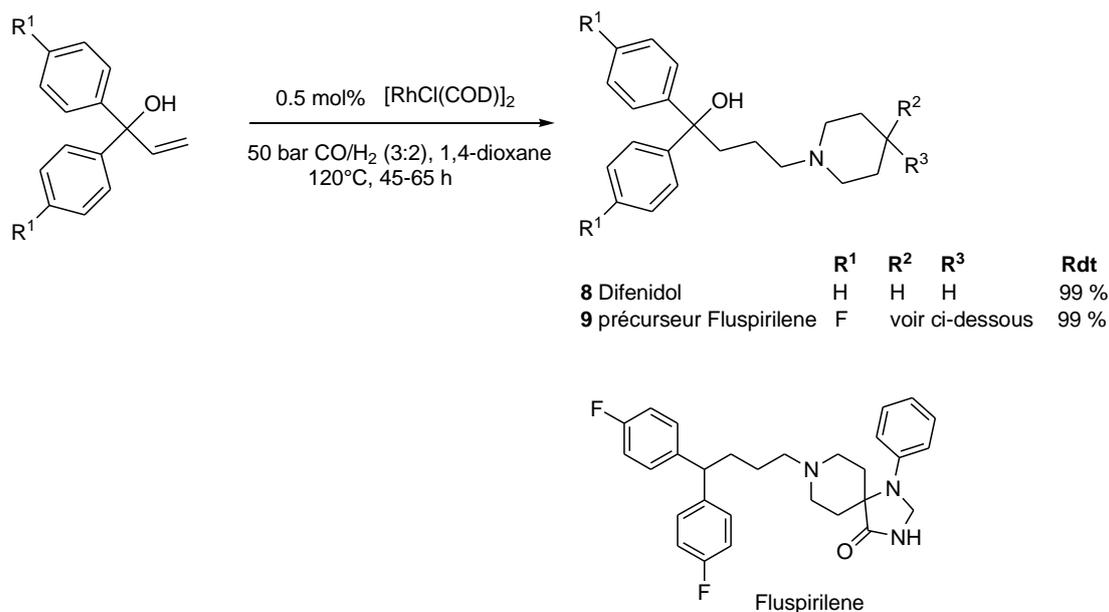


Schéma I. 4. Hydroaminométhylation des 1,1-diaryl-allyl-alcools

Très récemment, le même groupe a publié une stratégie intéressante d'accès à des polyaminoalcools²¹ chiraux (PAA), via l'hydroaminométhylation de N-méthyl-allyl-oxazolidinones chirales **10**, suivie d'une déprotection de la fonction alcool par hydrolyse (Schéma I. 5). Avec le précurseur $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$, et à partir de différentes amines telles que la morpholine, la pipérazine, l'urée ou des triamines, d'excellents rendements (>90%) ont été obtenus pour le composé **11** après 42 à 72h, sous 60 bar et à 120°C. De très bonnes régiosélectivités sont obtenues, du fait que la carbonylation s'effectue principalement au niveau de l'atome de carbone terminal de la double liaison C=C. Une hydrolyse basique permet ensuite d'obtenir l'aminoalcool chiral correspondant, avec perte d'une molécule de CO₂ provenant du fragment carbamate. Plusieurs amino- ou polyaminoalcools chiraux ont ainsi pu être synthétisés, avec des applications potentielles en tant que dérivés de molécules actives ou en tant que ligands pour la catalyse.

Eilbracht et son équipe ont également publié une application de la réaction à la synthèse de polynitriles ou de polyamines de type dendrimères²², nécessitant des conditions de réaction assez dures (80 bar CO/H₂ (1:1), 80-120°C, 2 à 3 jours).

²⁰ A. Schmidt, M. Marchetti, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11487-11492

²¹ M.A. Subhani, K-S. Müller, P. Eilbracht, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2113-2123

²² M. Beigi, S. Ricken, K.S. Müller, F. Koç, P. Eilbracht, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1482-1492

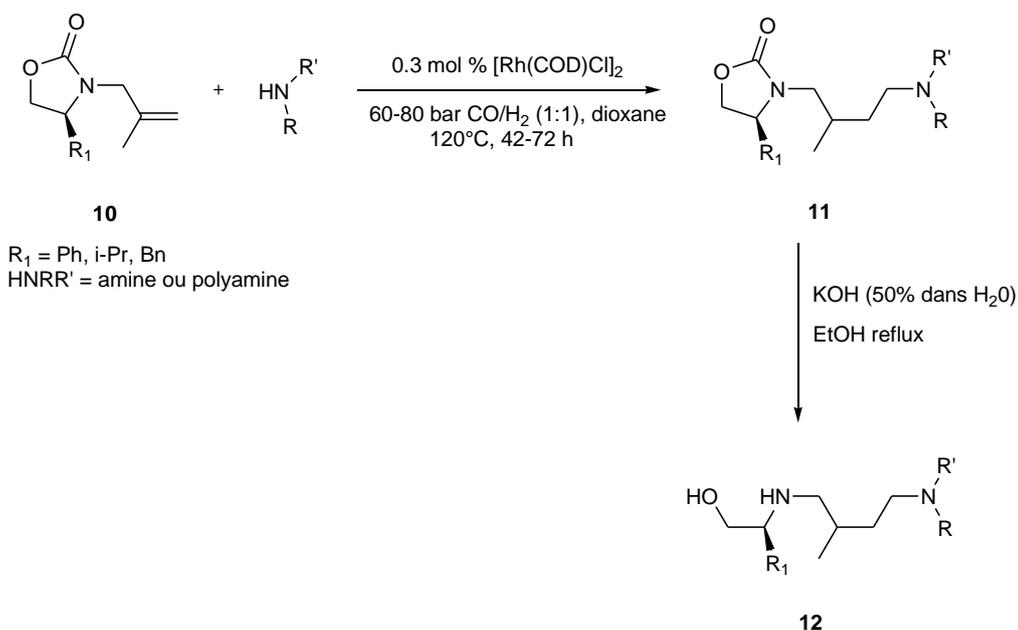


Schéma I. 5. Préparation d'aminoalcools chiraux par hydroaminométhylation de N-méthylallyloxazolidinones

Les dernières études s'orientent plutôt vers l'introduction de ligands conçus spécialement afin de moduler la sphère de coordination du rhodium, tout en maintenant de hautes chimiosélectivités et de bonnes vitesses de réaction.

b) Ligands phosphines

Nous l'avons vu, l'un des premiers défis de la réaction est d'obtenir une excellente régiosélectivité pour obtenir l'amine spécifique souhaitée à la fin de la réaction. Les propriétés physiques des amines isomères finales sont en effet très similaires et rendent leur séparation difficile. Les complexes « non modifiés » du rhodium sont à l'origine de la formation des espèces actives $[\text{RhH}(\text{CO})_3]$ ne contenant que des ligands CO^{23} , et ne permettent pas en général de favoriser la formation d'un aldéhyde en particulier lors de l'étape d'hydroformylation. Le développement de catalyseurs spécialement conçus pour contrôler la régiosélectivité est donc particulièrement intéressant.

Dans cette optique, Beller *et coll.* se sont focalisés sur le développement de systèmes catalytiques adaptés à l'hydroaminométhylation d'alcènes terminaux ou même internes qui favorisent la formation des amines linéaires^{24,25,26,27}. L'utilisation d'un précurseur cationique du rhodium $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ et de ligands diphosphines encombrés stériquement tels que les Xantphos (**13**), Naphos (**14**), Iphos (**15**), et les ligands dérivés de Xantphos tels que la Xantphenoxaphos (**16**) a été décrite^{26,27} (Schéma I. 6), principalement pour l'hydroaminométhylation d'alcènes aliphatiques.

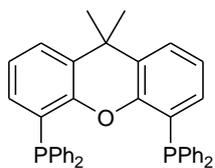
²³ R. Lazzaroni, R. Settambolo, A. Caiazzo, dans *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds.: P.W. N. M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000, pp15-33

²⁴ A. Seayad, M. Ahmed, H. Klein, R. Jackstell, T. Gross, M. Beller, *Science*, **2002**, 297, 1676-1678

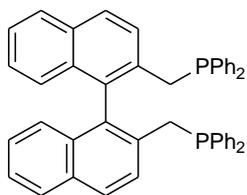
²⁵ J.F. Hartwig, *Science*, **2002**, 297, 1653-1654

²⁶ M. Ahmed, A. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10311-10318

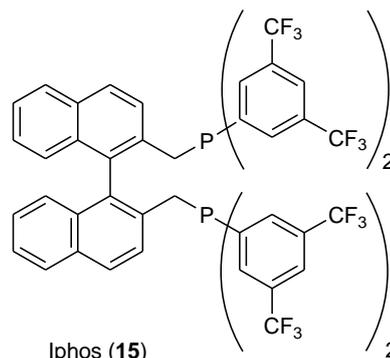
²⁷ M. Ahmed, R.P.J. Bronger, R. Jackstell, P.C.J. Kamer, P.W.N.M van Leeuwen, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 8979-8988



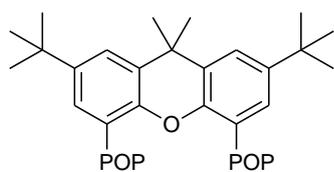
Xantphos (13)



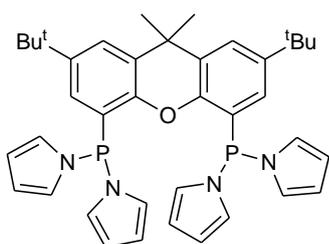
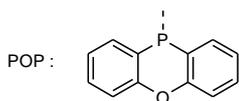
Naphos (14)



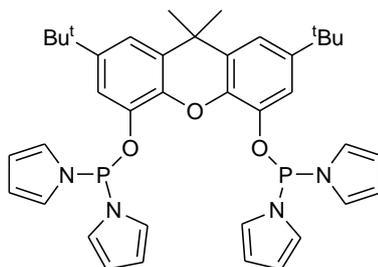
Iphos (15)



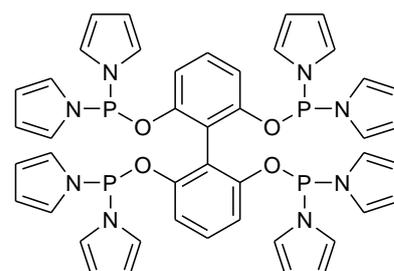
Xantphenoxaphos (16)



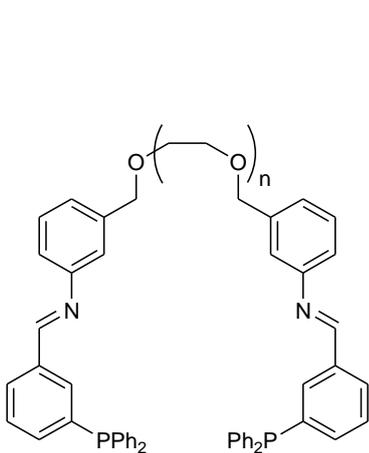
17



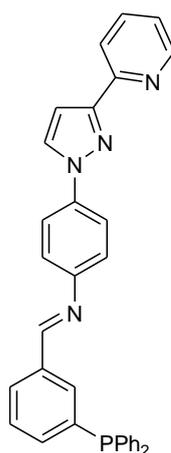
18



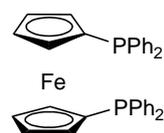
19



20 n = 1
21 n = 4



22



dppf (23)

Schéma I. 6. Ligands phosphines sélectionnés

L'encombrement stérique et le large angle de morsure (« bite angle ») de ces ligands sont particulièrement adaptés à la production de l'aldéhyde linéaire lors de l'étape d'hydroformylation, et cela même à partir d'un alcène interne, du fait de l'isomérisation de la double liaison carbone-carbone²⁸. De très bonnes régiosélectivités ont été atteintes, non seulement à partir d'alcènes terminaux (n/iso > 98 :2) mais aussi à partir d'alcènes internes (Schéma I. 7) ou de mélanges industriels d'isomères de l'octène. Dans ce dernier cas, les chimio- et régiosélectivités atteignent 85% et 81% respectivement. L'extension de ce système catalytique aux aryléthylènes a donné également de bonnes régiosélectivités avec des ratios n/iso compris entre 80 : 20 et 99 : 1.

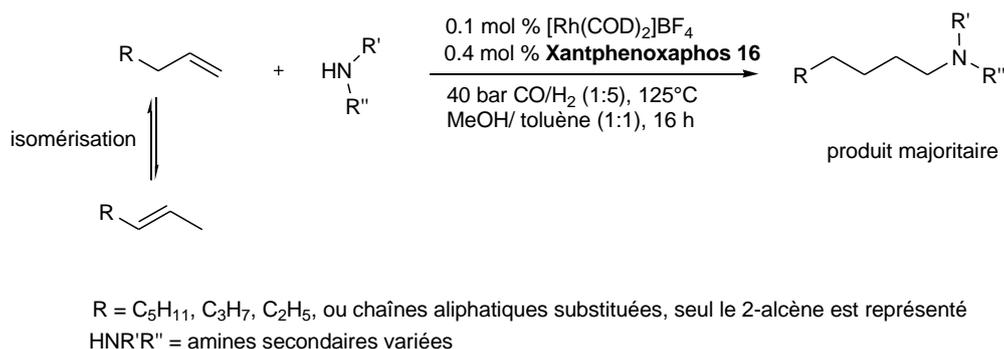


Schéma I. 7. Hydroaminométhylation des alcènes aliphatiques internes avec différentes amines secondaires

Les propriétés électroniques et stériques des ligands ont une influence cruciale pour combiner une bonne activité et une bonne sélectivité. Il est bien connu que les ligands π -acides offrent de hautes activités pour l'hydroformylation catalysée par des complexes du rhodium²⁹. Des motifs dipyrrolylphosphine ont donc été introduits sur le squelette xanthène par Vogt *et al.*³⁰. L'activité de ces trois nouveaux ligands **17**, **18** et **19** (Schéma I. 6), dont les propriétés acceptrices sont comparables à celles des phosphites, a été testée pour l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la pipéridine (Schéma I. 8). Le ligand **17** ajouté au précurseur [Rh(COD)₂]BF₄ dans un mélange toluène/MeOH, a donné les meilleurs résultats, avec un ratio n/iso de 12,3 et 99,5% de sélectivité en amine, et des valeurs de TOF de 6200 h⁻¹ ont pu être atteintes. Dans cette étude, l'influence sur les performances catalytiques de l'acidité de l'alcool utilisé dans le mélange toluène/alcool (1:1) utilisé comme solvant a été étudiée. Les meilleurs résultats combinant les plus hautes activités, ainsi que régio- et chimiosélectivité ont été obtenus pour les réactions effectuées avec les mélanges toluène/EtOH (95%, n/iso = 231, 93,8%) ou toluène/nBuOH (88,5 %, n/iso = 160, 98,9%), où le pKa des alcools est proche de 16. Dans les autres cas, la chimiosélectivité est moins élevée. Un milieu plus acide mène à de plus grandes activités, mais les réactions secondaires telles que l'aldolisation sont alors favorisées. En milieu moins acide, la régiosélectivité augmente, mais l'activité d'hydrogénation diminue.

²⁸R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., **2005**, pp. 239-241

²⁹P.C.J. Kamer, J.N.H. Reek, P.W.N.M. van Leeuwen, in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds: P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publisher, **2000**, 35-62

³⁰B. Hamers, E. Kosciusko-Morizet, C. Müller, D. Vogt, *ChemCatChem*, **2009**, *1*, 103-106



Schéma I. 8. Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec les ligands dipyrrolylphosphine

Les aryléthylamines sont une classe de molécules également intéressante car elles possèdent souvent une activité thérapeutique³¹. L'hydroaminométhylation du styrène constitue un accès facile aux aryléthylamines, mais l'obtention d'une haute régiosélectivité pour les amines ramifiées reste un défi. Plusieurs groupes de recherche ont récemment développé des systèmes catalytiques pour cette réaction, que nous décrivons ci-dessous.

Beller et son équipe³² ont testé différentes combinaisons de ligands diphosphines avec $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, et ont montré que le ligand dppf [1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène] **23** donne le meilleur résultat dans la réaction entre le styrène et l'aniline en termes de rendement en amines et de rapport n/iso (96%, et 12:88, respectivement), si des quantités catalytiques d'acide tétrafluoroborique HBF_4 sont ajoutées (Schéma I. 9). Les auteurs ont étendu leur étude à différents aryléthylènes avec plusieurs anilines substituées, obtenant les amines secondaires correspondantes avec de hauts rendements et de bonnes régiosélectivités pour l'amine ramifiée.

Un des points attractifs de ce système catalytique réside dans les conditions assez douces de température et pression utilisées ($p_{\text{CO}}/p_{\text{H}_2} = 5/25$ bar; 60°C). Travailler à plus basse température est particulièrement important pour favoriser l'amine ramifiée.

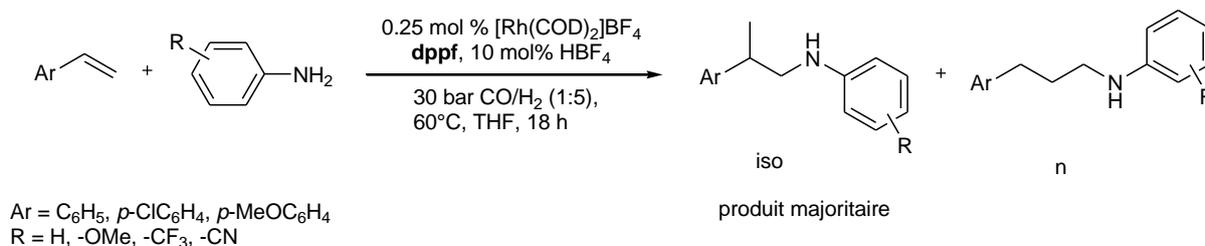


Schéma I. 9. Hydroaminométhylation de dérivés du styrène avec des anilines substituées

Nous pouvons noter qu'à partir d'un système catalytique similaire de type $\{[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4/\text{ligand}\}$, dans des conditions de réaction quelque peu différentes, en particulier en travaillant à 125°C et en passant d'un système aniline/dppf à pipéridine/Xantphos, Beller *et al.* ont observé une régiosélectivité inversée^{26,27}.

³¹a) C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6612-6615. b) T. Rische, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1915-1920.

³² L. Routaboul, C. Buch, H. Klein, R. Jackstell., M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7401-7405.

De nouveaux ligands triphénylphosphine dans lesquels un noyau aromatique est substitué par un groupement fonctionnel imine donneur ont été synthétisés par Thiel *et al.*³³ Les ligands monophosphines ou diphosphines **20-22** (Schéma I. 6) peuvent être préparés lorsque la fonction imine est obtenue à partir soit d'une aniline porteuse d'un substituant de type pyrazolylpyridine soit de deux anilines liées par des chaînes polyéthers de différentes longueurs.

Les complexes [RhCl(CO)(ligand)] correspondants ont été préparés et caractérisés par RMN ³¹P, RMN ¹³C, spectroscopie infrarouge, et l'effet d'un co-catalyseur a été analysé. Dans ces complexes, les deux atomes de phosphore sont en position *trans*. Des interactions importantes avec les ligands ont été observés par RMN ³¹P après l'addition de l'acide de Lewis [Zn(OTf)₂] ou de KPF₆, du fait de leur liaison à la chaîne polyéther. L'activité catalytique de ces complexes a été testée pour l'hydroaminométhylation du pent-1-ène ou du styrène avec la piperidine. Dans le cas du pent-1-ène, avec les ligands **20** et **22**, l'addition du co-catalyseur permet d'augmenter significativement la sélectivité apparente en amine (Schéma I. 10), du fait d'une meilleure hydrogenation de l'énamine linéaire.

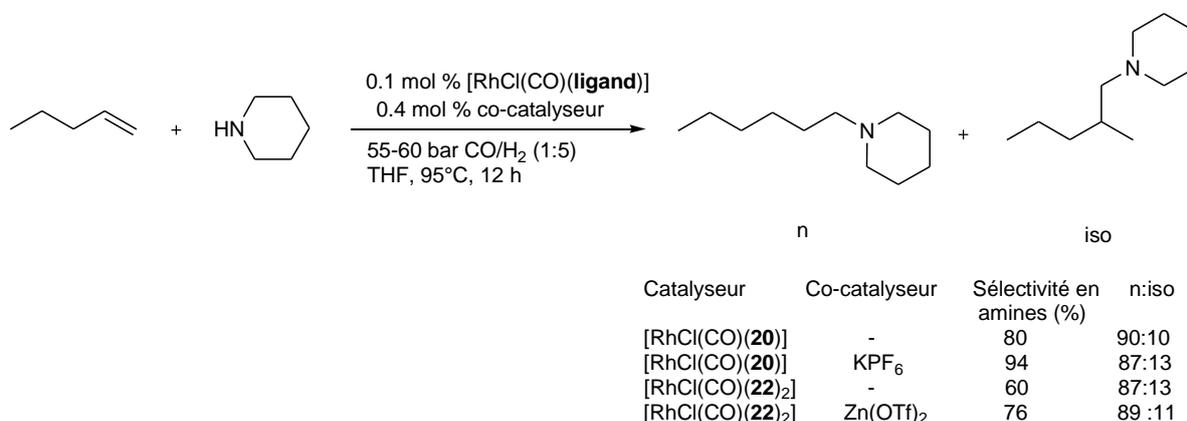


Schéma I. 10. Hydroaminométhylation du pent-1-ène avec piperidine, avec les ligands **20** et **22**

c) Ligands phosphites

Les ligands phosphites sont très performants en hydroformylation des alcènes²⁹ et sont connus pour permettre d'obtenir des vitesses de réactions plus élevées que les phosphines, du fait de leur meilleur caractère π -accepteur. De plus, certains ligands phosphites ont donné de bons résultats en hydrogenation, par exemple dans les cas du diméthylitaconate ou du méthyl-(Z)-2-acétamidocinnamate.³⁴ Bien que ces ligands apparaissent attractifs pour la réaction d'hydroaminométhylation, ils ont souvent été considérés²⁴ comme peu aptes à promouvoir la réaction, du fait de leur sensibilité à l'hydrolyse. Cependant, quelques études décrivent^{35,36} leur utilisation dans la réaction de cyclohydrocarbonylation d'aminoalcènes pour produire les

³³Y. Sun, M. Ahmed, R. Jackstell, M. Beller, W.R. Thiel, *Organometallics*, **2004**, *23*, 5260-5267.

³⁴a) S.H.L. Kok, T.T.-L. Au-Yeung, H.Y. Cheung, W.S. Lam, S.S. Chan, A.S.C. Chan, in *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Eds: J.G. de Vries and C.J. Elsevier), Wiley-VCH 2007, pp 883-993. b) M. Diéguez, A. Ruiz, C. Claver, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3796-3801. c) A. Korostylev, D. Selent, A. Monsees, C. Borgmann, A. Börner, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1905-1909

³⁵D.J. Bergmann, E.M. Campi, W.R. Jackson, A.F. Patti, D. Saylik, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5597-5600

³⁶I. Ojima, M. Tzamarioudaki, M. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7078-7079

cycloamines correspondantes. Les ligands utilisés sont de type mono- ou diphosphites, tels que le ligand Biphephos (**24**), porteur de substituants aryl encombrés (Schéma I. 11)

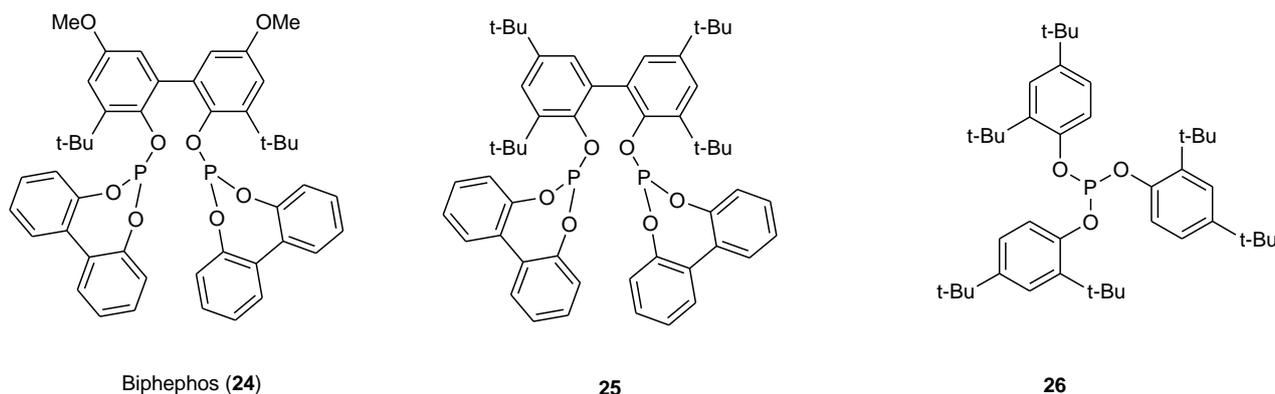


Schéma I. 11. Ligands phosphites à fort encombrement stérique, testés en hydroaminométhylation

La synthèse hautement régiosélective de deux molécules cibles biologiquement actives^{37,38}, l'anti-arrhythmie Ibutilide³⁹ **27** et l'antidépresseur Aripiprazole⁴⁰ **28**, a ainsi été développée par Whiteker *et al.*, avec un système catalytique du type {[Rh(acac)(CO)₂] / diphosphite **25**}. L'Ibutilide et l'Aripiprazole ont été respectivement obtenus avec des rendements de 55% et 67% (28 bar CO/H₂ (1:1), 75°C, dans le THF). La synthèse de deux autres molécules à l'activité antihistaminique, de structure proche, la Terfénadine **29** et la Fexofénadine^{41,42} **30**, a pu être mise au point dans des conditions de réaction similaires (Schéma I. 12). L'utilisation du ligand diphosphite **25** permet d'atteindre de bonnes régiosélectivités pour le produit linéaire, meilleures que celles observées avec le ligand phosphite monodenté **26**. Le système catalytique mis au point montre une grande tolérance aux différents groupes fonctionnels présents sur les substrats et requiert des conditions plus douces que les systèmes avec les ligands diphosphines (c'est-à-dire 25 bar, H₂/CO=1:1, et 75°C dans le THF, au lieu de pressions et températures de l'ordre de 50 bar et 100°C), et sans hydrolyse notable.

Dans une approche similaire, Eilbracht *et al.*²¹ ont introduit le ligand encombré Biphephos **24** dans la sphère de coordination du rhodium pour induire un haut ratio n/iso (87 :13) lors de la fonctionnalisation du substrat N-allyl-oxazolidinone **10**. Contrairement à la méthode décrite dans le cas des complexes non modifiés du rhodium, les auteurs ont procédé en deux étapes distinctes : après la réaction d'hydroformylation, la pipérazine ou la 1-(3,5-bis(pipérazin-1-yl)méthyl)benzyl)pipérazine sont ajoutées pour produire par amination réductrice les polyaminoalcools dendritiques **32** et **33** avec de bons rendements à partir de l'aldéhyde linéaire **31** majoritairement obtenu (Schéma I. 13).

³⁷ J.R. Briggs, J. Klosin, G.T. Whiteker, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4795-4798.

³⁸ J.R. Briggs, G.T. Whiteker, J. Klosin (Union Carbide chemicals & Plastics Technology Corporation), Patent WO 2005/077884 A2, August **2005**.

³⁹ K.S. Lee, *J. Pharm. Exp. Theor.*, **1992**, 262, 99-108.

⁴⁰ A. Inoue, S. Miki, M. Seto, T. Kikuchi, S. Morita, H. Hueda, Y. Misu, Y. Nakata, *Eur. J. Pharm.*, **1997**, 321, 105-111.

⁴¹ G.T. Whiteker, *Topics in Catalysis*, **2010**, 53, 1025-1030.

⁴² J.R. Briggs, G.T. Whiteker, J. Klosin (Dow Global Technologies, Inc.), Patent US 7,220,884 B2, May **2007**

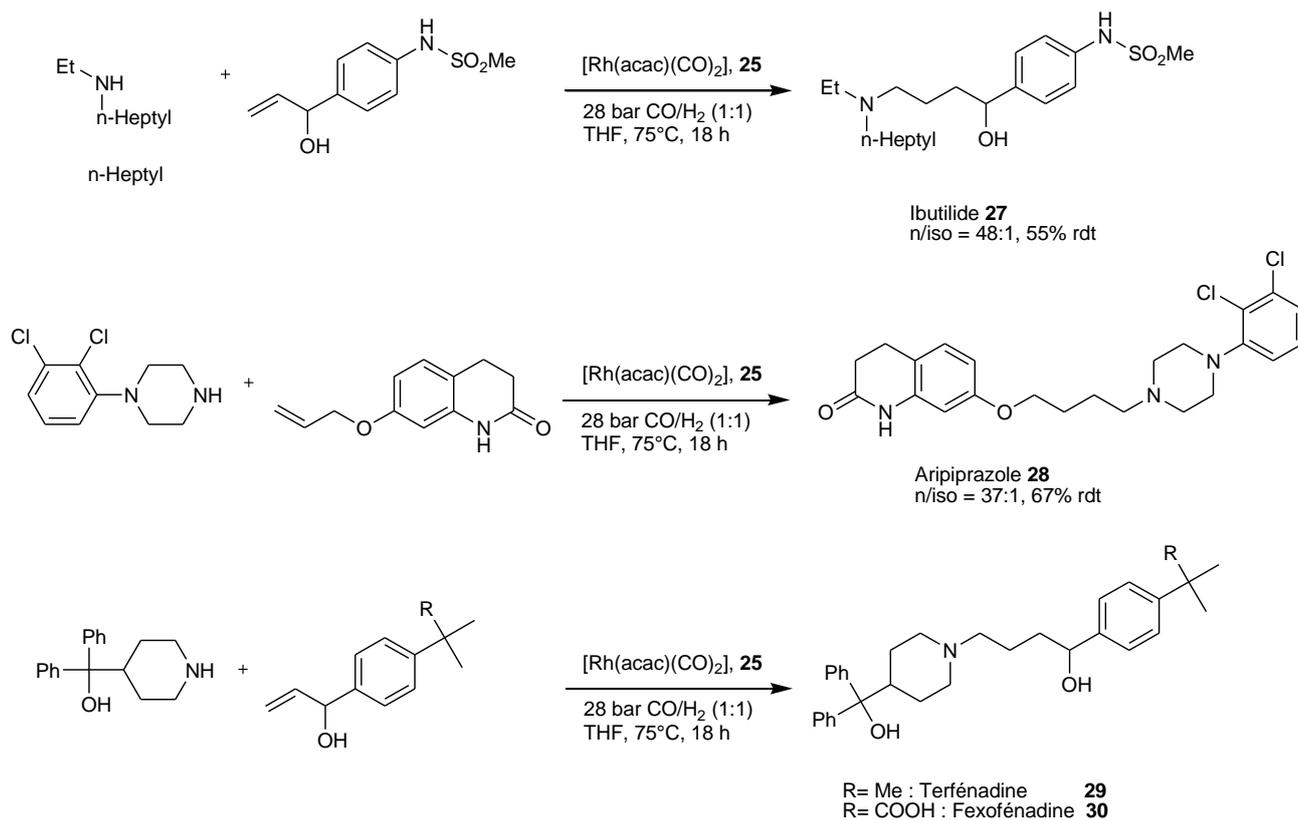


Schéma I. 12. Synthèse des molécules Ibutilide, Aripiprazole, Terfénadine et Fexofénadine

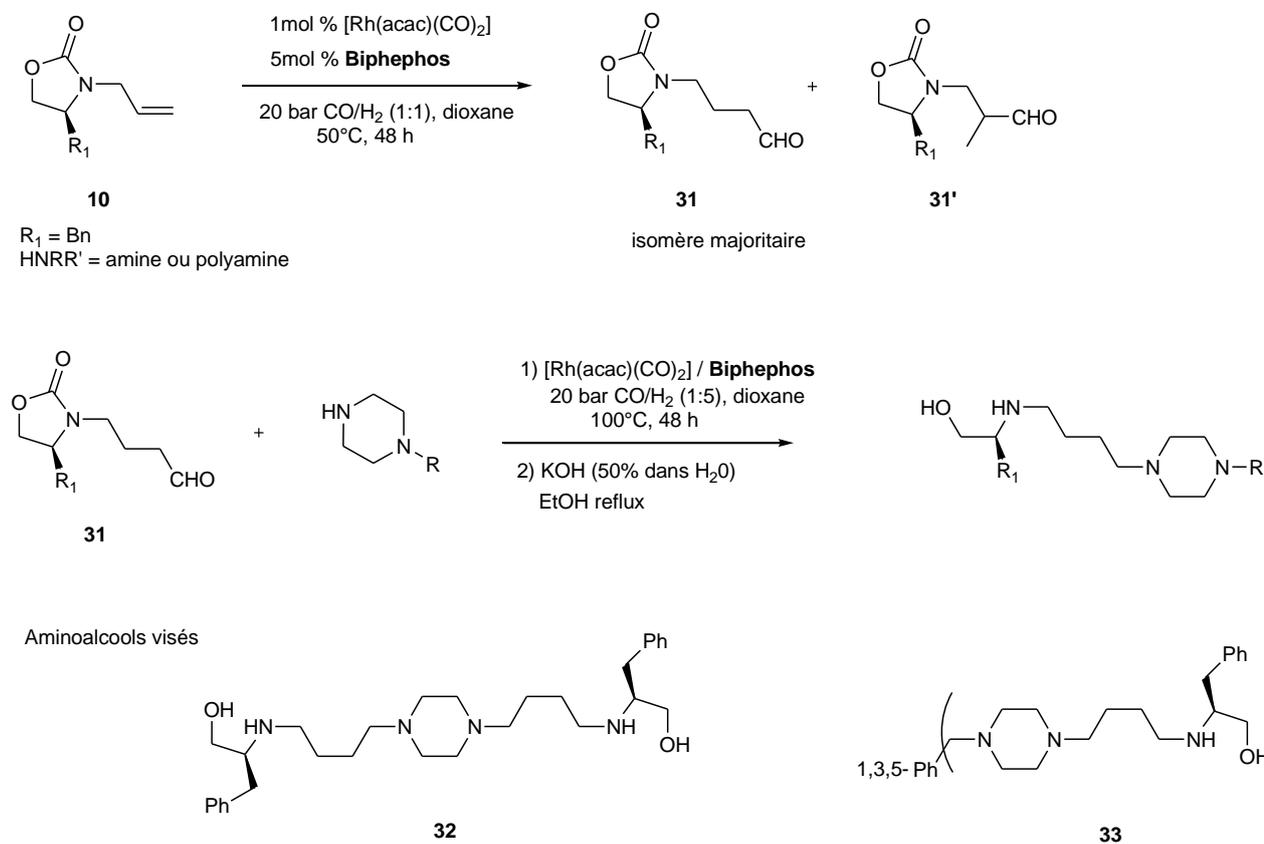


Schéma I. 13. Synthèse de polyaminoalcools chiraux en deux étapes

d) Ligands azotés

Alper et son équipe ont synthétisé un complexe cationique du rhodium, coordonné par la N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), utilisé pour l'hydroaminométhylation des 2-isopropénylanilines et plus généralement des isopropénylaminés, afin de produire les 1,2,3,4-tétrahydroquinolines⁴³ et 2,3,4,5-tétrahydro-1H-2-benzazépines.⁴⁴ A partir du dimère $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ et du ligand bidenté azoté, l'espèce cationique $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{TMEDA})]^+$ est formée, associée à la partie anionique $[\text{RhCl}_2(\text{COD})]^-$. La même réaction réalisée sous pression de CO donne les espèces carbonyle correspondantes $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{TMEDA})][\text{RhCl}_2(\text{CO})_2]$ **34**.

Ce complexe **34** avait déjà fait preuve d'une bonne activité et régiosélectivité en hydroformylation de divers styrènes substitués dans des conditions douces⁴⁵. L'accès aux 1,2,3,4-tétrahydroquinolines qui présentent un intérêt important pour les domaines de l'industrie pharmaceutique ou de l'agrochimie, est possible par hydroaminométhylation des 2-isopropénylanilines⁴³. Les meilleures conditions de réaction ont permis d'obtenir les tétrahydroquinolines finales isolées avec un rendement supérieur à 98% (Schéma I. 14). Cependant, nous pouvons noter que les quantités de catalyseur mises en jeu sont assez importantes, de 5 à 7,5 mol%, et le temps de réaction est de 48h.

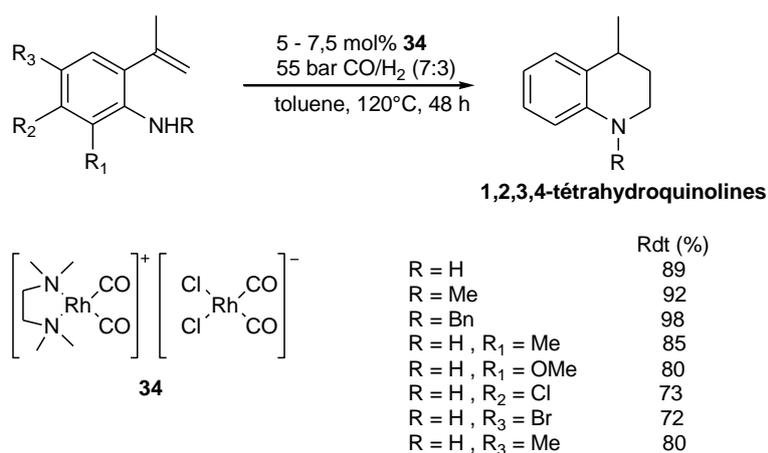


Schéma I. 14. Hydroaminométhylation des 2-isopropénylanilines

Les auteurs se sont intéressés à une deuxième série de molécules cibles, les 2-benzazépines et 1-benzazépines^{44,46}, également intéressantes pour leur activité biologique. Deux approches de synthèse ont été considérées : la première en partant des isopropénylaminés ou allylanilines (voie A, Schéma I. 15) ou la seconde à partir de 2-isopropénylbenzaldéhyde de dérivés de l'aniline (voie B, Schéma I. 15). Dans les deux cas, dans des conditions similaires à celles décrites pour la synthèse des 1,2,3,4-tétrahydroquinolines, de bons rendements ont été obtenus. Dans la voie B, la première étape est l'amination réductrice de l'aldéhyde avec le dérivé de l'aniline, suivie de l'hydroaminométhylation intramoléculaire de la fonction alcène.

⁴³ H. Alper, T.O. Vieira, *Chem. Commun.*, **2007**, 2710-2711

⁴⁴ H. Alper, T.O. Vieira, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3, 485-487

⁴⁵ J. J. Kim, H. Alper, *Chem. Commun.*, **2005**, 3059-3061

⁴⁶ K. Okuro, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4959-4961

Les auteurs ont relevé un effet du solvant important, principalement sur la régiosélectivité. Ce système catalytique fournit un accès stratégique à la préparation one-pot des 2-benzazépines et des tétrahydroquinolines.

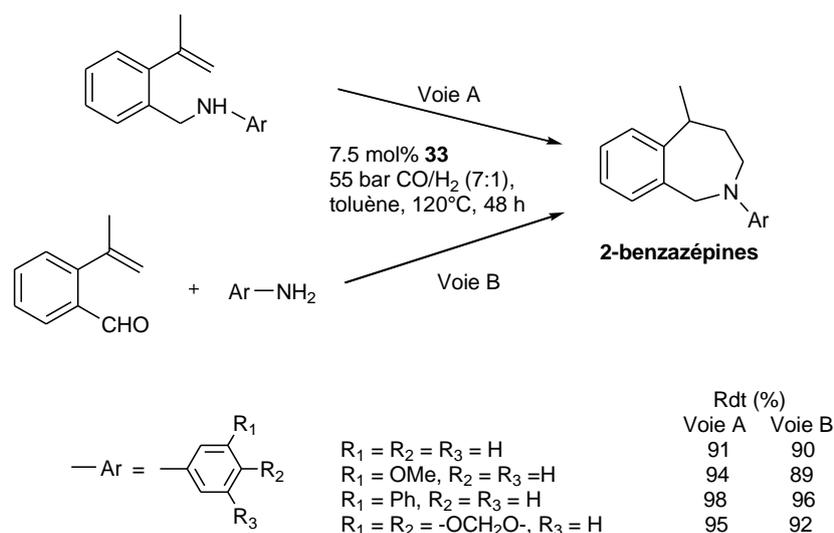


Schéma I. 15. Synthèse des 2-benzazépines par hydroaminométhylation intra- ou intermoléculaire

D'autres complexes cationiques du rhodium avec des ligands bispyrazolylméthane, de type $[Rh(Bpm^{Me_2})(CO)_2]BF_4$ **35** (Schéma I. 16, Bpm^{Me_2} = bis(3,5-diméthylpyrazolyl)méthane) ont montré une bonne activité pour l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la diéthylamine⁴⁷. Dans des conditions douces (12 bar CO/H₂ (1:1), 80°C, 6 h), un rendement en amine de 85 % avec un ratio n/iso de 1,6 a été obtenu, avec comme co-produits les isomères de l'oct-1-ène (15%). La substitution d'un ligand CO par PPh₃ donne le complexe cationique $[Rh(Bpm^{Me_2})(CO)(PPh_3)]BF_4$ **36**, ce qui a permis d'améliorer la régiosélectivité avec un ratio n/iso de 2,6, avec peu de produits d'isomérisation de l'oct-1-ène. Ce système reste cependant très lent pour l'hydrogénation de l'énamine.

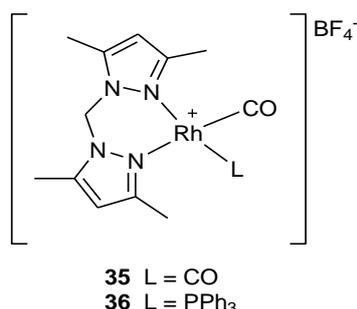


Schéma I. 16. Complexes cationiques du rhodium contenant le ligand bispyrazolylméthane

e) Ligands P-N

Les complexes cationiques $[Rh(COD)(P-N)]^+$ **37** et **38**, dans lesquels les ligands o-diphénylphosphino-[N-(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl]aniline, et son analogue 2-méthoxyéthyl,

⁴⁷ E. Teuma, M. Loy, C. Le Berre, M. Etienne, J-C. Daran, P. Kalck, *Organometallics*, **2003**, 22, 5261-5267

respectivement, sont coordonnés au rhodium par les atomes de phosphore et d'azote (Schéma I. 17), se sont révélés être de bons catalyseurs pour l'hydroformylation régiosélective du styrène en faveur de l'aldéhyde ramifié (environ 94% après 22 h à 40°C sous 100 bar CO/H₂)⁴⁸. Ils ont donc été testés en hydroaminométhylation. A plus hautes températures (de 60 à 100°C), le styrène et la morpholine ont été totalement convertis, pour obtenir une sélectivité de 85,5% en amine ramifiée. Alors qu'un mélange de 1,4-dioxane/THF a donné des résultats attrayants, un mélange 1,4-dioxane/dichlorométhane mène à une polymérisation importante et à des réactions parasites⁴⁹.

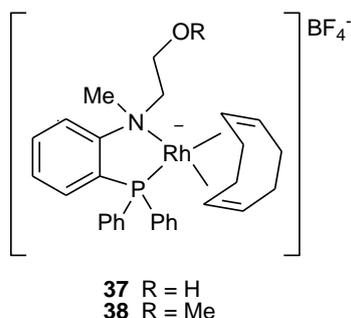


Schéma I. 17. Complexes cationiques du rhodium avec ligands phosphine-amine

f) Ligands carbènes

Les ligands carbène N-hétérocycliques (NHC) liés aux métaux de transition sont performants dans une large gamme de réactions⁵⁰. Une mise au point récente⁵¹ récapitule les différents résultats obtenus en catalyse avec des ligands NHC dans les réactions de carbonylation. Leur utilisation en hydroaminométhylation a été décrite pour la première fois par Beller *et al.*^{52,53}

Le complexe carbène du rhodium [RhCl(COD)(Imes)] **39** (Imes = 1,3-dimésitylimidazol-2-ylidène) a été synthétisé et testé avec succès en hydroaminométhylation de plusieurs alcènes aliphatiques et cycliques ou d'aryléthylènes tels que le 1-(4-méthylphényl)styrène ou le 1-(2-pyridyl)styrène avec la pipéridine comme amine (Schéma I. 18 et Schéma I. 19).

Ce catalyseur permet la plupart du temps d'obtenir de bonnes activités et chimiosélectivités dans le THF (60 bar CO/H₂ (1:5), 95-105°C, 12-16h). Les modestes régiosélectivités sont proches de celles déjà obtenues pour la réaction d'hydroformylation en présence de sels d'imidazolium⁵⁴. Le rôle principal du complexe carbène préformé proposé par les auteurs serait de pouvoir réaliser la réaction d'hydroformylation sans excès de ligand, souvent source d'une diminution de l'activité catalytique.

⁴⁸I.D. Kostas, C.G. Screttas, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 585, 1-6

⁴⁹I.D. Kostas, *J. Chem. Res. (S)*, **1999**, 630-631

⁵⁰F. Glorius, *Topics in Organometallic Chemistry: N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2007**

⁵¹A.S. Veige, *Polyhedron*, **2008**, 27, 3177-3189

⁵²A.Seayad, K. Selvakumar, M. Ahmed, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1679-1683

⁵³M. Ahmed, C. Buch, L. Routaboul, R. Jackstell, H. Klein, A. Spannenberg, M. Beller., *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 1594-1601

⁵⁴W.A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, US Patent 5663451, **1997**.

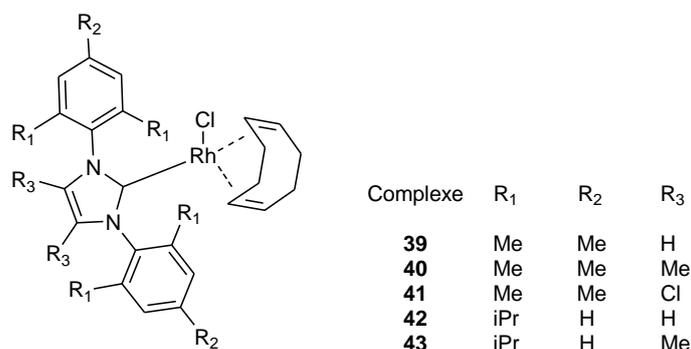


Schéma I. 18. Complexes rhodium-carbène

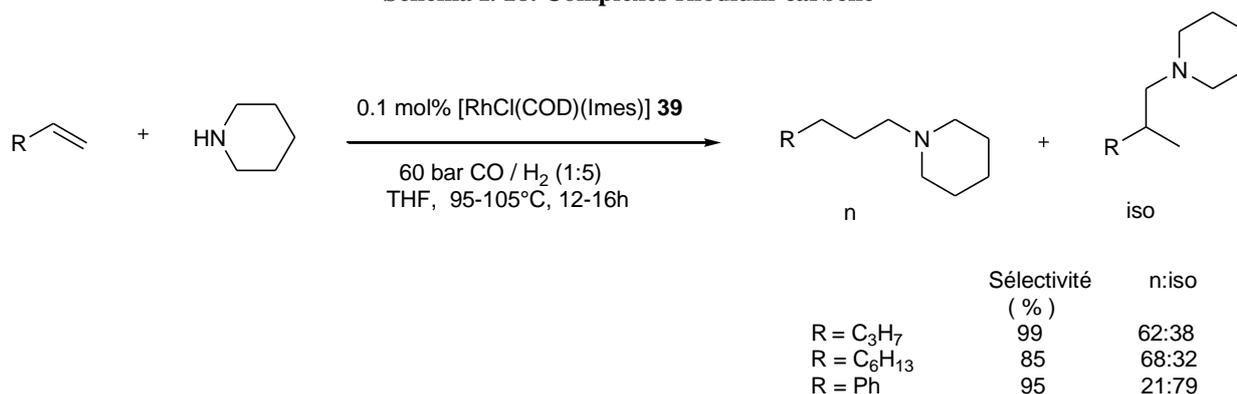


Schéma I. 19. Hydroaminomethylation avec les complexes rhodium-carbène

Les essais ont été étendus à des complexes similaires **40-43**, dans lesquels divers substituants ont été introduits sur le squelette carbène (Schéma I. 18)⁵³. L'accès aux molécules du type 3,3-diarylpropylamines qui présentent un intérêt pharmaceutique a été en particulier développé. Leur synthèse a été précédemment décrite soit par une séquence d'hydroformylation / amination réductrice^{55,31a}, soit une hydroaminométhylation^{31b,56}. A partir des 1,1-diaryléthylènes, la régiosélectivité en amines linéaires est excellente, du fait de l'encombrement stérique des deux substituants phényles. En présence de 0,1 mol% de complexe **39**, dans le toluène (60 bar CO/H₂ (1:5), 125°C, 24h), plusieurs phéniramines biologiquement actives ont pu être synthétisées (Schéma I. 20), et pour certaines d'entre elles pour la première fois en réaction *one-pot*.

⁵⁵ C. Botteghi, T. Corrias, M. Marchetti, S. Paganelli, O. Piccolo, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2002**, 6, 379-383.

⁵⁶ M. Donsbach, P. Eilbracht, C. Buss, A. Schmidt (Schwarz Pharma AG, Monheim Germany), Patent DE 100 33016.9, July 7, **2000**

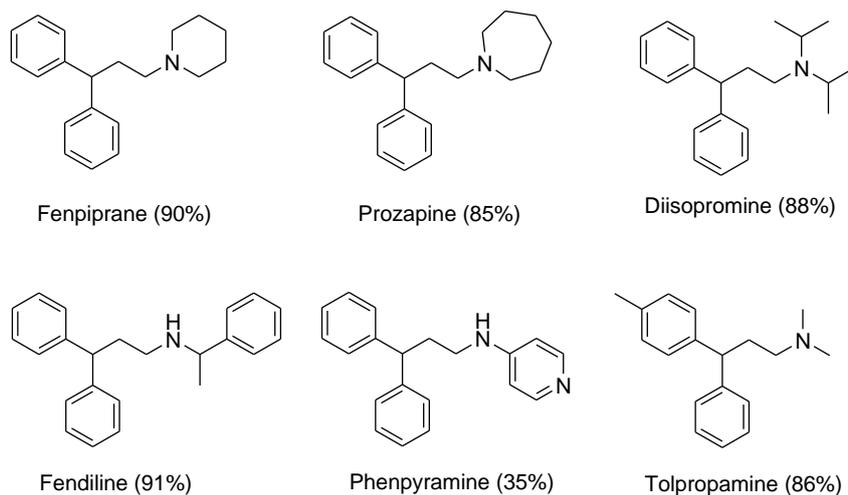


Schéma I. 20. Phéniramines (rdt) synthétisées avec le complexe rhodium-carbène 39

g) Autres complexes du rhodium

Alper et al. ont publié une étude sur l'hydroaminométhylation d'aryléthylènes⁵⁷, avec le complexe zwitterionique du rhodium $[\text{Rh}^+(\text{COD})(\eta^6\text{-PhBPh}_3)]$ précédemment décrit comme étant un catalyseur actif en hydroformylation et permettant d'obtenir de bonnes régiosélectivités. Les amines ramifiées ont été obtenues majoritairement dans tous les cas, et les meilleurs résultats (85%) sont atteints dans la réaction d'hydroaminométhylation du styrène avec l'isopropylamine dans le THF à 80°C (24h, 14 bar CO/H_2 (1:1), alcène/catalyseur = 200). Les essais ont été effectués avec l'isopropylamine et plusieurs dérivés *para*-substitués du styrène. En présence d'un substituant en position *para* sur le cycle aromatique, et quel que soit son effet électronique (donneur/attracteur), un plus faible ratio iso/n a été observé pour les amines finales. Ceci est particulièrement marqué dans le cas du groupement tert-butyle, et ce vraisemblablement pour des raisons stériques.

Les produits de bis-alkylation de l'isopropylamine, comme la N,N-bis(2-phénylpropyl)isopropylamine et ses isomères, ont été détectés lors d'une augmentation de la température à 110 °C. En explorant l'étendue de la réaction avec ce système catalytique pour le styrène et plusieurs amines, de meilleurs ratios iso/n ont été obtenus avec les amines secondaires. Les auteurs ont montré l'effet de la pression de CO/H_2 (1:1), le ratio iso/n augmentant de façon significative avec la pression. Par exemple, dans la réaction avec le styrène et l'isopropylamine, celui-ci passe de 11,5 à 14 bar à 15,3 à 70 bar.

II.1.2 - Réaction d'hydroaminométhylation catalysée par des complexes du ruthénium

Des études antérieures ont mis en évidence l'intérêt d'utiliser du ruthénium pour sa sélectivité en amine linéaire^{58,59} Récemment, Eilbracht *et al.* ont utilisé le précurseur $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ ainsi que le dioxyde de carbone,⁶⁰ peu cher et moins toxique, pour remplacer le monoxyde de

⁵⁷H. Alper, Y-S. Lin, B. El Ali, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2423-2425.

⁵⁸R.M. Laine, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3370-3372.

⁵⁹H. Schaffrath, W. Keim, *J. Mol. Cat., A: Chem.*, **1999**, 140, 107-113.

⁶⁰P. Eilbracht, V.K. Srivastava, *Catal. Commun.*, **2009**, 10, 1791-1795.

carbone dans la réaction, via la réaction inverse de déplacement du gaz à l'eau (Reverse Water Gas Shift reaction, RWGS).⁶¹ Un tel système catalytique mettant en jeu le complexe $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ et le CO_2 a été précédemment décrit dans la réaction d'hydroformylation, pour conduire aux alcools correspondants.⁶²

Dans le cas présent, l'utilisation de CO_2 requiert de commencer l'ensemble de la réaction par la formation in situ de CO par la réaction RWGS ($\text{CO}_2 + \text{H}_2 \rightarrow \text{CO} + \text{H}_2\text{O}$) catalysée au ruthénium, ce qui nécessite globalement des conditions plus dures que celles utilisées classiquement pour la réaction d'hydroaminométhylation. De façon similaire, les clusters $[\text{H}_4\text{Ru}_4(\text{CO})_{12}]$ ou $[\text{H}_3\text{Ru}_4(\text{CO})_{12}]$ peuvent être utilisés comme précurseurs.⁴³ Avec comme substrats de départ le cyclopentène et la morpholine (Schéma I. 21), la pression et la température doivent être au moins aussi élevées que 80 bar $\text{CO}_2/\text{H}_2(1:3)$ et 160°C afin d'éviter les réactions parasites comme la formylation de la morpholine et l'hydrogénation de l'alcène.

Comme le meilleur solvant examiné est le toluène, l'ajout d'un catalyseur de transfert de phase est nécessaire pour augmenter la solubilité de LiCl, le promoteur de la réaction RWGS. Les conditions optimisées ont permis d'obtenir 98% d'amine et seulement 2% de cyclopentane, en ajoutant du chlorure de benzyltriéthylammonium (BTAC) comme agent de transfert de phase, mais après un temps de réaction significatif de 5 jours, avec 2 % mol de catalyseur. D'autres alcènes ont aussi été impliqués, en réaction avec la morpholine, et vice et versa, diverses amines ont été testées en réaction avec le cyclopentène. Pour ces derniers essais, des rendements plus bas, compris entre 35% et 78% ont pu être obtenus.

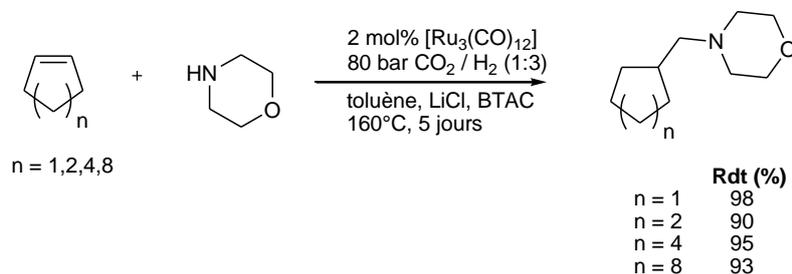


Schéma I. 21. Hydroaminométhylation d'alcènes cycliques avec $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ et CO_2

II.2. Catalyse biphasique et conditions particulières d'activation

Comme souvent décrit en catalyse homogène, le principal inconvénient demeure la difficile récupération du catalyseur à partir du brut réactionnel, afin de pouvoir recycler les complexes engagés et le coût non négligeable que cela induit.

⁶¹a) W.A. Herrmann, M. Muehlhofer in *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* 2nd Ed. (Eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann), Vol. 3, WILEY-VCH, Weinheim, 2002, pp. 1086-1091. b) P. Escaffre, A. Thorez, P. Kalck, *J. Mol. Catal.*, **1985**, 33, 87-118

⁶²a) K.I. Tominaga, *Catal. Today.*, **2006**, 115,70-72; b) K.I. Tominaga, Y. Sasaki, *J. Mol. Cat. A*, **2004**, 220, 159-165; c) K.I. Tominaga, Y. Sasaki, *Chem. Lett.*, **2004**, 33, 14-16; d) S. Jääskeläinen, M. Haukka, *Appl. Cat. A: Gen.*, 2003, 247, 95-100

Plusieurs efforts ont été entrepris pour développer des systèmes hétérogènes en immobilisant le complexe sur un support par l'intermédiaire de liaisons covalentes, ou en réalisant la réaction en milieu biphasique liquide-liquide.⁶³

Cette dernière stratégie est actuellement souvent utilisée, pour essayer d'isoler le catalyseur dans une seconde phase liquide lui permettant d'opérer dans des conditions douces et d'être séparé des produits par simple décantation et recyclé directement après la réaction. Le problème majeur dans chaque cas est d'éviter de perdre une partie du catalyseur dans la phase organique. Actuellement, pour la réaction d'hydroaminométhylation, les groupes de recherche ont essentiellement travaillé sur des systèmes biphasiques aqueux/organiques ou liquides ioniques/organiques, en ayant parfois recours à des agents spécifiques pour augmenter le transfert de masse entre les deux phases.

II.2.1 - Catalyse biphasique

a) Système biphasique aqueux/organique

Réaliser la réaction d'hydroaminométhylation en système biphasique aqueux est une approche intéressante, déjà bien connue à travers le procédé Ruhrchemie/Rhône-Poulenc développé pour l'hydroformylation du propène. Pour étendre le système à des alcènes à plus longue chaîne carbonée, il est nécessaire de surmonter les limitations de transfert de masse du substrat vers la phase aqueuse contenant le catalyseur. Plusieurs méthodes ont été proposées pour résoudre le problème, comme l'utilisation de ligands amphiphiles, de tensio-actifs, ou de co-solvants.

Une des premières études sur l'application de la catalyse biphasique à l'hydroaminométhylation d'alcènes aliphatiques a été publiée par Beller *et coll.*⁶⁴, qui ont développé une synthèse élégante d'amines primaires à partir d'alcènes à courte chaîne carbonée (C3 à C5) et d'ammoniac. Le principal problème de cette synthèse consiste à éviter les nombreuses réactions parasites qui se produisent, menant aux amines secondaires et tertiaires.

Les essais ont été réalisés avec les ligands sulfonés TPPTS⁶⁵ **44** (triphénylphosphine trisulfonée) et BINAS **46** (Schéma I. 22), avec un ratio P/Rh très élevé (P/Rh = 425, et 140, respectivement). Pour **44** et **46** de tels ratios sont utilisés pour maintenir le complexe dans la phase aqueuse et pour favoriser la formation de l'espèce active $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})\text{L}_2]$ de la réaction d'hydroformylation. Cependant, la conséquence de ce choix est que les vitesses d'hydrogénation sont diminuées. Pour contrer cette perte d'activité, les auteurs ont ajouté le précurseur d'iridium $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ connu pour être un catalyseur d'hydrogénation plus efficace, créant ainsi un système catalytique dual (dans ce cas, le ratio iridium/rhodium est de 8 :1). Des sélectivités élevées pour l'amine primaire ont été obtenues avec un ratio NH_3 :alcène de 8 :1 et en diminuant la polarité de la phase organique. Cela permet en effet une meilleure extraction de l'amine primaire hydrophobe de la phase aqueuse et

⁶³*Multiphase Homogeneous Catalysis, 2 Volumes* (Eds : B. Cornils, W.A. Herrmann I.T. Horvath, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier-Bourbigou, D. Vogt), WILEY-VCH, Weinheim, **2005**.

⁶⁴B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2372-2375.

⁶⁵O. Stelzer, S. Rossenbach, D. Hoff in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis* (Eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann), WILEY-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 100-120.

favorise la réactivité de NH_3 avec les aldéhydes, menant ainsi à la formation préférentielle des amines primaires plutôt que secondaires.

Par exemple, dans le toluène, le ratio amine primaire/secondaire est de 82:18, au lieu de 69:31 dans le MTBE. La longueur de la chaîne carbonée de l'alcène joue aussi un rôle déterminant dans la sélectivité pour l'amine primaire, puisque cela corrèle directement avec sa faible solubilité dans l'eau et à la nécessité d'augmenter le transfert de masse dans la phase organique pour éviter que le produit formé ne réagisse à nouveau.

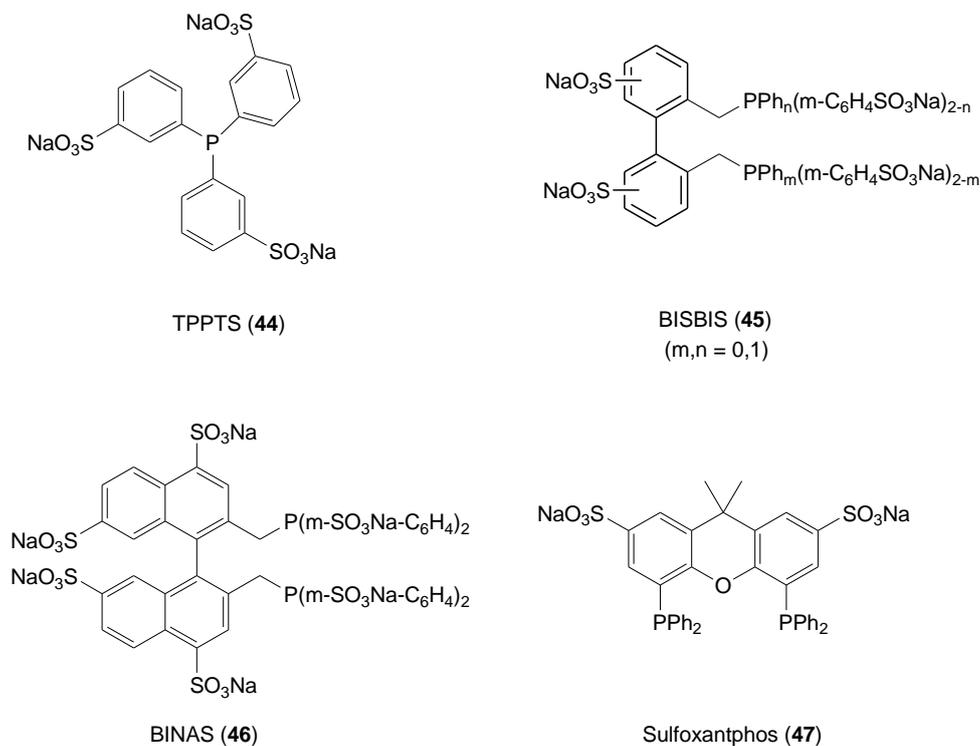


Schéma I. 22. Ligands phosphines hydrosolubles

De façon similaire, Luo et al. ont travaillé sur l'hydroaminométhylation d'alcènes aliphatiques à plus longue chaîne, en utilisant des ligands phosphines hydrosolubles, combinés au système dual rhodium/iridium^{66,67,68}.

Cette fonctionnalisation d'alcènes à longue chaîne est particulièrement intéressante, du fait de l'importance industrielle des amines tertiaires qui en résultent⁵⁹. Afin d'améliorer la mauvaise solubilité de ces alcènes dans l'eau, des essais ont été menés avec un tensio-actif cationique, le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), déjà utilisé en hydroformylation dans les mêmes conditions⁶⁹. Les ligands TPPTS **44** et la diphosphine BISBIS⁷⁰ **45** (sulfonated 2,2'-

⁶⁶Y.Y. Wang, C. Zang, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, *Arkivoc*, **2008** (xi), 165-174

⁶⁷Y.Y. Wang, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, Y.Z. Li, *Appl. Catal. A: General*, **2004**, 272, 151-155

⁶⁸Y. Wang, J. Chen, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, *Catal. Commun.*, **2006**, 7, 979-981

⁶⁹H. Chen, Y. Li, J. Chen, P. Cheng, Y. He, X. Li, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **1999**, 149, 1-6

⁷⁰a) M.S. Goedheijt, P.C. Kamer, J.N.H. Reek, P.W.N.M. van Leeuwen in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis* (Eds.: B. Cornils, W.A. Herrmann), WILEY-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 121-136. b) W.A. Herrmann, C.W. Kohlpaintner, H. Bahrmann, W. Konkol, *J. Mol. Cat.*, **1992**, 73, 191

bis(diphénylphosphinométhyl)-1,1'-biphényl), dont l'encombrement stérique favorise la formation de l'amine linéaire, ont aussi été testés (Schéma I. 22).

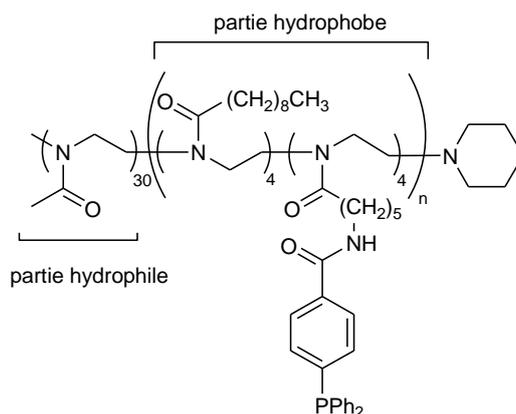
A partir du complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$, les auteurs ont formé le complexe $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$ sous pression de H_2/CO et ont effectué la réaction sans ajouter de solvant organique. Les meilleurs résultats ont été obtenus à 130 °C sous 30 bar CO/H_2 (1:1). Le dodécane, produit d'hydrogénation, et les isomères du 1-dodécène de départ sont les principaux co-produits et sont formés en quantités assez importantes. L'étude de l'influence de plusieurs paramètres, en particulier celle de la concentration en tensio-actif cationique CTAB, le ratio P/Rh et le ratio amine/alcène, ont permis d'optimiser les conditions de réaction. Pour la réaction catalysée par le rhodium, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des rapports amine/alcène de 4, et P/Rh de 30, donnant 91% de conversion et 46% de sélectivité en amines avec un ratio n/iso de 14,6. L'ajout de BISBIS **45** au complexe $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$ sous CO/H_2 conduit au complexe $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{BISBIS})]$, espèce active à 16 électrons, qui en présence de CTAB donne de meilleures régiosélectivités, telles qu'un ratio n/iso d'environ 70 quand P/Rh = 10. La combinaison des deux métaux iridium/rhodium avec les complexes $[\text{IrCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$ et $[\text{RhCl}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2]$ dans les mêmes conditions catalytiques mène à une meilleure chimiosélectivité en amines.

Afin de dépasser les limitations de transfert de masse en catalyse biphasique, Weberskirch et son équipe ont développé⁷¹ une approche attrayante via une catalyse micellaire⁷². Des macroligands amphiphiles de type triphénylphosphine fonctionalisée par des poly(2-oxazoline) **48** ont permis d'obtenir des résultats intéressants en hydroformylation de l'oct-1-ène et ont donc été testés en hydroaminométhylation du même alcène avec la diméthylamine (Schéma I. 23). L'intérêt de tels ligands amphiphiles est de produire une forte concentration en espèces actives dans la sphère hydrophobe de la micelle formée dans le milieu aqueux. Les groupements phosphine sont liés de façon covalente à la partie hydrophobe du copolymère en bloc. La première série d'essais utilisant le précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ montrent que comparativement à la réaction d'hydroformylation, une plus haute température est nécessaire pour augmenter la vitesse d'hydrogénation des énamines. Cependant, même à 150°C, température à laquelle le catalyseur est stable, des rendements modestes en amine sont obtenus (22%) avec un ratio n/iso de 7,5 et un TOF de 461 h^{-1} .

Une seconde série d'essais a été menée avec un système bimétallique à partir des précurseurs $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et $[\text{IrCl}(\text{COE})_2]_2$ (η^2 -COE = cyclooctène). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec un ratio Rh/Ir de 2:1 à 130°C, permettant d'atteindre un TOF de 600 h^{-1} , un rendement en amines de 24% avec une sélectivité de 62%, et un ratio n/iso de 11. Dans cette gamme de température, le principal problème souligné par les auteurs est une activité d'hydrogénation trop importante comparée à celle de l'hydroformylation, menant à l'hydrogénation non souhaitée de l'alcène.

⁷¹B. Gall, M. Bortenschlager, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.*, **2008**, 209, 1152-1159.

⁷²G. Oehme, in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, (Eds : B. Cornils, W.A. Herrmann), WILEY-VCH, Weinheim, **2004**, pp. 256-271.



48

Schéma I. 23. Macroligands amphiphiles de type triphénylphosphine poly(2-oxazoline) fonctionnalisées

Récemment, l'utilisation de sels d'amines primaires et secondaires a été décrite⁷³ pour l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène dans l'eau. De très hautes sélectivités, allant jusqu'à 99% ont été obtenues, principalement en amine linéaire (60 bar CO/H₂ (1:3), 130°C), à partir du précurseur [Rh(μ-Cl)(COD)]₂ et d'un large excès du ligand **44** (P/Rh = 64). L'addition d'acides organiques aussi bien qu'inorganiques pour travailler en milieu acide semble être efficace pour éviter la réaction d'aldolisation et pour promouvoir l'hydrogénation de l'intermédiaire énamine.

b) Systèmes liquides ioniques

Une autre approche permettant de réaliser la catalyse en système biphasique est l'utilisation de liquides ioniques, qui ont suscité beaucoup d'attrait ces dernières années⁷⁴. Les principaux avantages des liquides ioniques résident dans leur pression de vapeur négligeable, leur stabilité thermique, et leur compatibilité avec beaucoup de composés organiques et de catalyseurs organométalliques. Le système catalytique permet en général, après une séparation facile des produits organiques du catalyseur, de réaliser plusieurs essais sans perte d'activité, la plupart du temps grâce à un liquide ionique conçu spécifiquement pour la réaction.

L'hydroaminométhylation des alcènes à longue chaîne a été décrite par Luo *et al.*⁷⁵ dans une série de liquides ioniques de type [RMIM][OTs] **51-54** (R = n-butyl, octyl, dodécyl, cétyl, MIM = méthylimidazolium, TsO⁻ = p-CH₃C₆H₄SO₃⁻), à partir du précurseur [Rh(acac)(CO)₂] et des ligands sulfonés TPPTS et BISBIS⁷⁰. (Schéma I. 22 et Schéma I. 24). Dans le [BMIM][BF₄] **50**, trois cycles successifs révèlent une importante chute de la conversion (de 91% à 67%)

De plus, des quantités importantes de dodécane, produit d'hydrogénation de l'alcène, et de dodécènes internes, produits d'isomérisation, ainsi qu'une diminution importante de la sélectivité en

⁷³A. Behr, M. Becker, S. Reyer, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 2438-2441

⁷⁴a) H. Olivier-Bourbigou in *Multiphase Homogeneous Catalysis* (Eds.: B.Cornils, W.A. Herrmann, I.T. Horvath, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier-Bourbigou, D. Vogt), Wiley-VCH, **2005**, vol.2, pp. 405-603. b) T.Welton, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2459-2477. c) M. Haumann, A. Riisager, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1474-1497 d) H. Olivier-Bourbigou, L. Magna, D. Morvan, *Appl. Catal. A: Gen.***2010**, 373, 1-56

⁷⁵Y.Y. Wang, M.M.Luo, Q. Lin, H. Chen, X.J. Li, *Green Chem.*, **2006**, 8, 545-548

amine (de 79% à 47%) ont été observées. Progressivement, une moins bonne régiosélectivité pour l'amine linéaire est notée, le rapport n/iso passant de 15,2 à 4,4.

Les auteurs ont montré que des résultats satisfaisants pouvaient être obtenus si le contre-anion du liquide ionique est TsO⁻ dont la structure est très proche des groupements aryl-sulfonés portés par l'atome de phosphore du ligand. En effet, la conversion et la chimiosélectivité restent quasiment inchangées (jusqu'à 90% de conversion, et la sélectivité pour l'amine variant de 78% à 64%) au cours des cinq recyclages effectués.

Cependant, le ratio n/iso diminue de 36 à 6,4 et les auteurs ont suggéré que ce résultat était dû à une oxydation partielle du ligand. Il a été observé que la présence d'une chaîne alkyle en C12 (**53**) sur le cation méthylimidazolium permet d'obtenir un milieu liquide ionique compatible avec le substrat dodécène, puisque la sélectivité obtenue pour les amines est de 86,4%. De bons résultats ont aussi été obtenus avec des cations porteurs de chaîne en C4, C8, et C16 (**51,52,54**). Quand les ligands hydrophobes (sans groupements sulfonés) TPP et BISBI sont utilisés, une perte de catalyseur a été observée et les essais de recyclage n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

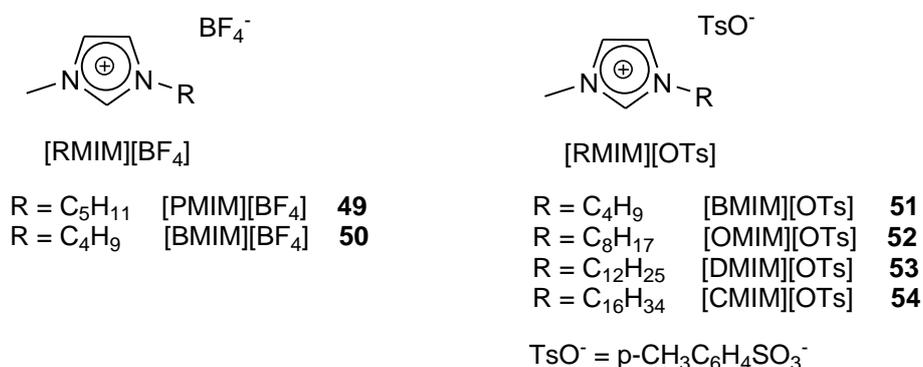


Schéma I. 24. Liquides ioniques contenant des cations 1-alkyl-3-méthylimidazolium

Suite à ces résultats prometteurs quant à l'utilisation de liquides ioniques, Vogt *et al.* ont examiné en détail le système catalytique mettant en jeu des complexes du rhodium en catalyse biphasique⁷⁶, afin d'en savoir un peu plus sur la distribution des produits durant la réaction et pour essayer d'améliorer la régiosélectivité. A partir du précurseur cationique [Rh(COD)₂][BF₄] et du ligand Sulfoxantphos **47** (Schéma I. 22), dont l'activité en hydroformylation dans les liquides ioniques a été décrite précédemment par van Leeuwen *et al.*⁷⁷, de hautes chimio- et régiosélectivités pour les amines linéaires ont pu être obtenues avec un ratio P/Rh = 9.

En utilisant le [PMIM][BF₄] **49**, en absence de tout autre solvant organique, il est possible de convertir les alcènes terminaux allant de C6 à C12 en amines correspondantes en C7 à C13 avec la pipéridine (36 bar CO/H₂ (1:2), 125°C, une nuit) (Schéma I. 25). Le protocole des essais catalytiques a été optimisé, afin de réduire l'oxydation du ligand durant le recyclage et pour maintenir à la fois une bonne activité et de bonnes régio- et chimiosélectivités en amines.

⁷⁶ B. Hamers, P.S. Bäuerlein, C. Müller, D. Vogt, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 332-342

⁷⁷ S.M. Silva, R.P.J. Bronger, Z. Freixa, J. Dupont, P.W.N.M. van Leeuwen, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 1294-1296

Une alternative possible est l'ajout des substrats de départ ou d'autres substrats au milieu réactionnel sans séparation des produits du cycle précédent. Avec ce principe, durant cinq cycles d'hydroaminométhylation à presque totale conversion de l'alcène terminal, l'analyse du milieu réactionnel a montré la présence d'environ 8% d'alcènes isomérisés et une sélectivité en amines atteignant 97% avec un ratio n /iso variant de 18 à 44.

Une autre solution pour optimiser le recyclage du catalyseur est de séparer la phase organique contenant les produits, en gardant la phase liquide ionique contenant le catalyseur dans le réacteur pour y ajouter directement les nouveaux substrats. Une très faible perte de rhodium de 0,09% a été détectée par analyses ICP. Une diminution de la température de 125°C à 110°C et du temps de réaction ont permis d'obtenir des ratios n/iso allant jusqu'à 78, grâce au ligand Sulphoxantphos **47**. Cependant, de larges quantités d'énamine demeurent non hydrogénées. La combinaison des deux précurseurs [Rh(acac)(CO)₂] et [Rh(COD)₂]BF₄ introduits en quantités stœchiométriques avec un excès de ligand **47** (ligand/rhodium = 4) permet d'obtenir une meilleure vitesse de réaction et les mêmes résultats décrits précédemment sont maintenus.

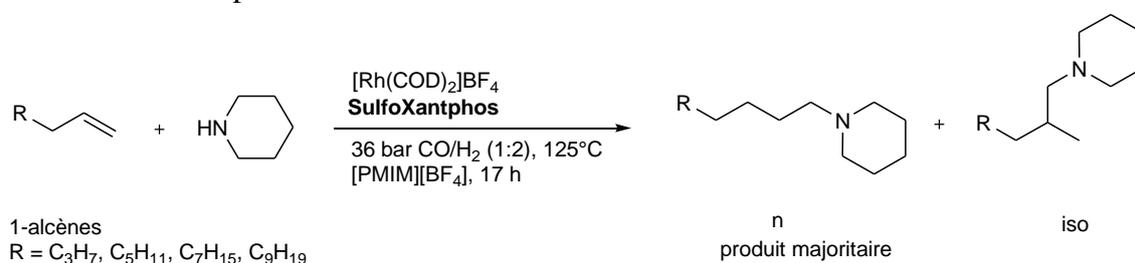


Schéma I. 25. Hydroaminométhylation de n-alcènes en milieu liquide ionique

II.2.2 - Catalyse en conditions particulières d'activation

Pour des raisons pratiques, économiques et environnementales, plusieurs auteurs ont introduit de nouveaux protocoles afin d'augmenter les vitesses de réaction ou/et les sélectivités. Notamment, nous détaillons ici plusieurs études relatives à l'utilisation des micro-ondes, des solvant thermomorphes, ou des milieux supercritiques comme le CO₂ ou l'ammoniac.

a) Réactions assistées par micro-ondes

Depuis plusieurs années, en synthèse organique, l'utilisation des micro-ondes a été développée afin d'assister les transformations chimiques grâce à un apport d'énergie local et rapide. Le milieu doit pour cela être suffisamment polaire afin que le champ électrique et la relaxation diélectrique puissent induire un effet thermique rapide, résultant en une conversion rapide et une bonne sélectivité⁷⁸. De nombreuses études ont ainsi été menées, non seulement pour les réactions de couplage catalysées par les métaux, mais aussi pour les réactions de carbonylation promues par les micro-ondes⁷⁹. Notamment, les réactions domino d'hydroformylation-cyclisation fournissant un

⁷⁸ K. Olofsson, P. Nilsson, M. Larhed, in *Microwaves in Organic Synthesis, Second Edition*, (Ed : A. Loupy), Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, pp. 685-725

⁷⁹ J. Wannberg, M. Larhed, in *Modern Carbonylation Methods* (Ed.: L. Kollar), Wiley-VCH, **2008**, pp. 93-112

accès à la synthèse d'amines cycliques d'intérêt pharmaceutique ont très récemment fait l'objet d'une mise au point⁸⁰.

Une méthode originale pour l'hydroaminométhylation des alcènes assistée par micro-ondes a été développée par Taddei *et al.*⁸¹ Par transposition des conditions opératoires déjà établies pour la réaction d'hydroformylation⁸², les auteurs ont concentré leurs efforts sur la synthèse d'α-aminoacides naturels ou non. Le système catalytique est fondé sur l'addition directe d'un ligand encombré, comme les ligands Xantphos ou Biphephos, au complexe $[RhH(CO)(PPh_3)_3]$. A basse pression, dans un four micro-onde monomode (5-30 min, 110°C, éthanol), plusieurs α-aminoacides benzylés **56** ont pu être obtenus avec des rendements de l'ordre de 90%, à partir de l'allylglycine **55** et d'amines secondaires (Schéma I. 26). Un point à souligner est l'excellente régiosélectivité de la réaction, puisqu'aucune formation d'isomères ramifiés n'a été observée. Une irradiation supplémentaire en présence de $Pd(OH)_2/C$ à une pression de H_2 de 6-7 bar permet ensuite d'éliminer le groupement protecteur benzyle et d'obtenir les α-aminoacides déprotégés finaux.

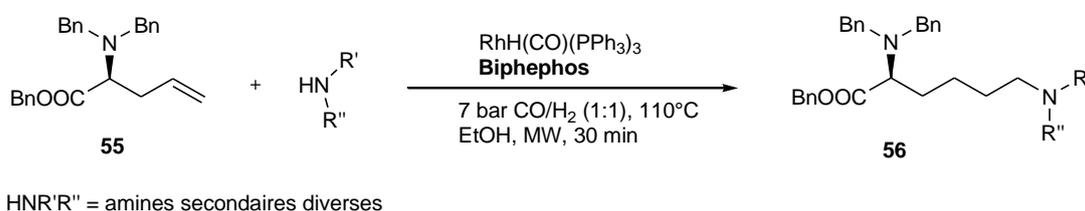


Schéma I. 26. Synthèse d'α-aminoacides benzylés par hydroaminométhylation assistée aux micro-ondes

b) Hydroaminométhylation dans des solvants thermomorphes

Behr *et al.* ont proposé une autre stratégie⁸³ pour surmonter le problème des limitations par transfert de masse. Comme il avait déjà été démontré pour la réaction d'hydroformylation d'alcènes lourds pour séparer efficacement le catalyseur de rhodium, un système à trois solvants à été développé. En effet, à haute température, la réaction s'effectue dans une seule phase, et après refroidissement, une séparation en deux phases permet de séparer le catalyseur des produits de la réaction. Dans un tel système, la combinaison d'un solvant polaire et d'un solvant non-polaire immiscibles est requise pour obtenir ce comportement particulier en fonction de la température. Le carbonate de propylène (PC) et un alcane (dodécane ou n-hexane) ont ainsi été choisis et testés en combinaison avec plusieurs N-alkylpyrrolidones, le 1,4-dioxane ou des lactates d'alkyle pour l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la morpholine. Les essais catalytiques ont été réalisés à 125°C, ($CO:H_2$, 8:39 bar), avec le précurseur $[RhCl(COD)]_2$ et sans ajout de ligand. Les meilleurs résultats en termes de conversion et de sélectivité en amine (97 et 96%, respectivement) ont été obtenus avec un TOF de $485\ h^{-1}$ après 2 heures de réaction avec un système de solvants PC/n-hexane/1,4-dioxane (1:0.55:1.3). Cependant, la régiosélectivité reste faible (n : iso = 1,4 : 1), comme

⁸⁰ E. Airiau, C. Chemin, N. Girard, G. Lonzi, A. Mann, E. Petricci, J. Salvadori, M. Taddei, *Synthesis*, **2010**, 17, 2901-2914

⁸¹ E. Petricci, A. Mann, J. Salvadori, M. Taddei, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 8501-8504

⁸² M. Taddei, E. Petricci, A. Mann, A. Schoenfelder, A. Rota, *Organic Lett.*, **2006**, 8, 3725-3727

⁸³ a) A. Behr, R. Roll, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2005**, 239, 180-184. b) A. Behr, B. Turkovski, R. Roll, R. Schoebel, G. Henze, in *Topics in Organometallic Chemistry*, (Eds :W. Leitner and M. Hölscher), **2008**, 23, 19-52

on peut s'y attendre en l'absence de ligands. Une perte de rhodium de 0.7% massique a été détectée. De meilleurs ratios n : iso (jusqu'à 3) ont été obtenus avec le système PC/dodécane/N-alkylpyrrolidones, mais la perte en rhodium reste importante. Un inconvénient majeur est que la morpholine réagit avec le solvant polaire, menant à des co-produits indésirables en quantités importantes. Par contre, les auteurs ont souligné que la morpholine augmente le rôle de solubilisation du solvant semi-polaire, et les amines produites devraient avoir la même influence.

II.2.3 - Hydroaminométhylation en conditions supercritiques

Ces dernières années, une alternative à l'utilisation de solvants classiques a été développée grâce à l'utilisation de fluides supercritiques.^{84,85}

a) *scCO*₂

L'hydroaminométhylation de l'éthyl-méthallylamine en milieu CO₂ supercritique (*scCO*₂) a été réalisée par Eilbracht *et coll.*⁸⁶ L'hydroformylation et la cyclisation réductrice d'allylamine N-substituées ont été étudiées précédemment⁸⁷, et selon les conditions de réaction, soit la formation de lactames soit celle de l'amine cyclique a été observée.

Avec les solvants classiques, le produit majoritaire obtenu est le lactame (Schéma I. 27). L'intérêt de changer de milieu réactionnel est de pouvoir induire de meilleures chimiosélectivités pour l'amine cyclique. Le *scCO*₂ a été utilisé non seulement comme solvant permettant de solubiliser de plus grandes quantités de gaz, mais aussi comme groupement protecteur de la fonction amine du substrat pour éviter la formation du lactame.

Cette formation résulte a priori de l'attaque nucléophile de l'atome d'azote sur le groupement carbonyle de l'intermédiaire acyl-rhodium **57**. Cette réaction mène à l'amide cyclique **58** et permet de régénérer l'espèce rhodium-hydrure. A partir de la même espèce **57**, l'activation de H₂ est aussi possible. L'élimination réductrice permet de libérer l'aldéhyde **59**, qui réagit avec l'amine secondaire pour donner l'amine cyclique **60** en suivant la séquence condensation/hydrogénation (Schéma I. 27). La plus haute concentration en H₂ favorise la réaction d'addition oxydante et la formation de l'amine cyclique. Des études RMN sous pression ont permis de mettre en évidence l'interaction du CO₂ avec le groupement N-H du substrat de départ menant à sa protection, grâce à la formation réversible d'acides carbamiques ou de carbamates d'ammonium.

⁸⁴ A.M. Scurto in *Multiphase Homogeneous Catalysis*, (Eds B. Cornils, W.A. Herrmann, I.T. Horvath, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier-Bourbigou, D. Vogt) Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 607-629

⁸⁵ W. Leitner in *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Eds: J. G. de Vries and C. J. Elsevier), WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, vol. 3, pp. 1361-1375.

⁸⁶ K. Wittmann, W. Wisniewski, R. Mynott, W. Leitner, C.L. Kranemann, T. Rische, P. Eilbracht, S. Kluwer, J. M. Ernsting, C.J. Elsevier, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4584-4589.

⁸⁷ a) Z. Zhang, I.J. Ojima, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *454*, 281- 289. b) R. Gomes da Rosa, J.D. Ribeiro de Campos, R. Buffon, *J. Mol. Catal.*, **1999**, *137*, 297-301. c) M.E. Krafft, L.J. Wilson, K.D. Onan, *Organometallics* **1988**, *7*, 2528-2534. d) J.-Q. Zhou, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3328-3331. e) I. Ojima, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4422-4425.

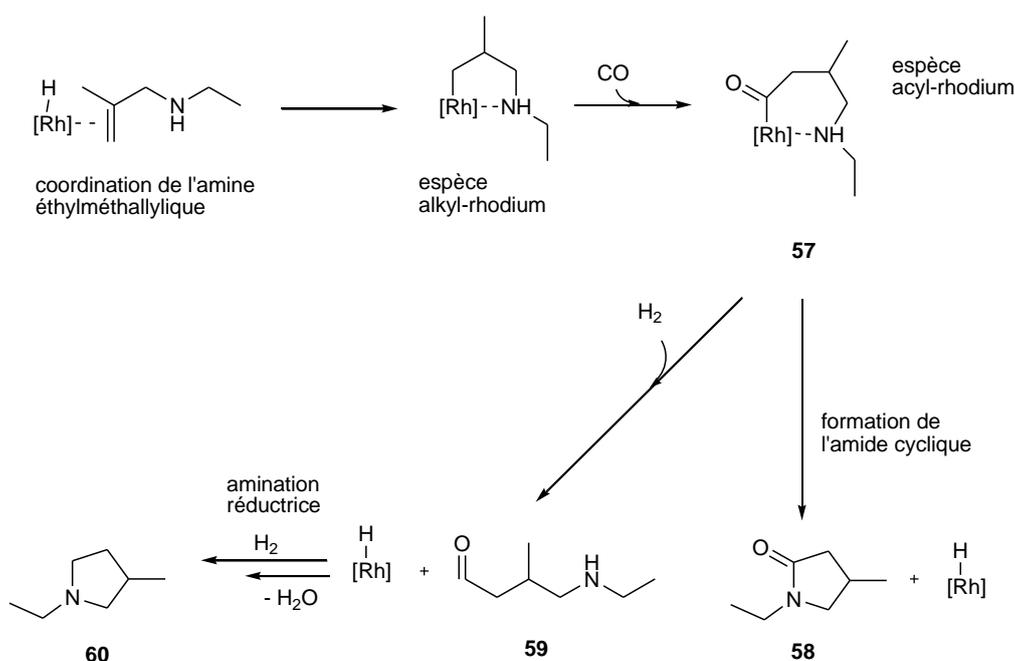


Schéma I. 27. Hydroaminomethylation d'amine éthylméthallylique. Formation d'amine et d'amide cycliques

Les essais ont été réalisés avec le précurseur $[\text{Rh}(\text{hfacac})(\text{COD})]$ (hfacac = hexafluoroacétylacétonate) et le ligand perfluoré $\text{P}\{(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{CH}_2)_2-(\text{CF}_2)_5-\text{CF}_3\}_3$ qui induit une bonne solubilité dans la phase scCO_2 . Sous une pression partielle de 40 bar de CO/H_2 (1:1) (60°C, 3:1 P/Rh ratio), le produit principal reste le lactame, avec une sélectivité relative pyrrolidine/lactame de 37:58 %. L'augmentation de la pression partielle d'hydrogène permet d'améliorer la sélectivité en pyrrolidine (64:18% pour CO/H_2 1:2), mais un co-produit se forme cependant, résultant de la condensation/hydrogénation de deux molécules de 4-amino-pentanal. L'augmentation de la température supprime pratiquement la formation du lactame, mais la réaction intermoléculaire est alors favorisée par rapport à l'intramoléculaire (à 80°C, inter/intra ratio 52:40 %).

b) scNH_3

L'utilisation directe de NH_3 est attrayante pour la production d'amines primaires. Son utilisation dans les systèmes aqueux a été précédemment décrite. Beller et son équipe ont également exploré la réactivité de NH_3 en conditions supercritiques⁸⁸. Une étude préliminaire a permis de déterminer les paramètres thermodynamiques de mélanges complexes contenant l'alcène, les gaz CO et H_2 , scNH_3 , un co-solvant et les produits de réaction attendus afin de se placer dans les conditions supercritiques de température et de pression. D'après cette étude, la gamme de températures est 120 -172°C, et il est nécessaire d'avoir une pression de 200-250 bars. La présence d'eau comme co-produit de réaction rajoute des contraintes, et notamment de pression, puisque des pressions de 254-274 bars doivent être maintenues.

De plus, des essais catalytiques ont été effectués avec l'oct-1-ène et un système bimétallique rhodium/iridium. A 210 bars et 140°C, avec un ratio oct-1-ène/ $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2/[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] =$

⁸⁸A. Martin, M. Kant, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *J. Supercrit. Fluids*, **2007**,42, 325–329

1000:5:1 et 100 équivalents d'acide acétique, 80% de l'alcène ont été convertis en 16 h, avec des sélectivités de 60% pour l'amine primaire RNH₂ (R = chaîne alkyle en C9), 16 % pour l'amine secondaire R₂NH et 4% d'octane, produit d'hydrogénation.⁸⁹, représentant les meilleurs rendements et sélectivités obtenus à partir de l'oct-1-ène et de l'ammoniac. Les auteurs montrent clairement que l'aldéhyde produit réagit avec NH₃ pour conduire à l'imine correspondante C₈H₁₈CH=NH qui est ensuite hydrogénée en amine C₉H₂₀NH₂. Cette dernière, plus nucléophile que NH₃, réagit plus vite avec l'imine pour produire une deuxième imine C₈H₁₈CH=NCH₂C₈H₁₈ avec perte d'une molécule de NH₃, menant ensuite par hydrogénation à l'amine secondaire correspondante.

II.3. Approche de la réaction d'hydroaminométhylation asymétrique

Même si quelques exemples décrits précédemment ont mis en jeu des molécules présentant des centres chiraux en tant que réactifs, il n'y a que très peu de publications abordant la création d'un centre asymétrique lors de la réaction d'hydroaminométhylation. En particulier, aucun exemple n'a été décrit pour une version asymétrique de la réaction avec une induction asymétrique apportée par le système métal-ligand utilisé.

Un exemple de stéréocontrôle lors de la réaction a été décrit par *Breit et al.*⁹⁰, à partir d'un substrat de type alcool méthallylique acyclique **61**. Cet alcène est porteur d'un groupement directeur o-DPPB (ortho-diphénylphosphanylbenzoate) pouvant se coordonner au complexe du rhodium, permettant de former préférentiellement un diastéréoisomère **62** (Schéma I. 28). Le résultat est lié à une induction apportée par le substrat lui-même, puisqu'aucun ligand chiral n'est utilisé dans la réaction.

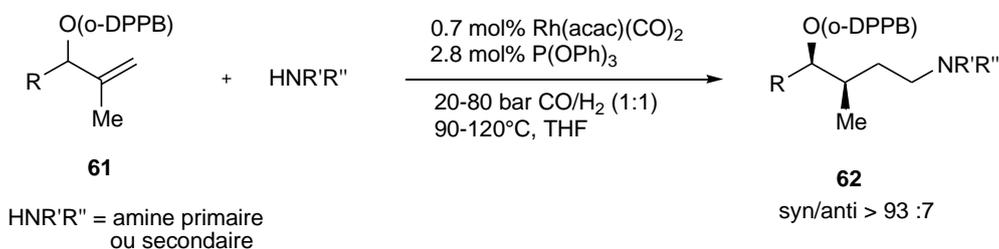


Schéma I. 28. Hydroaminométhylation stéréosélective d'alcools méthallyliques acycliques

Récemment, Clarke et coll. ont décrit l'hydroformylation régio- et énantiosélective des dialkylacrylamides⁹¹. Ils ont en particulier développé la réaction tandem hydroformylation-formation de l'imine à partir de la réaction de la (S)-2-méthoxypropylamine avec l'aldéhyde issu de l'hydroformylation du N,N-diméthylacrylamide **63**. Les excès énantiomériques obtenus sont de l'ordre de 40%.

⁸⁹H. Klein, R. Jackstell, M. Kant, A. Martin, M. Beller, *Chem. Eng. Technol.*, **2007**, *30*, 721–725

⁹⁰ a) B. Breit, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5163-5166. b) B. Breit, *Acc.Chem.Res.*, **2003**, *36*, 264-275

⁹¹ G.M. Noonan, D. Newton, C.J. Cobley, A. Suarez, A. Pizzano, M.L. Clarke, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1047-1054.

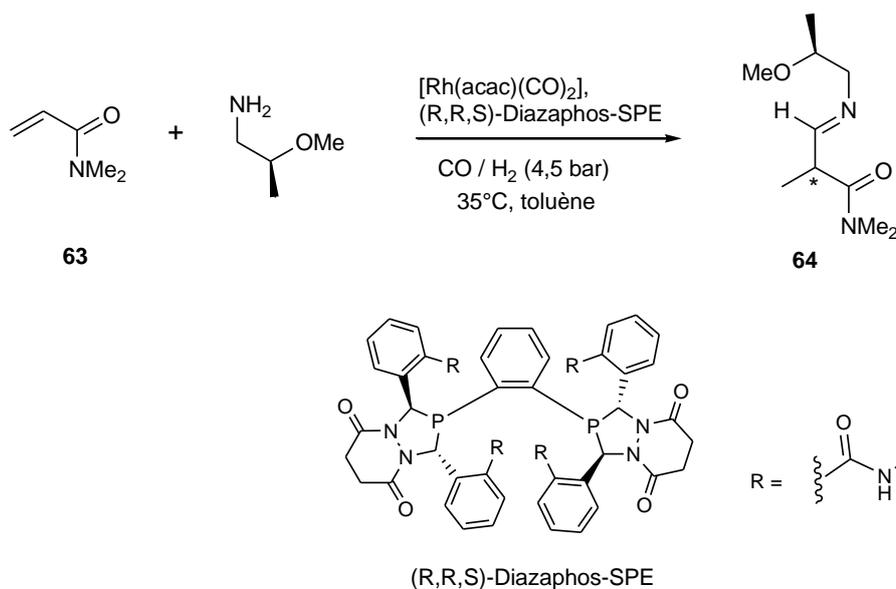


Schéma I. 29. Réaction tandem hydroformylation-formation de l'imine à partir du diméthylacrylamide

Des essais préliminaires sur l'hydrogénation de l'imine formée énantio-enrichie **64** ont révélé une racémisation dans les conditions d'hydrogénation, probablement due au fait de l'isomérisation imine-énamine. Ils soulignent en particulier l'intérêt potentiel de travailler sur la réaction domino hydroformylation-formation de l'énamine pour s'affranchir de cette isomérisation, et l'enjeu de concevoir un système catalytique pour l'hydroaminométhylation asymétrique sans racémisation des produits. Les auteurs mentionnent des travaux en cours non publiés au sein de leur groupe de recherche sur la réaction séquentielle hydroformylation-formation d'une énamine suivie de l'hydrogénation.

Ces derniers travaux publiés en 2010 ont confirmé l'intérêt grandissant des groupes de recherche pour le développement d'une version asymétrique de l'hydroaminométhylation, et ont confirmé la pertinence de la stratégie d'étude que nous avons adoptée au cours de la thèse. Nous avons développé une approche permettant de rationaliser la création des centres asymétriques en fonction du type de substrat utilisé, que nous présentons dans le paragraphe suivant et qui constitue le cœur de notre travail.

III. Stratégie d'étude

La synthèse de molécules chirales par catalyse asymétrique^{92,93} à l'aide de complexes des métaux de transition suscite un grand intérêt, puisqu'elle conduit à la production de molécules à haute valeur ajoutée.

Dans le cadre d'un projet industriel permettant de proposer des outils catalytiques performants pour synthétiser des amines, et plus particulièrement des amines chirales, du fait de leur intérêt en chimie fine comme molécules cibles ou synthons, nous nous sommes donc naturellement orientés vers le développement d'un système qui permettrait de réaliser l'hydroaminométhylation d'alcènes de façon énantiosélective. Nous avons pour cela travaillé à partir de molécules modèles, afin de développer un outil catalytique adaptable, prenant en compte chaque composante de la réaction.

III.1. Choix des substrats de départ

L'étude de la version asymétrique de la réaction d'hydroaminométhylation passe par un choix judicieux de l'alcène et de l'amine de départ.

III.1.1 - Utilisation d'alcènes de type $R-CH=CH_2$

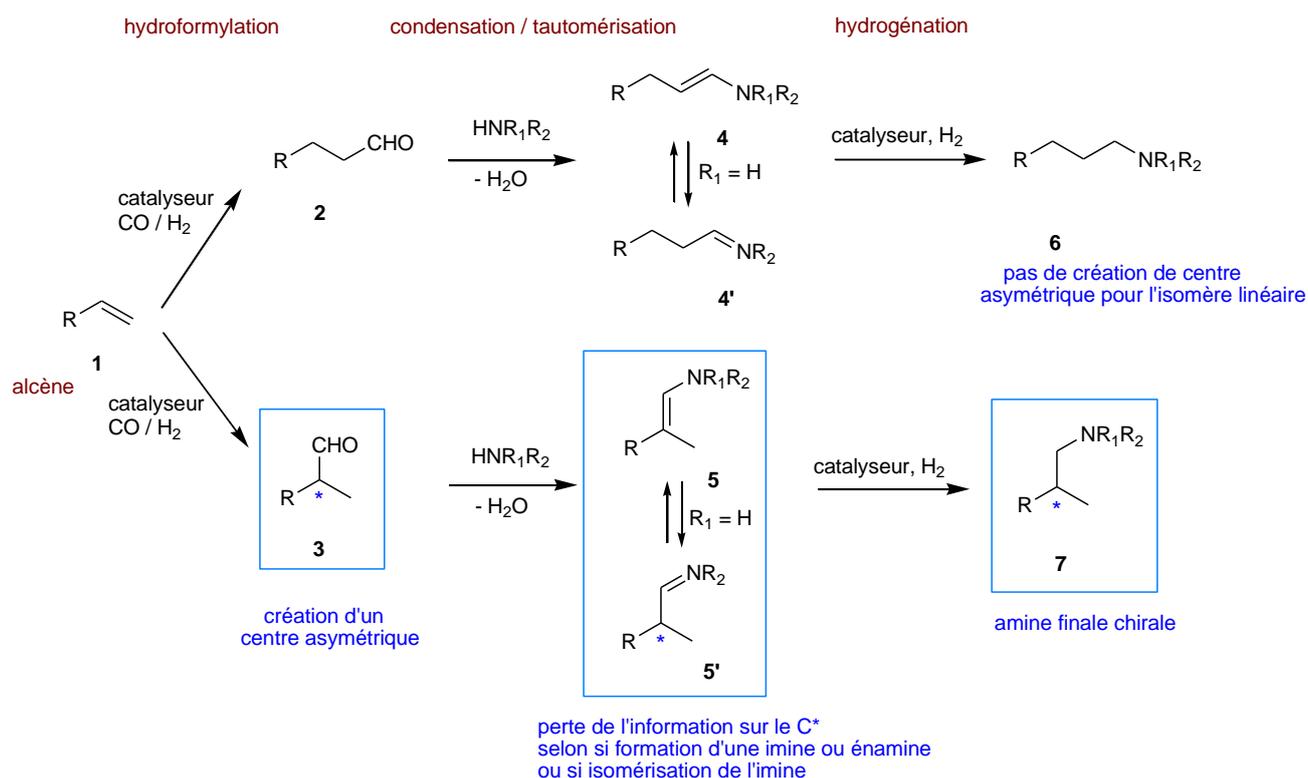
L'analyse du schéma réactionnel général (Schéma I. 30) permet d'identifier les points clés liés au choix des alcènes de départ. D'après le schéma ci-dessous, nous observons qu'aucun centre asymétrique ne peut être créé pour l'isomère linéaire (aldéhyde ou amine) formé à partir d'un alcène terminal $R-CH=CH_2$ (**1**). Par contre, pour l'isomère ramifié **3**, un centre asymétrique est créé lors de l'étape d'hydroformylation. Dans ce cas, si l'amine utilisée est une amine secondaire, l'« information chirale » est perdue lors de la formation de l'énamine **5**. La formation d'un centre asymétrique pour obtenir une amine finale chirale dépend donc uniquement de l'étape d'hydrogénation.

Si l'amine utilisée est une amine primaire, l'« information chirale » est a priori conservée dans l'imine formée **5'**, et non modifiée lors de l'hydrogénation de la liaison $C=N$. La formation du centre asymétrique dépendrait donc de l'étape d'hydroformylation. Le doute réside cependant dans le fait que l'imine **5'** peut s'isomériser en énamine **5**, selon leur stabilité respective, et dans ce cas, nous retrouverions le cas de figure précédent.

Une première stratégie a donc consisté à choisir un alcène de type $R-CH=CH_2$, qui permette de former une amine chirale par hydrogénation de l'intermédiaire énamine ramifiée. Afin de s'affranchir de ce problème d'isomérisation imine-énamine, nous avons choisi d'utiliser dans la plupart des cas une amine secondaire, menant à l'énamine de façon exclusive.

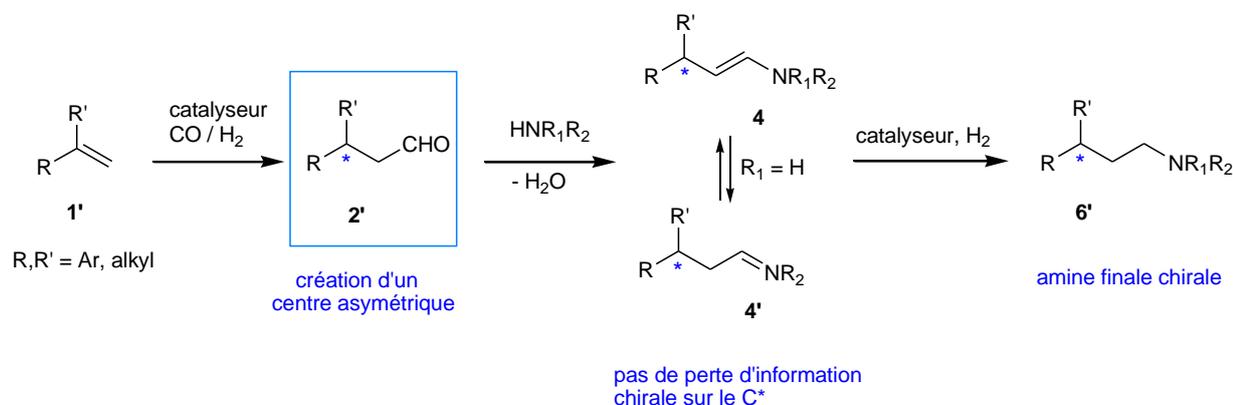
⁹² H. B. Kagan, **1982**, Asymmetric Synthesis using Organometallic Catalysis dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Volume 8, Chapitre 53, pp 466-477, G. Wilkinson, F. G. Stone, E. W. Abel (Editeurs), Pergamon Press.

⁹³ *Catalytic Asymmetric Synthesis, Second Edition*, I. Ojima (Editeur), **2000**, Wiley-VCH, Weinheim.

Schéma I. 30. Hydroaminométhylation des alcènes de type R-CH=CH_2

III.1.2 - Utilisation d'alcènes de type vinyldéniques $\text{RR}'\text{C=CH}_2$

Une autre stratégie consiste à choisir un alcène de départ pour lequel le centre asymétrique est créé lors de l'étape d'hydroformylation, et n'est pas modifié lors des deux autres étapes de la réaction. Cela est par exemple possible pour les alcènes de type vinyldéniques **1'**. En effet, quelle que soit la nature des substituants R et R' (dialkyle, diaryle, arylalkyle), l'aldéhyde linéaire est en général produit presque exclusivement⁹⁴. Si R et R' sont différents, l'aldéhyde linéaire **2'** formé est chiral et l'amine correspondante **6'** peut-être a priori obtenue sans perte de cette information chirale, que l'intermédiaire insaturé soit une énamine **4** ou une imine **4'** (Schéma I. 31).

Schéma I. 31. Hydroaminométhylation d'alcènes de type $\text{RR}'\text{C=CH}_2$ (seul l'aldéhyde linéaire est représenté pour plus de clarté)

⁹⁴ a) R.Lazzaroni, R. Settambolo, G. Uccello-Barretta, A. Caiazzo, S. Scamuzzi, J.Mol.Cat. A.:Chemical, **1999**, 143, 123. B) C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli, J.Org.Chem., **1995**, 60, 6612.

III.2. Choix du système catalytique

Comme décrit précédemment, l'hydroaminométhylation est une réaction tandem qui se déroule via deux réactions catalytiques successives, l'hydroformylation de l'alcène et l'hydrogénation des énamines ou imines intermédiaires formées. Deux stratégies peuvent donc être envisagées, la catalyse auto-tandem et la catalyse orthogonale, selon la nature des précurseurs métalliques impliqués dans la catalyse (Schéma I. 32).

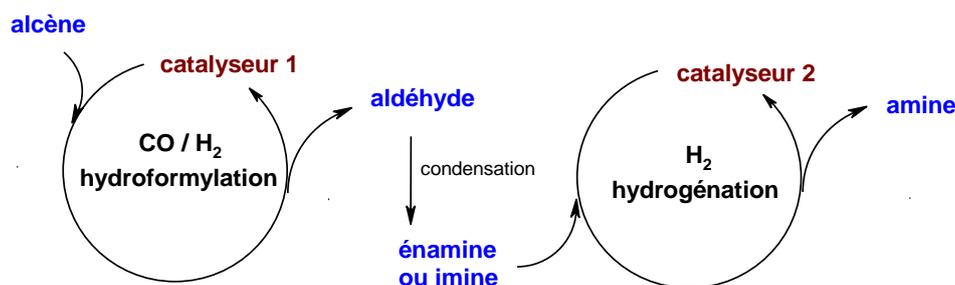


Schéma I. 32. Catalyse auto-tandem ou orthogonale

III.2.1 - Catalyse auto-tandem

Dans ce cas, un seul précurseur métallique est impliqué dès le départ de la réaction et doit permettre de réaliser les deux étapes catalytiques. Les espèces actives impliquées dans les cycles catalytiques peuvent s'avérer différentes, mais sont formées à partir d'un même complexe précurseur dans les conditions de la réaction. Le métal de choix est alors le rhodium, connu pour son activité à la fois en hydroformylation et en hydrogénation, et qui est de loin le plus utilisé pour la réaction, comme le montre l'étude bibliographique présentée précédemment dans ce chapitre.

La catalyse par des complexes du rhodium constitue l'approche principale de nos études catalytiques (chapitres 2 et 3) et de l'étude de réactivité des complexes mis en jeu lors de la réaction (chapitre 4).

III.2.2 - Catalyse orthogonale

Deux précurseurs différents sont utilisés pour réaliser chacun une étape catalytique différente. La difficulté est de pouvoir choisir deux complexes qui ne vont pas interférer. Dans le cas de l'hydroaminométhylation, l'utilisation d'un deuxième métal est souvent proposée pour favoriser l'étape d'hydrogénation. Dans l'étude bibliographique analysée précédemment, quelques cas de catalyse rhodium/iridium ont été décrits.

Le choix d'un système monométallique ou bimétallique s'effectue en fonction des limitations rencontrées lors de la réaction, et les deux approches seront abordées dans cette thèse, spécifiquement dans le chapitre 3.

Dans le cadre industriel de l'étude, le choix des molécules de travail a été effectué en vue des applications potentielles de l'outil catalytique développé. Une première phase exploratoire de la réaction a permis d'identifier les systèmes métal-ligand les plus performants pour la réaction d'hydroaminométhylation. Deux approches ont ensuite été envisagées, tout d'abord en choisissant des alcènes permettant de créer le centre asymétrique lors de l'étape d'hydroformylation (chapitre 2), et ensuite à partir d'un alcène permettant de créer le centre asymétrique lors de l'étape d'hydrogénation (chapitre 3). La suite de la thèse s'organisera donc en suivant ce fil directeur, et le choix du système catalytique sera adapté au cas par cas. La dernière partie consistera en une approche mécanistique, avec l'étude de la réactivité des complexes mis en jeu lors de la réaction (chapitre 4).

Chapitre 2

Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydroformylation



Chapitre 2 :

Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydroformylation

I. Objectif de l'étude

L'un des premiers objectifs est d'identifier des systèmes métal-ligand performants pour la réaction tandem. Une première phase a donc consisté à identifier des ligands potentiels et à tester leur efficacité sur un substrat modèle, l'oct-1-ène.

Suivant la démarche présentée dans le chapitre 1, nous détaillerons ensuite l'étude de l'hydroaminométhylation de deux alcènes permettant de créer le centre asymétrique de l'amine finale lors de l'étape d'hydroformylation (Schéma II. 1).

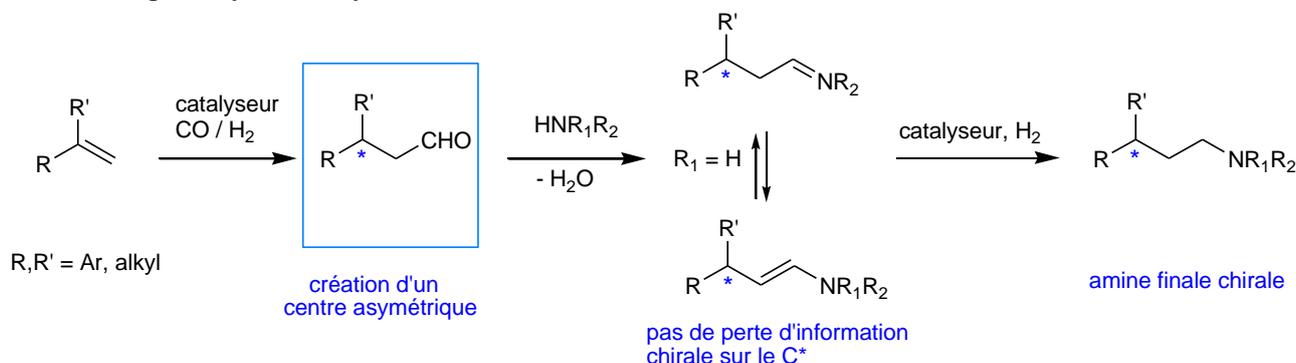


Schéma II. 1. Hydroaminométhylation d'alcènes de type $RR'C=CH_2$ ($R,R'=Ar, Aryl$).

Nous avons choisi de travailler avec l' α -méthylstyrène **65** et la 2-isopropénylaniline **66** (Schéma II. 2). L' α -méthylstyrène permet de réaliser la réaction en version intermoléculaire et la 2-isopropénylaniline en version intramoléculaire.

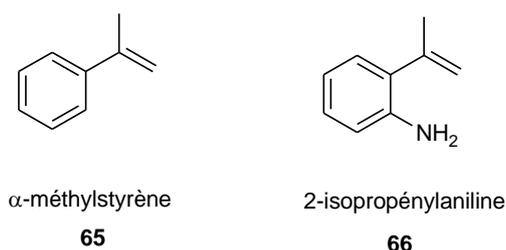


Schéma II. 2. Alcènes de type vinylidéniques utilisés dans l'étude

L' α -méthylstyrène a été choisi pour deux raisons. La première est que cet alcène ne présente pas de problème de régiosélectivité. La deuxième est que le motif alcène $RCH_3C=CH_2$ se retrouve dans la 2-isopropénylaniline. Il est bien connu que le système catalytique se conçoit en fonction du substrat considéré, non seulement au niveau des conditions de réaction, mais aussi au niveau du couple métal-ligand mis en jeu. Cependant, dans cette étude inter- et intramoléculaire, les similitudes

de réactivité entre les deux alcènes peuvent permettre de proposer un système catalytique adaptable aux deux séries de molécules.

II. Choix des ligands diphosphines et tests exploratoires

II.1. Sélection des ligands

Afin de construire un système catalytique flexible et adaptable à plusieurs substrats, nous avons cherché à identifier les ligands chiraux, commercialement disponibles, potentiellement actifs en hydroaminométhylation. Nous avons cherché à sélectionner les ligands présentant une activité intéressante à la fois en hydroformylation et en hydrogénation asymétriques, tout en tenant compte des limites intrinsèques à la réaction d'hydroaminométhylation (conditions catalytiques, présence d'eau, etc...). Dans les travaux décrits, les ligands ont été optimisés soit pour l'hydroformylation asymétrique, soit pour l'hydrogénation asymétrique. Il est donc assez inhabituel de trouver un ligand qui soit adapté aux deux réactions. Nous nous sommes principalement orientés vers les ligands phosphorés, très développés ces dernières années pour chacune des deux réactions et qui ont pour certains mené au développement de procédés industriels.

L'hydroformylation asymétrique¹ fait partie des réactions très prometteuses en chimie fine mais n'a pas encore été très développée à l'échelle industrielle, du fait de plusieurs difficultés techniques encore non maîtrisées : a) les vitesses de réaction sont faibles aux températures permettant de bonnes énantiosélectivités, b) il est difficile de contrôler à la fois la régio- et l'énantiosélectivité, et c) le nombre de substrats exploitables pour un ligand donné est limité. Quelques exemples peuvent cependant être cités, comme la synthèse de l'anti-inflammatoire, le (S)-Naproxen, à l'aide du ligand bisphosphite (2R,4R)-Chiraphite développé par Union Carbide². L'hydroformylation asymétrique de plusieurs alcènes a également été explorée à l'aide du ligand (R,S)-BINAPHOS par le laboratoire de Takaya Takasago³. La plupart des ligands développés en hydroformylation sont de type phosphorés bidentes.

Dans le cas de l'hydrogénation, plusieurs applications industrielles^{4,5} impliquant des ligands diphosphine chiraux et les métaux de transition (Rh, Ru, Ir...) ont été développées et de très nombreux systèmes catalytiques ont été décrits⁶. Quelques exemples particulièrement remarquables sont rassemblés ci-dessous (Tableau II. 1).

¹ a) F. Agbossou, J-F. Carpentier, A. Mortreux, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2485–2506. b) C. Claver, M. Dieguez, O. Pamies, S. Castillon, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 18, 35–64. c) M. Diéguez, O. Pamies, C. Claver, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2113–2122.

² J.E. Babin, G.T. Whiteker, *Asymmetric Synthesis*, World Patent, WO 9303839, 1993.

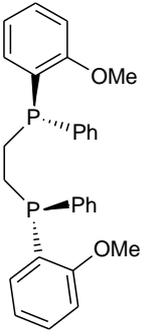
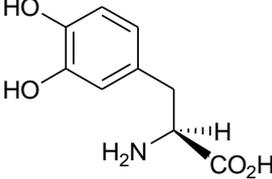
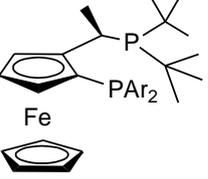
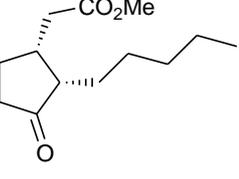
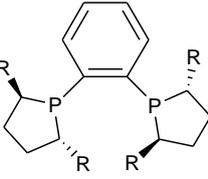
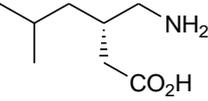
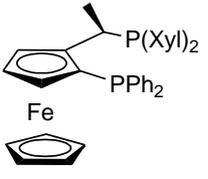
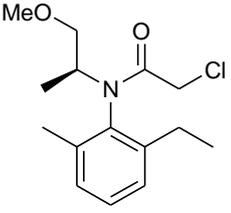
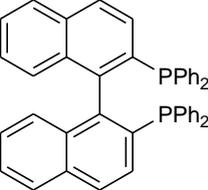
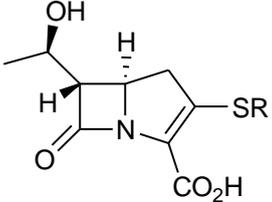
³ K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4413–4423.

⁴ H.U. Blaser, E. Schmidt, **2004**, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale : Challenges, Approaches and Solution*, Wiley-VCH, Weinheim

⁵ F. Spindler, H.U. Blaser, in *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Eds: J. G. de Vries and C. J. Elsevier), WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, vol. 1, pp. 1193-1213

⁶ W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3029-3069

Tableau II. 1. Applications industrielle en hydrogénation asymétrique de ligands phosphorés chiraux

Ligand diphosphine	Application industrielle	Ligand diphosphine	Application industrielle
 <p>Dipamp Knowles</p>	 <p>(L)-Dopa⁷ Knowles, Monsanto</p>	 <p>Josiphos Togni et Spindler⁸</p>	 <p>(+)-cis-méthyl- dehydrojasmonate⁹ Genet, Firmenich</p>
 <p>Duphos Burk¹⁰</p>	 <p>Pregabalin¹¹ Burk, Chirotech,</p>	 <p>Xyliphos Togni</p>	 <p>(S)-métolachlor¹² Novartis</p>
 <p>BINAP</p>	 <p>Carbapenèmes¹³ Takasago</p>		

⁷ W. S. Knowles, **2004**, Asymmetric Hydrogenation - the Monsanto L-Dopa Process dans *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solution*, Chapitre 1, H.U. Blaser et E. Schmidt (Editeurs), Wiley-VCH, Weinheim

⁸ . Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A.Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062–4066

⁹ D. A. Dobbs, K. P. M. Vanhessche, E. Brazi, V. Rautenstrauch, J.-Y. Lenoir, J.-P. Genêt, J. Wiles, S. H. Bergens, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39(11)*, 1992–1995

¹⁰ M.J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363–372

¹¹ M. J. Burk, O. P. Goel, M. S. Hoekstra, T. F. Mich, T. A. Mulhern, Patent, **2001**, WO 01/55090A1

¹² R.Dorta, D.Broggini, R.Stoop, H. Rüegger, F. Spindler, A. Togni, *Chem.Eur.J.*, **2003**, *10*, 267-278

¹³ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, John Wiley and Sons, Inc., New York

II.1.1 - Mécanismes des réactions d'hydroformylation et d'hydrogénation

Pour choisir les ligands, nous nous sommes intéressés aux espèces mises en jeu dans les cycles catalytiques respectifs de l'hydroformylation et de l'hydrogénation des dérivés insaturés de type alcène et énamine/imine, décrits pour des complexes du rhodium. L'hydroformylation et l'hydrogénation ne présentent pas les mêmes exigences au niveau du système {métal-ligand}. Nous avons raisonné de façon générale à partir des cycles catalytiques de chacune des réactions, en tenant compte des contraintes qu'apporte la réaction d'hydroaminométhylation.

Mécanisme de l'hydroformylation catalysée au rhodium

Le mécanisme de l'hydroformylation proposé par Heck¹⁴ est décrit ci-dessous pour des ligands bidentes¹⁵ (Schéma II. 3). Cela correspond au mécanisme dissociatif de Wilkinson¹⁶. Le mécanisme associatif, qui implique un intermédiaire à 20 électrons pour l'échange substrat/ligand, ne sera pas détaillé ici.

Le complexe de départ pour les ligands bidentes (notés L-L dans le schéma) est l'espèce $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{L-L})]$ **67**, contenant le ligand en position équatoriale-équatoriale (*eq-eq*) ou en position axiale-équatoriale (*ax-eq*). La dissociation d'un CO équatorial à partir de **67** donne le complexe carré plan **68**. La coordination de l'alcène conduit aux complexes **69**, dans lesquels le ligand peut encore être coordonné pour donner les deux isomères *ax-eq* et *eq-eq*. Dans ces complexes **69**, l'alcène est coordonné dans le plan équatorial. L'étape suivante est l'insertion migratoire de l'alcène dans la liaison Rh-H pour former l'espèce alkyl-rhodium **70** de type carré-plan. Cette espèce peut soit donner lieu à une β_{H} -élimination, menant à l'isomérisation de l'alcène, ou réagir avec le CO pour former les complexes pentacoordonnés **71**. L'isomérisation peut ainsi être favorisée à faible pression de CO. La régiosélectivité et l'énantiosélectivité de l'hydroformylation de l'alcène sont déterminées à ce moment du cycle catalytique. L'insertion migratoire de CO permet de former le complexe acyl-rhodium **72**, qui réagit avec CO pour former les complexes **73**, ou qui réagit avec H₂ pour donner l'aldéhyde et l'espèce instaurée **68**. Cette dernière étape de réaction avec H₂ implique vraisemblablement l'addition oxydante de H₂ et l'élimination réductrice, mais aucun intermédiaire n'a pu être observé. La formation de l'espèce dimère dormante **74** peut être observée à basse pression d'hydrogène et haute concentration en rhodium.

¹⁴ R.F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1969**, 2, 10-16

¹⁵ A. Gual, C. Godard, S. Castillon, C. Claver, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2010**, 21, 1135-1146

¹⁶ a) Evans, D. A.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G.; *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3133-3142; b) Evans, D.; Yagupsky, G.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A.* **1968**, 2660-2665; c) Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1965**, 131-132.

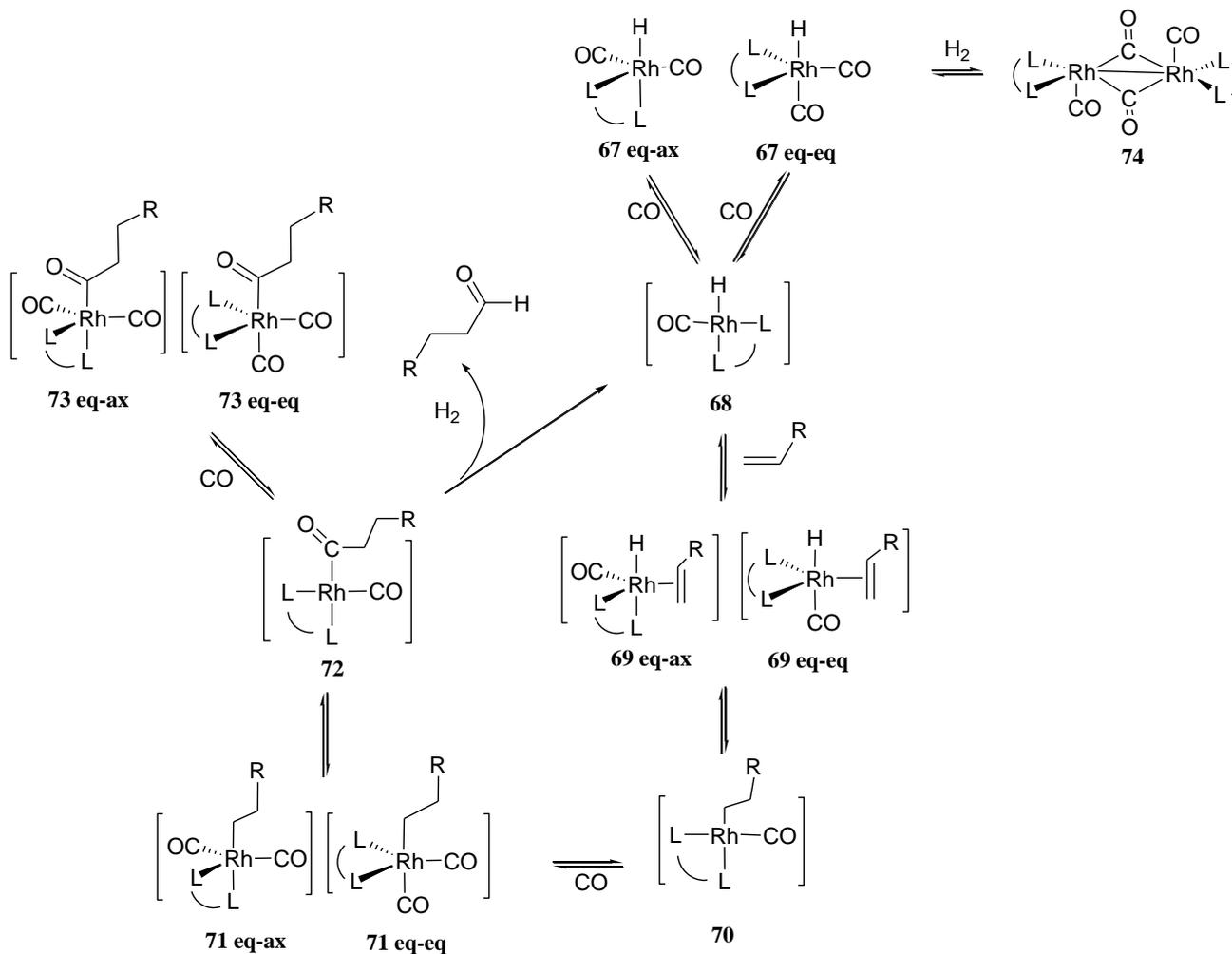


Schéma II. 3. Mécanisme de la réaction d'hydroformylation au rhodium avec un ligand bidenté. Le cycle est décrit pour la formation de l'aldéhyde linéaire par souci de clarté (adapté de la référence [15]).

En hydroformylation asymétrique, il est communément admis qu'il est nécessaire que les ligands se coordonnent au rhodium en formant un seul isomère, *ax-eq* ou *eq-eq*, pour atteindre de hautes énantiométries. Ce point est crucial. Nous avons essayé d'en tenir compte autant que possible dans le choix des ligands, en nous appuyant sur les structures des ligands et sur leur angle de morsure quand ceux-ci étaient décrits dans la littérature. Nous verrons en particulier l'étude du mode de coordination d'un des ligands diphosphine étudiés dans le chapitre 4.

Mécanisme de l'hydrogénation

Dans le cas de l'hydroaminométhylation avec une amine secondaire, l'intermédiaire insaturé à hydrogéner est l'énamine, avec la double liaison $-\text{C}=\text{C}-\text{N}-$, analogue à celle d'un alcène. Dans le cas d'une énamine non fonctionnalisée, nous pouvons de manière simplifiée raisonner par analogie avec le mécanisme d'hydrogénation d'un alcène.

Dans le cas du rhodium, deux types de catalyseurs sont décrits pour l'hydrogénation des alcènes¹⁷, les complexes monohydrures [M-H] et les complexes dihydrures. La différence réside dans l'ordre des étapes élémentaires du cycle catalytique.

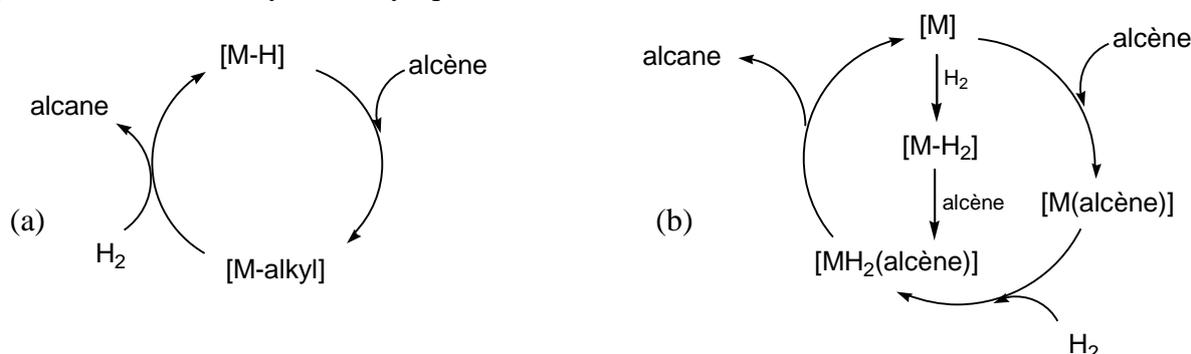


Schéma II. 4. Mécanismes d'hydrogénation des alcènes, via un complexe monohydrure (a), ou dihydrure (b)

Pour le complexe monohydrure (Schéma II. 4a), la première étape est la coordination de l'alcène, pour former l'espèce alkyl-rhodium par insertion migratoire de l'hydrure sur un des atomes de carbone de la double liaison $-C=C-$, suivie de la réaction avec le dihydrogène pour former l'alcane et régénérer le complexe monohydrure initial.

Dans le cas du complexe dit dihydrure (Schéma II. 4b), le complexe initial sans ligand hydrure mène à la formation d'une espèce de type $[M(\text{alcène})H_2]$, par coordination de l'alcène et réaction avec H₂. La voie hydrure implique la réaction du complexe avec H₂ suivie de la coordination de l'alcène. La voie insaturée implique d'abord la coordination de l'alcène, puis la réaction avec H₂. Les deux voies diffèrent par l'ordre dans lequel le dihydrogène et l'alcène entrent dans la sphère de coordination du rhodium. Le principe est le même pour la plupart des substrats insaturés, et en particulier pour les énammides¹⁸.

II.1.2 - Caractères σ -donneur et π -accepteur des ligands requis pour la réaction tandem

Il est connu que l'hydroformylation est d'autant plus performante que le ligand phosphine impliqué est π -accepteur^{19,20,21}. Le caractère π -accepteur du ligand joue un rôle important au niveau de l'activité. La coordination de l'alcène est favorisée avec un centre métallique plus électrophile. Si

¹⁷ L. A. Oro, D. Carmona, *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Eds: J. G. de Vries and C. J. Elsevier), WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, vol. 1, pp. 3-30, et références incluses.

¹⁸ a) I.D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7183-7194. b) I.D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10486-10487. c) I.D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*(9), 633-644. d) I.D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5268-5276. e) I.D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4631-4632. f) T. I.D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2560-2572. g) I.D. Gridnev, T. Imamoto, *Chem. Commun.*, **2009**, 7447-7464.

¹⁹ *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds: P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publisher, **2000**

²⁰ a) M.L. Clarke, D. Ellis, K. L. Mason, A. G. Orpen, P.G. Pringle, R.L. Wingad, D.A. Zaher, R.T. Baker, *Dalton Trans.*, **2005**, 1294-1300. b) S. van der Slot, J. Duran, J. Luten, P.C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **2002**, *21*, 3873-3883. c)

²¹ K. Nozaki, I. Ojima, Asymmetric carbonylations, dans *Catalytic Asymmetric Synthesis, Second Edition*, (Ed. : I. Ojima), **2000**, Wiley-VCH, Inc.

le ligand phosphoré possède de meilleures propriétés π -acceptrices, la rétrocoordination est moins forte sur les ligands carbonyles, la liaison métal-ligand est plus faible, et la dissociation d'un CO est favorisée et permet la coordination de la double liaison C=C. Ainsi, les phosphites²² sont souvent très actives en hydroformylation, et plus actives que les phosphines, du fait de leur meilleur caractère π -accepteur.

Pour l'hydrogénation, l'importance du caractère σ -donneur du ligand diphosphine utilisé²³ est souvent mis en avant. La présence des diphosphines riches en électrons favorise l'addition oxydante de H₂, qui est en général décrite comme étant l'étape lente du cycle catalytique. La densité électronique apportée au métal par le ligand affecte les stabilités relatives des différentes étapes du cycle catalytique et leur accessibilité. Il existe des exemples montrant que les étapes lentes se définissent au cas par cas. Par exemple, dans l'hydrogénation asymétrique des énammides, l'étape énantio- et cinétiquement déterminante peut être soit l'addition oxydante de H₂²⁴, soit la cis-migration conduisant à l'espèce alkyle-rhodium, mais ces deux étapes sont favorisées par la présence d'un ligand σ -donneur.

Il est néanmoins difficile de rationaliser l'influence exacte des ligands sur l'ensemble d'un cycle catalytique, car celui-ci est toujours réalisé grâce à un équilibre des effets σ -donneurs et π -accepteurs permettant que les cinétiques de chaque étape fonctionnent.

Pour illustrer l'effet du ligand sur la sélectivité de la réaction, considérons par exemple de ce qu'il peut se produire à partir de l'espèce alkyl-rhodium **70** décrite dans le cycle catalytique d'hydroformylation (Schéma II. 3). Que ce soit pour l'hydroformylation ou l'hydrogénation de l'alcène, l'étape initiale à partir d'un complexe monohydrure est la même : l'alcène se coordonne, et l'insertion migratoire donne l'espèce alkyl-rhodium **70**. A partir de là, le caractère σ -donneur du ligand peut jouer un rôle décisif. En effet, si le ligand est trop donneur, la cis-migration de CO permettant de former l'espèce acyl-rhodium est retardée et l'addition oxydante de H₂, menant à la formation de l'alcane après élimination réductrice, est favorisée.

Dans le cas de l'hydroaminométhylation, les propriétés donneur/accepteur des ligands requis pour avoir une bonne activité pour les deux cycles catalytiques sont opposées. L'idéal serait d'arriver à identifier un ligand permettant une très bonne activité en hydroformylation, en évitant l'hydrogénation de l'alcène. La meilleure approche pourrait être de choisir un ligand d'hydroformylation, ayant montré de bonnes performances en hydrogénation, et non l'inverse.

²² P.C.J. Kamer, J.N.H. Reek, P.W.N.M. van Leeuwen, in *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds: P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publisher, **2000**, 35-62

²³ a) J.M. Brown, in *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, (Eds: J. G. de Vries and C. J. Elsevier), WILEY-VCH, Weinheim, **2007**, vol. 1, pp. 1073-1104.

²⁴ a) J. Halpern, D.P. Riley, A.S.C. Chan, J.J. Pluth, *J.Am.Chem.Soc.* **1977**, *98*, 8055. b) A.S.C. Chan, J. Halpern, *J.Am.Chem.Soc.*, **1980**, *102*, 838 c) C.R. Landis, J. Halpern, *J.Am.Chem.Soc.*, **1987**, *109*, 1746

Il apparaît également nécessaire de faire des compromis, en fonction de l'objectif fixé : chimiosélectivité, régiosélectivité, ou énantiosélectivité. Les paramètres à prendre en compte sont les effets électroniques mais aussi stériques des ligands, ainsi que le mode de coordination du ligand, qui ont une influence cruciale sur l'activité des complexes pour chacune des étapes. Il est nécessaire que la performance de ces ligands permette d'obtenir des vitesses relatives d'hydroformylation et d'hydrogénation compatibles avec les exigences de la réaction d'hydroaminométhylation et les conditions opératoires choisies, afin d'éviter les réactions parallèles indésirables et d'avoir globalement un système qui soit actif. Les ligands doivent également être résistants à l'hydrolyse, puisque de l'eau est produite en quantité stœchiométrique lors de la réaction. Comme les ligands de type phosphite ont tendance à s'hydrolyser²⁵, nous nous sommes donc plutôt orientés vers les ligands de type phosphine.

II.1.3 - Identification des ligands

Nous avons procédé à une étude approfondie des différents résultats obtenus en hydroformylation asymétrique et en hydrogénation asymétrique, en fonction des alcènes de départ envisagés pour notre étude. Les études et résultats reportés par Klosin et Landis pour l'hydroformylation asymétrique^{26,27,28}, et Zhang *et al.* pour l'hydrogénation asymétrique²⁹ ont permis d'identifier des familles de ligands potentiellement intéressantes pour l'hydroaminométhylation asymétrique. La principale famille de ligand identifiée est celle des diphosphines de type phospholane³⁰. Les phospholanes sont des phosphines cycliques à 5 chaînons, de type dialkylmonoarylposphines ou trialkylphosphines. Ces ligands à structure rigide et fort caractère σ -donneur sont à la fois intéressants pour leurs propriétés électroniques et structurales. Deux séries de ligands ont en particulier attiré notre attention.

Ligands Duphos et BPE³¹

La synthèse et les applications des ligands de type phospholane 2,5-*trans*-disubstitués ont été proposés pour la première fois par Burk *et al.*^{10,32} chez Dupont. La présence du centre chirogénique à proximité de l'atome de phosphore est caractéristique des familles de ligands Duphos et BPE (Schéma II. 5), performants en hydrogénation asymétrique catalysée par le rhodium³³. Le ligand Ph-BPE **76** a particulièrement attiré notre attention³⁴. Cette diphosphine est la moins basique des ligands

²⁵ A. Seayad, M. Ahmed, H. Klein, R. Jackstell, T. Gross, M. Beller, *Science*, **2002**, 297, 1676-1678

²⁶ J. Klosin, C.R. Landis, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1251-1259.

²⁷ A.T. Axtell, J. Klosin, K.A. Abboud, *Organometallics*, **2006**, 25, 5003-5009.

²⁸ T.P. Clark, C.R. Landis, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, 15, 2123-2137.

²⁹ W. Zhang, Y. Chi, X. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1278-1290.

³⁰ G. Shang et X. Zhang dans *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis, Synthesis and Applications* (Ed: Armin Börner), WILEY-VCH, Weinheim, 2008, pp 135-205

³¹ Ligands de type alkyl-Duphos : 1,2-Bis(2,5-dialkylphospholano)benzène. Ligands de type alkyl-BPE : 1,2-Bis(2,5-dialkylphospholano)éthane (voir glossaire)

³² a) M.J. Burk, *J. Am. Chem.Soc.* **1991**, 113, 8518-8519. b) M.J. Burk, J.E. Feaster, W.A. Nugent, R.L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10125-10138.

de la famille BPE, car la présence de groupements phényles attracteurs appauvrit la densité électronique sur les atomes de phosphore. Cela est favorable pour la réaction d'hydroformylation, et le ligand Ph-BPE a ainsi montré de très bons résultats en hydroformylation asymétrique³⁵, avec une activité largement supérieure à celle de ses analogues porteurs de substituants alkyles (méthyle, éthyle, isopropyle), et des vitesses de réaction similaires aux phosphites et diazaphospholanes (Tableau II. 2, entrées 1-4).

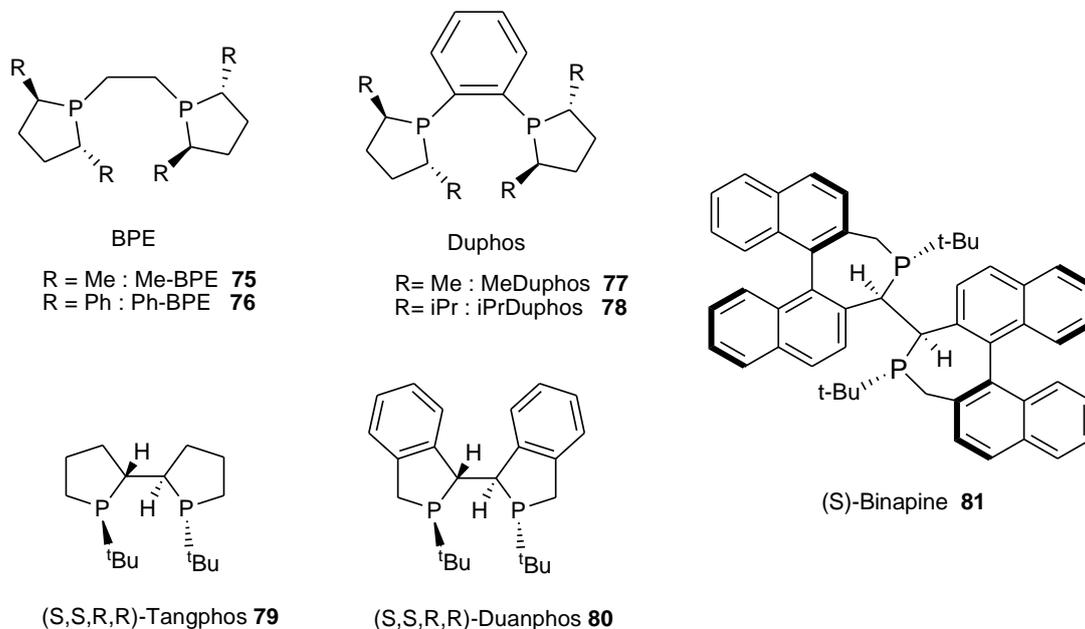


Schéma II. 5. Ligands diphosphines chirales

Ligands biphospholanes *P*-chirogéniques

La deuxième série de ligands identifiés sont les ligands Tangphos³⁶ **79**, Duanphos³⁷ **80** et Binapine³⁸ **81** (Schéma II. 5) développés par X. Zhang *et al.*, présentant le même motif cyclique et la même rigidité conformationnelle que les ligands précédemment décrits, mais avec une chiralité

³³) M.J. Burk, F. Bienewald, M. Harris, A. Zanotti-Gerosa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931-1933. b) M.J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5142-5143. c) M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375-9376.

³⁴ a) C.J. Pilkington, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1273-1275. b) P. Harrison, G. Meek, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9277-92802.

³⁵ A.T. Axtell, C.J. Copley, J. Klosin, G.T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, K.A. Abboud, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 5834-5838

³⁶ a) W.Tang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612-1614. b) X. Zhang, W. Tang (The Penn State Research Institute), WO 03/042135, 2003.

³⁷ a) D. Liu, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 646-649. b) X. Zhang, W. Tang (The Penn State Research Foundation), US 2004/0229846 A1, 2004.

³⁸ W.Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509-3511

également portée par les atomes de phosphores^{30,39}. Le ligand (S,S,R,R)-Tangphos a révélé de bonnes activités et énantiosélectivité non seulement en hydroformylation asymétrique^{26,40}, mais aussi pour l'hydrogénation des imines⁴¹. Quelques difficultés de reproductibilité des excès énantiomériques ont été soulevées dans le cas de ce ligand, liées à la mise en œuvre des essais catalytiques. Il semble que de meilleures énantiosélectivités soient obtenues avec un complexe préformé (Tableau II. 2, entrées 5 et 6). Le ligand Duanphos³⁷ s'est également révélé intéressant en hydrogénation⁴², avec de meilleures réactivité, sélectivité et stabilité à l'air que pour le ligand Tangphos, liées à la présence des cycles benzéniques sur les cycles phospholanes. La présence de cycles benzéniques attracteurs permet d'appauvrir la densité électronique du cycle phospholane et donc de l'atome de phosphore. Le ligand Duanphos devrait donc être plus π -accepteur que le ligand Tangphos. Nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant pour l'étape d'hydroformylation, et présenter un meilleur équilibre pour la séquence hydroformylation/hydrogénation, permettant peut-être d'obtenir de meilleures sélectivités que le ligand Tangphos très actif en hydrogénation.

Tableau II. 2. Hydroformylation asymétrique du styrène (adapté de la référence [26])

entrée	Ligand / complexe	Conv. (%)	iso/n	ee %
1 ^(a)	(R,R)-Me-BPE	8	14	43 (S)
2 ^(a)	(S,S)-Et-BPE	10	11,3	55 (R)
3 ^(a)	(S,S)-iPr-BPE	11	9,5	82 (S)
4 ^(a)	(R,R)-Ph-BPE	57	45,0	94 (R)
5 ^(a)	(S,S,R,R)-tangphos	10	14,9	13 (S)
6 ^(a)	[(S,S,R,R)-tangphos]Rh(acac)	12	14,8	90 (S)
7 ^(b)	(S)-Binapine	12	9,5	94 (S)

Conditions de réaction : 80°C ; toluène ; 10 bar CO/H₂ (1:1) ; 3h de réaction (a) L/Rh = 1,2 ; S/Rh = 5000 ; 3h de réaction (b) L/Rh 2 ; S/Rh = 3000 ; 3h de réaction

Le ligand (S)-Binapine³⁸, de type biphosphépine, combine le motif phosphine cyclique, la chiralité au niveau des atomes de phosphore et de carbone, ainsi que la chiralité axiale. D'excellentes énantiosélectivités ont été reportées en hydrogénation de dérivés d'aminoacides⁴³. Le point intéressant est que ce ligand fournit un environnement chiral beaucoup plus encombré autour du centre métallique que les ligands phospholanes décrits précédemment.

³⁹ W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612–1614.

⁴⁰ J. Huang, E. Bunel, A. Allgeier, J. Tedrow, T. Storz, J. Preston, T. Correll, D. Manley, T. Soukup, R. Jensen, R. Syed, G. Moniz, R. Larsen, M. Martinelli, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7831–7834.

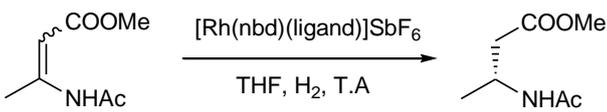
⁴¹ a) Q. Yang, G. Shang, W. Gao, J. Deng, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832–3835. b) G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 6360–6362.

⁴² X. Sun, L. Zhou, C-J. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2623–2626.

⁴³ W. Tang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4159–4161.

Une illustration de l'importance de l'effet stérique du ligand est donnée Zhang *et al.*, dans l'hydrogénation d'acides β -(acylamino)acryliques (Tableau II. 3). Le complexe Rh-Binapine permet d'obtenir une très haute induction asymétrique ($ee\% > 99\%$) dans l'hydrogénation de l'isomère (Z), mais pas pour l'isomère (E), contrairement au complexe Rh-Tangphos qui permet d'obtenir de hautes régiosélectivités pour chacun des isomères.

Tableau II. 3. Hydrogénation des 3-acétylamino-2-butenoate de méthyle (Z) et (E), adapté de la référence [38]

			
ligand	angle de morsure	ee% à partir de l'isomère E	ee% à partir de l'isomère Z
(S,S,R,R)-Tangphos	75,1	99,6	98,5
(S,S,S)-Binapine	77,4	32,7	99,2

Conditions : 1,4 bar H₂, 24 h, S/[Rh(ligand)nbd]SbF₆=100:1.

Enfin, deux des paramètres importants dont nous avons tenu compte dans le choix des ligands sont que les tests d'hydroformylation décrits par J. Klosin et C.R. Landis ont été réalisés à 80°C, sur le styrène, température proche de celles requises en hydroaminométhylation pour nos substrats, et avec un haut ratio S/Rh, paramètre clef pour un système catalytique viable industriellement.

II.2. Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

Une première phase a consisté à tester si les ligands retenus pouvaient permettre de réaliser la réaction d'hydroaminométhylation. Les alcènes aliphatiques terminaux sont les molécules modèles les plus utilisées dans les études d'hydroaminométhylation, cela permet donc d'avoir un point de repère pour l'activité. Nous avons choisi d'utiliser l'oct-1-ène et de réaliser la réaction de façon intermoléculaire. Nous avons utilisé une amine secondaire, la pipéridine. Le choix d'une amine cyclique est intéressant, car le doublet présent sur l'atome d'azote est plus disponible pour favoriser l'attaque nucléophile sur l'atome de carbone de la fonction carbonyle de l'aldéhyde⁴⁴, favorisant l'étape de condensation. Cela nous permet également de nous affranchir du problème d'isomérisation imine/énamine, et des différences de réactivité qui peuvent y être liées.

II.2.1 - Etude bibliographique

L'hydroaminométhylation des alcènes aliphatiques a été largement étudiée ces dernières années, tant en milieu homogène que biphasique, et avec des systèmes mono- ou bimétalliques (voir chapitre 1). L'application de systèmes catalytiques Rh-phosphine aux alcènes terminaux en milieu

⁴⁴ *Organic Chemistry*, Eds : J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, Oxford University Press 2001 (Traduction française, édition De Boeck 2003)

homogène a été particulièrement étudiée par Beller et al.⁴⁵, qui ont décrit l'influence du ligand utilisé, du précurseur, et des conditions de réaction (solvant, température, pression...). Les auteurs ont montré que l'utilisation du précurseur cationique $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ et de ligands encombrés de type Xantphos permettrait d'obtenir les amines linéaires avec de très bons rendements et de très bonnes sélectivités (Tableau II. 4).

Tableau II. 4. Influence du ligand dans l'HAM du pent-1-ène avec la pipéridine, adapté de la référence [45]

entrée	Ligand	Conv. (%)	Sélectivité Amine (%)	Rdt amine linéaire (%)	n : iso
1	Xantphos	100	97	95	98 : 2
2	Naphos	100	89 ^b	84	94 : 6
3	Iphos	77 ^a	66 ^{b,c}	50	99 : 1
4	dppe	0	0	0	-
5	dppb	100	93 ^b	73	78 : 22

Conditions de réaction : 0,1 mol% de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 0,4 mol% ligand, 10 mmol 1-pentène, 10 mmol pipéridine, 30 mL toluène/méthanol (1:1), 7 bar CO, 33 bar H₂, 125°C, 5h. ^a24h. ^b produit secondaire majoritaire N-formylpipéridine. ^c présence de produit d'aldolisation

Les auteurs ont également montré l'influence du système de solvant utilisé. Dans leurs conditions de réaction, la combinaison d'un solvant aromatique non polaire comme le toluène et d'un alcool, le méthanol, a permis d'augmenter la sélectivité en amine et de réduire la formation de co-produits (Tableau II. 5). Le toluène est le solvant classiquement utilisé en hydrofomylolation. L'utilisation d'un solvant de type alcool permet de favoriser l'étape d'hydrogénation de l'énamine, mais aussi d'augmenter la solubilité et la réactivité du complexe cationique.

Tableau II. 5. Influence du solvant dans l'HAM du pent-1-ène avec la pipéridine, adapté de la référence [45]

entrée	Solvant	T (°C)	Conv. (%)	Sélectivité (%)			n : iso
				Amines	Enamine	Co -produits ^a	
1	toluène	125	75	14	69	15	99 : 1
2	THF	125	75	59	38	3	99 : 1
3	MeOH	125	100	83	-	15	95 : 5
4	MTBE	125	70	13	80	7	99 : 1
5	MeOH/toluène	115	76	96	-	4	95 : 5

Conditions de réaction : 0,1 mol% de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 0,4 mol% Xantphos, 1-pentène (10mmol), pipéridine (10 mmol), 30 mL solvant, 24 h, 10 bar CO, 40 bar H₂. ^a N-formylpipéridine, produit d'aldolisation.

⁴⁵ M. Ahmed, A. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10311-10318

Nous nous sommes appuyés sur l'ensemble de ces résultats pour choisir les conditions de réaction suivantes lors de nos essais catalytiques : $P = 30$ bars, $T = 90^{\circ}\text{C}$, $\text{Rh}/\text{Substrat} = 1000$. De façon générale, comme le toluène n'est pas favorable à l'étape d'hydrogénation et que nous voulons nous affranchir du caractère protique du solvant alcool pour éviter les transferts de protons lors de l'hydrogénation, nous avons utilisé le THF comme solvant. Les ligands diphosphines seront utilisés en combinaison avec le complexe cationique du rhodium $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$.

II.2.2 - Essais catalytiques

Schéma réactionnel

L'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la pipéridine mène principalement à deux amines, linéaire **87** (n) et ramifiée **88** (iso), représentées sur le schéma ci-dessous (Schéma II. 6).

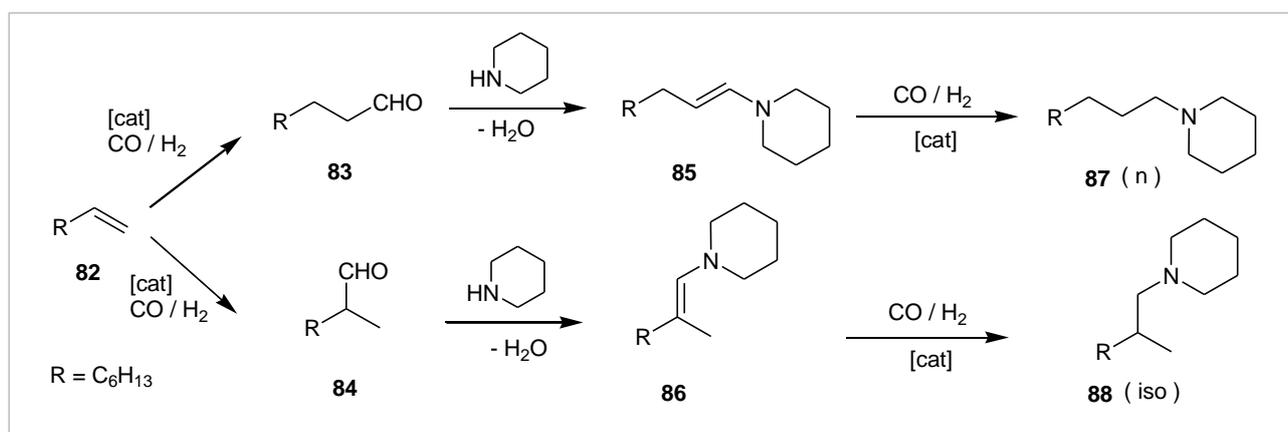


Schéma II. 6. Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la pipéridine

Identification des intermédiaires et produits, et mise au point des méthodes analytiques

Pour tous les substrats qui ont été étudiés en version intermoléculaire, les analyses GC, GCMS et RMN ont permis l'identification des produits. Pour chaque alcène utilisé, un seul isomère aldéhyde est commercialement disponible. Nous avons donc réalisé successivement toutes les étapes de la réaction, à partir du précurseur neutre de rhodium $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ pour les étapes catalysées, afin d'avoir les caractéristiques des produits formés :

- (i) les réactions d'hydroformylation de l'alcène, pour identifier les temps de rétention des deux aldéhydes,
- (ii) l'hydroaminométhylation de l'alcène pour avoir les temps de rétention et les caractéristiques des deux amines attendues,
- (iii) l'amination réductrice de l'aldéhyde disponible commercialement, pour identifier l'amine voire l'énamine correspondantes,
- (iv) la réaction de condensation de l'aldéhyde et de l'amine, pour avoir les temps caractéristiques de l'énamine correspondante.

Nous avons ainsi pu identifier sans ambiguïté en GC les signaux des intermédiaires et produits formés.

Il nous semble intéressant de détailler un exemple permettant de mettre en évidence le fait que chacune des étapes hydroformylation/hydrogénation fonctionnent avec des exigences différentes au niveau des paramètres température/pression/solvant de la réaction. Dans le cas de l'oct-1-ène, nous avons également procédé à un essai d'hydroaminométhylénation, d'après le terme employé par Beller *et al*⁴⁶, afin de pouvoir identifier avec certitude les temps de rétention des deux énamines formées et éviter les superpositions des pics énamines/amines en GC.

L'idée est qu'en se plaçant dans des conditions classiques d'hydroformylation de ce type d'alcène ([Rh(acac)(CO)₂], Xantphos, toluène, 10 bar CO/H₂ (1 :1), 65°C) l'étape d'hydrogénation est défavorisée, voire bloquée, et les énamines sont majoritairement formées. Dans notre cas, l'intérêt était de pouvoir observer les pics à la fois des énamines et des amines, afin de déterminer si la méthode GC permettait de les séparer correctement. L'aldéhyde ramifié **84** n'étant pas commercial, la seule solution pour observer l'énamine **86** correspondante est la voie catalytique. La réaction a donc été réalisée dans les conditions mentionnées précédemment, mais sous 15 bar CO : H₂ (1 :2) afin de favoriser tout de même un peu l'hydrogénation. Nous avons obtenu une conversion en alcènes de 38 %, et les sélectivités suivantes : alcènes isomères (11 %), énamines **85** et **86** (64 %) amines **87** et **88** (19 %), co-produits (5 %). Cette réaction illustre parfaitement le rôle clef du solvant, de la température et de la pression dans le bon déroulement de la réaction tandem.

Résultats

Les essais d'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène ont été menés dans le THF, à 90°C, sous une pression de 30 bar d'un mélange CO/H₂ tel que $p_{CO}/p_{H_2} = 1 / 2$. Certains ligands diphosphine de type phospholane appartenant à chaque famille décrite précédemment ont été testés, afin de déterminer s'ils permettaient d'enchaîner les deux étapes catalytiques de la réaction. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau II. 6).

Les ligands de type phospholanes des familles BPE et Duphos et le ligand Tangphos permettent de réaliser l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec une conversion totale de l'oct-1-ène. Pour les ligands des familles BPE et Duphos, il a déjà été décrit que la nature des 2,5-substituants présents sur le cycle phospholane a une influence sur la vitesse d'hydroformylation³⁵. Le ligand Ph-BPE **76**, avec les substituants phényles électroattracteurs, a montré une activité en hydroformylation plus grande que son analogue, le ligand Me-BPE **75**, avec ses substituants méthyles électrodonneurs. Le ligand Me-BPE a aussi montré une plus faible activité en hydroformylation que le ligand Me-Duphos **77**, moins basique du fait du pont aromatique électroattracteur entre les cycles phospholanes (entrées 4,5,6, Tableau II. 6). Le ligand Me-Duphos **77**, a également montré une meilleure performance que le ligand iPr-Duphos **78**, plus basique avec ses substituants isopropyles (entrées 6 et 7).

⁴⁶ M. Ahmed, A.M. Seayad, R.Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5615–5619

La comparaison des deux précurseurs neutre $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et cationique $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ combinés au ligand Ph-BPE n'a pas révélé de différence notable au niveau des sélectivités obtenues pour la réaction. En fin de réaction, la distribution des produits obtenue est similaire (entrées 2 et 3).

Tableau II. 6. Test des ligands dans l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène avec la pipéridine

Précurseur	Ligand	durée	Conv. alcènes (%)	Sélectivité (%)			
				octènes isomères	aldéhydes ^(a)	amines ^(b) (% (n+iso), n/iso)	co-prod.
1 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	-	6h	94	9,5	-	89 (69 - 1,1)	1,5
2 $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	(R,R)-Ph-BPE	6h	88	2	2	85,5 (74 - 1,1)	10,5
3 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R)-Ph-BPE	6h	93	0,5	2	87 (73-1,1)	10,5
4 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R)-Ph-BPE	9h	100	0,5	1	89 (84 - 1,2)	9,5
5 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R)-Me-BPE	9h	84	3,5	10	81 (71 - 1,4)	5,5
6 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R)-MeDuphos	6h	92	9	traces	77 (71 - 1,2)	13
7 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R)-iPrDuphos	6h	84	11,5	1,5	76,5 (70 - 1,1)	10,5
8 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	(R,R,S,S)-Tangphos	7h	85	2	3	80 (73- 1,0)	15

Conditions de réaction: 10 mmol oct-1-ène; 10 mmol pipéridine; L/Rh = 1,2; S/Rh = 1000; 90°C; 30 bar CO/H₂ (1:2); 45 mL THF; 1000 rpm. (a) sélectivité totale en aldéhydes, les 4 isomères étant formés. (b) Sélectivité totale en amines, les 4 isomères étant formés. Le % (n+iso) désigne la sélectivité en amines **87**(n) et **88** (iso) attendues, et n/iso leur ratio.

Cependant, dans chaque cas, l'analyse du mélange réactionnel a révélé la présence des isomères de l'oct-1-ène, les alcènes internes *cis* et *trans*, parfois les quatre aldéhydes correspondants, ainsi que celle des quatre amines isomères (Schéma II. 7, Tableau II. 6)

Au niveau de l'oct-1-ène, le phénomène d'isomérisation débute dès la mise en œuvre de la réaction sous pression et sous agitation, c'est-à-dire dès le premier prélèvement du milieu réactionnel (10 min), une fois la température de consigne de 90°C atteinte sous 10 bar de CO/H₂, et avant d'ajuster la pression du réacteur à 30 bar du mélange CO/H₂ (au bout de 10 min). L'oct-1-ène est rapidement totalement converti (1h30). L'hydroformylation des alcènes internes est cependant plus lente, puisqu'ils restent encore présents en quantité assez importante (0-15%) à la fin de la réaction, selon le ligand utilisé. Parmi les isomères de l'octènes présents en fin de réaction, les proportions varient comme suit : oct-4-ènes > oct-3-ènes > oct-2-ènes, correspondant à une hydroformylation d'autant plus lente que la double liaison C=C est moins accessible.

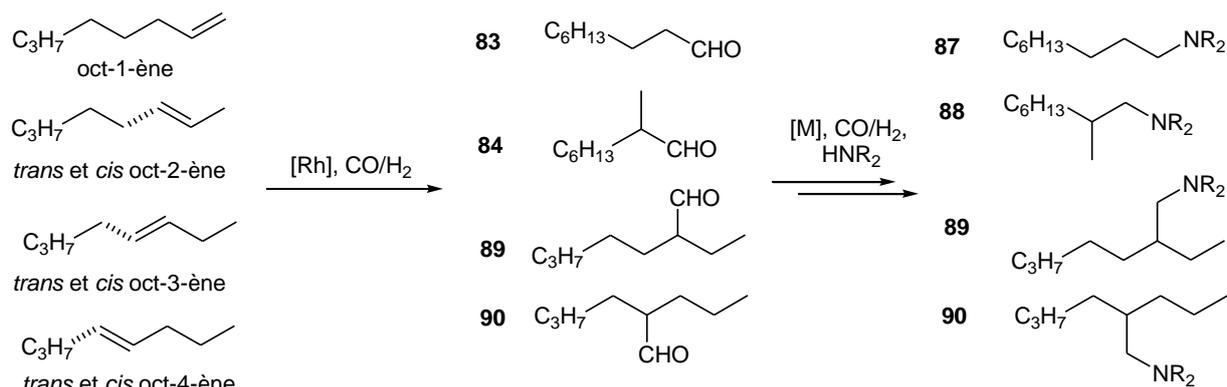


Schéma II. 7. Octènes isomères et amines correspondantes

L'isomérisation des alcènes catalysée par les complexes du rhodium s'effectue vraisemblablement par une voie hydrure classiquement décrite⁴⁷ à partir d'espèces métal-hydrure formées en présence de H₂. Le n-alcène se coordonne au centre métallique, s'insère dans la liaison Rh-H, formant une espèce alkyle-rhodium qui peut subir une β_H-élimination, pour donner les *cis* et *trans* (n+1)-alcènes (Schéma II. 8). Dans nos conditions de réaction, la formation du *cis*-alcène semble favorisée dans le processus d'isomérisation, mais les isomères *trans* étant thermodynamiquement plus stables, les proportions *cis-trans* évoluent au cours de la réaction, et en fonction de leur réactivité pour l'hydroformylation.

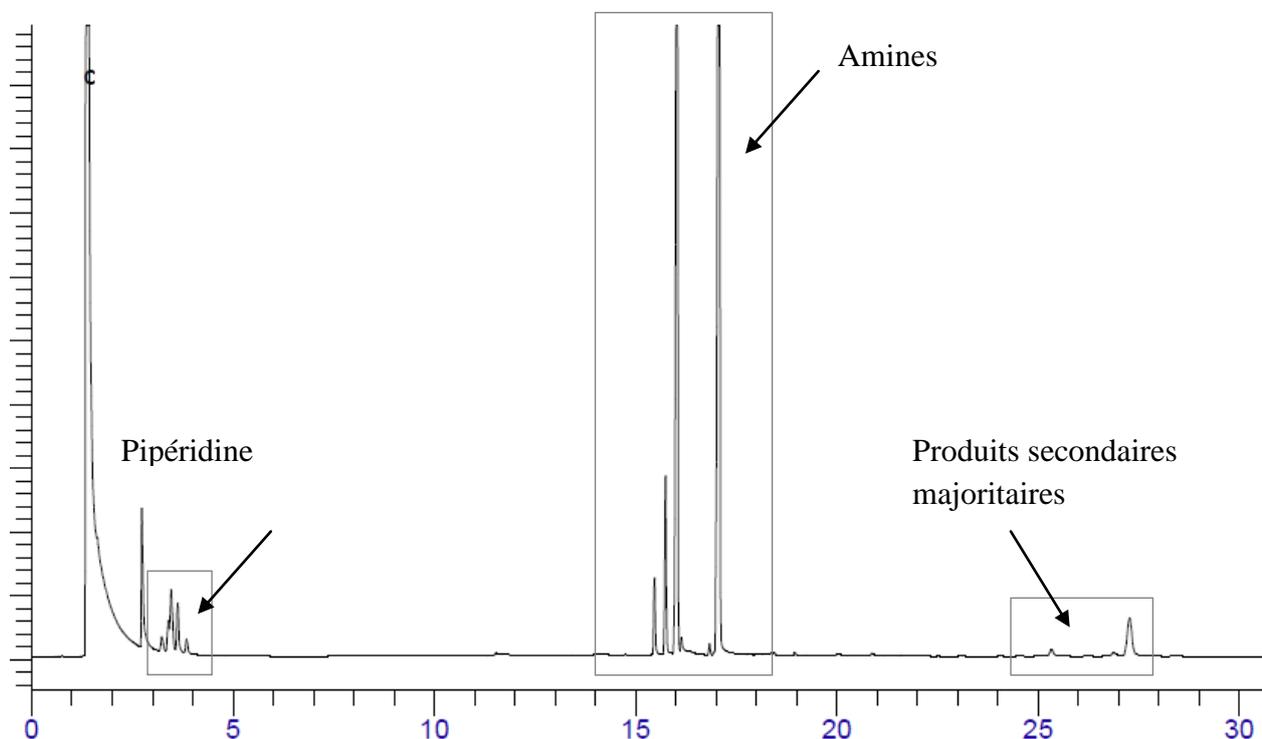


Figure II. 1. Profil de chromatogramme type obtenu par analyse GC en fin de réaction d'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

⁴⁷ R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of The Transition Metals, Fourth Edition*, 2005, John Wiley & Sons, Inc., pp.239-241

Dans le cas de ces systèmes métal-ligands phospholanes, et dans nos conditions de réaction (90°C), la réaction d'isomérisation de l'alcène est compétitive avec la réaction d'hydroformylation. La vitesse d'isomérisation de l'oct-1-ène et des octènes internes est plus grande que celle d'hydroformylation, au début de la réaction sous 10 bar de CO/H₂. D'un point de vue mécanistique, après la coordination de l'alcène, et la formation de l'espèce alkyl-rhodium, il y a compétition entre l'étape d'insertion de CO menant à l'espèce acyl-rhodium et ensuite à l'aldéhyde, et la β_{H} -élimination menant à la formation de l'alcène, identique à l'alcène de départ ou isomère avec un changement de position de la double liaison C=C (Schéma II. 8).

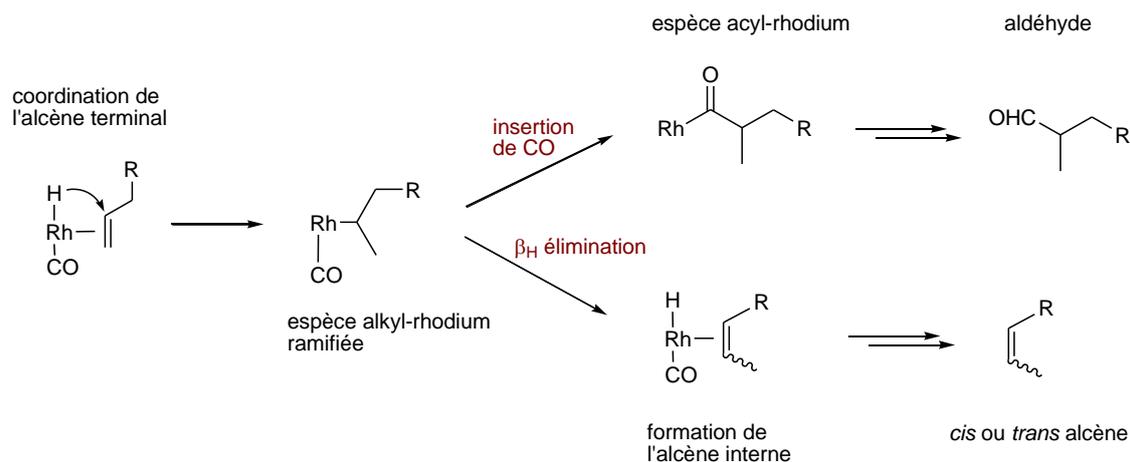


Schéma II. 8. Compétition entre β_{H} -élimination et insertion de CO lors de la coordination de l'alcène terminal

Afin d'essayer de diminuer l'isomérisation de l'alcène, nous avons procédé à un changement de mise en œuvre de la réaction, en ne mettant le réacteur sous pression de CO/H₂ qu'une fois la température de consigne atteinte. Le prélèvement effectué juste avant la mise en pression n'a révélé aucune isomérisation de l'alcène, confirmant le passage par le mécanisme alkyle décrit précédemment, nécessitant la présence d'H₂. Cependant, cela n'a pas permis de diminuer l'isomérisation de l'alcène en cours de réaction puisque des sélectivités similaires en amines ont été obtenues après 6h de réaction.

Par contre, une diminution de la température de réaction permet de réduire considérablement l'isomérisation de l'oct-1-ène, qui n'est plus alors qu'une réaction parasite (Tableau II. 7). Les alcènes isomères ne sont pas formés, puisqu'aucun aldéhyde ou amine autres que les produits n et iso attendus (Schéma II. 6) n'ont été observés. Il est important de noter qu'à 60°C et en utilisant le précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, l'étape d'hydrogénation des énamines devient limitante, et les sélectivités en amine diminuent fortement, du fait de la présence des énamines non hydrogénées. Nous pouvons remarquer qu'à 60°C, avec le ligand Ph-BPE, l'isomère amine ramifiée est obtenu de façon majoritaire avec des proportions iso : n de 62:38.

Tableau II. 7. Influence de la température. Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

	ligand	T (°C)	Conv. alcènes (%)	Octènes isomères	Sélectivité (%)			Co- prod.
					aldéhydes	énamine	Amines (n+iso, n/iso)	
1	(R,R)-Ph-BPE	60°C	93	-	8	28	61 (100, 0,62)	3
2	(R,R)-Ph-BPE	90°C	100	0,5	1	-	89 (84 - 1,2)	9,5

Conditions de réaction: [Rh(COD)₂]BF₄, oct-1-ène (10 mmol) ; pipéridine (10 mmol) ; L/Rh = 1,2 ; S/Rh =1000 ; 90°C ; 30 bar CO/H₂ (1 :2) ; 45 ml THF ; 1000 rpm ; 9h

La température est donc un des paramètres les plus importants dans la distribution des produits finaux. Compte tenu de la forte isomérisation de l'alcène, il est difficile de conclure quant à la régiosélectivité induite par les ligands diphosphines utilisés. Le ratio iso/n observé n'est pas le reflet de la régiosélectivité obtenue à partir de l'hydroformylation de la double liaison C=C terminale seulement, puisque la proportion de 2-méthyl-octanal **84** formé provient à la fois de l'hydroformylation de l'oct-1-ène et de celle de l'oct-2-ène.

De plus, dans notre cas, il est difficile de comparer ces régiosélectivités avec celles obtenues avec les systèmes rhodium-diphosphines décrits dans la littérature pour la réaction d'hydroaminométhylation, car la nature des ligands est différente. Les phospholanes sont des ligands plus basiques, et à plus petit angle de morsure. Les ligands dérivés de squelette Xantphos⁴⁵, à plus grand angle de morsure (de l'ordre de 111°), favorisent la formation de l'espèce alkyl-rhodium linéaire après la coordination de l'alcène, de par l'encombrement stérique autour du centre métallique. Le large angle de morsure combiné à de hautes températures de réaction (110-125°C) favorisent d'autant plus la formation des isomères linéaires. Les ligands des familles Duphos et BPE ont des « bite angle » plus petits. Par exemple, dans le cas du ligand Ph-BPE^{48,49}, l'angle P-Rh-P est de l'ordre de 85°. Les ligands biphospholanes testés induisent donc moins d'encombrement stérique autour du centre métallique, favorisant la formation des espèces alkyl-rhodium ramifiées et donc l'isomérisation.

Nous avons testé les ligands BINAP et Xantphos afin d'avoir un point de repère sur la performance de ligands choisis (Schéma II. 9, Tableau II. 8). Pour ces deux ligands, les amines observées majoritairement sont les amines linéaire **87** et ramifiée **88**, et les intermédiaires énamines **85** et **86** ont été observés. Les amines ramifiées **89** et **90** n'ont été détectées qu'à l'état de traces.

⁴⁸ A.T. Axtell, J. Klosin, G.T. Whiteker, C.J. Copley, M.E. Fox, M. Jackson, K.A. Abboud, *Organometallics*, **2009**, 28, 2993-2999

⁴⁹ M-N. Birkholz, Z. Freixa, P.W.N.M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1099-1118

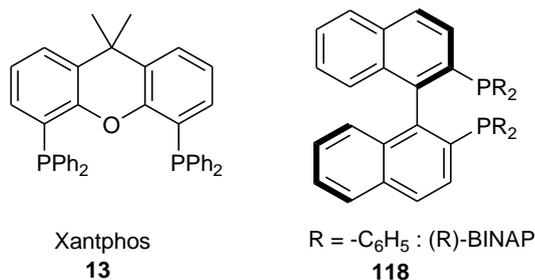


Schéma II. 9. Ligands Xantphos et BINAP

Tableau II. 8. Test des ligands BINAP et Xantphos dans l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

Précurseur	Ligand	durée	Conv. alcènes (%)	Sélectivité (%)			
				octènes isomères	aldéhydes ^(a)	amines ^(b) (%(n+iso), n/iso)	énamines
1 [Rh(COD) ₂]BF ₄	Xantphos	6h	75	15	1	78 (99 -4,5)	6
2 [Rh(COD) ₂]BF ₄	(R)-BINAP	6h	49	19	13	19 (99 - 10,6)	49

Conditions de réaction: 10 mmol oct-1-ène ; 10 mmol pipéridine ; L/Rh = 1, 2 ; S/Rh =1000 ; 90°C ; 30 bar CO/H₂ (1 :2) ; THF ; 1000 rpm. (a) sélectivité totale en aldéhydes, les 4 isomères étant formés. (b) Sélectivité totale en amines, les 4 isomères étant formés. Le %(n+iso) désigne la sélectivité en amines **87**(n) et **88** (iso) attendues, et n/iso leur ratio.

Dans nos conditions de réactions, le ligand Xantphos permet d'obtenir une sélectivité de 78% pour les amines **87** et **88** attendues, avec un ratio n/iso = 82 :18. Avec le ligand BINAP, l'isomérisation de l'oct-1-ène est favorisée, mais le système n'est pas actif pour l'hydroformylation des octènes isomères formés avec la double liaison C=C interne puisque les aldéhydes ramifiés **89** et **90** ne sont pas observés, contrairement aux systèmes avec les ligands phospholanes. Il n'est pas non plus actif pour l'hydrogénation des intermédiaires énamines, puisque celles-ci sont obtenues majoritairement.

Les co-produits majoritairement formés au cours de la réaction d'hydroaminométhylation sont apparentés aux produits d'aldolisation et de crotonisation. Les deux co-produits majoritaires identifiés sont issus de la réaction des aldols avec la pipéridine, suivie d'une hydrogénation. Les masses caractéristiques des deux pics correspondants ont en effet été identifiées par GCMS, avec une masse m/z de 337, et une formule la plus probable C₂₃H₄₇N. Cela correspond à des molécules totalement hydrogénées.

Dans le Schéma II. 10, nous avons représenté un exemple, issu de la réaction de la pipéridine avec le produit d'aldolisation du nonanal, suivie de l'hydrogénation de la molécule formée. Les produits issus des aldolisations croisées avec aldéhydes ramifiés peuvent aussi être obtenus.

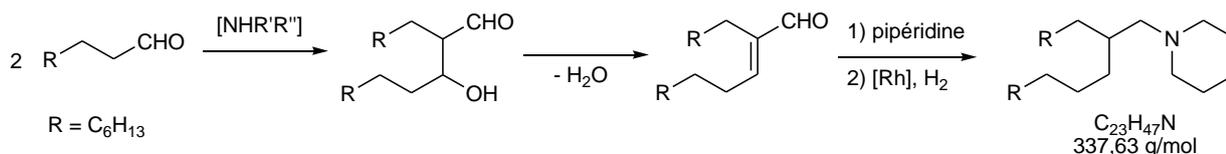


Schéma II. 10. Proposition d'une voie de formation des co-produits majoritaires (exemple décrit avec le nonanal seulement par souci de clarté)

Quelques essais catalytiques ont permis de montrer que les co-produits se forment en présence de l'amine, du catalyseur, et sous l'effet de la température. En effet, aucun de ces co-produits majoritaires n'est formé lors de l'hydroformylation, exécutée dans les mêmes conditions de température et de pression que l'HAM, mais sans amine. Il en est de même lors des essais de condensation du nonanal et de la pipéridine à température ambiante, ou d'hydroaminométhylation menée à 35°C pendant 48h.

Vitesses relatives de réactions d'hydroformylation et de condensation

Comme décrit précédemment, l'oct-1-ène peut être totalement converti durant la réaction d'hydroaminométhylation, soit en aldéhydes **83** et **84** soit en ses isomères. L'hydroformylation de l'alcène terminal est beaucoup plus rapide que celle des alcènes internes. L'analyse du milieu réactionnel a montré que les aldéhydes encore présents au sein du milieu réactionnel en fin de réaction sont les aldéhydes ramifiés. La condensation de la pipéridine avec l'aldéhyde linéaire **83** et l'hydrogénation de l'énamine **85** résultante sont plus rapides que dans le cas des isomères ramifiés. Les énamines ramifiées ont été observées en faibles quantités lors du suivi de la réaction à 60°C (Tableau II. 7). Mais dans nos conditions normales de réaction (90°C, 30 bar CO/H₂, THF), dans le cas des ligands phospholanes, les énamines n'ont pas été observées, preuve que l'étape d'hydrogénation n'est pas l'étape limitante dans nos conditions de réaction (T,P) avec ces systèmes métal-ligand.

III. Hydroaminométhylation intermoléculaire de l' α -méthylstyrène

Les études préliminaires sur l'oct-1-ène ont permis de montrer que ce substrat ne présente pas de difficultés particulières pour sa réactivité en hydroformylation ou en hydrogénation des énamines, à condition d'utiliser un système catalytique Rh-ligand approprié.

Cependant, les alcènes se rapprochant des molécules cibles pouvant être intéressantes industriellement en chimie fine se révèlent souvent beaucoup plus substitués ou encombrés. De ce fait, les réactivités peuvent changer considérablement, comme par exemple pour les substrats de type vinyarènes, comme l' α -méthylstyrène.

III.1. Régiosélectivité

L' α -méthylstyrène (ou 2-phénylpropène) **65** appartient à la famille des alcènes vinyldéniques, connus pour former majoritairement l'aldéhyde linéaire correspondant⁵⁰. Des études mécanistiques menées par Lazzaroni *et al.*⁵¹ ont démontré notamment grâce à des expériences de deutériation des intermédiaires^{50c} que cette β -régiosélectivité est liée aux espèces alkyl-rhodium formées suite à la coordination de l'alcène. Dans le cas de l' α -méthylstyrène, après la coordination de l'alcène, les deux espèces alkyl-rhodium **91** et **92** sont formées (Schéma II. 11). La présence d'un groupe phényle favorise la formation de l'espèce alkyl-rhodium tertiaire par rapport à l'autre, mais la β -H élimination est largement majoritaire devant l'insertion de CO à partir de cet intermédiaire **92**, menant donc à des ratio n : iso > 99 : 1 pour les aldéhydes correspondants.

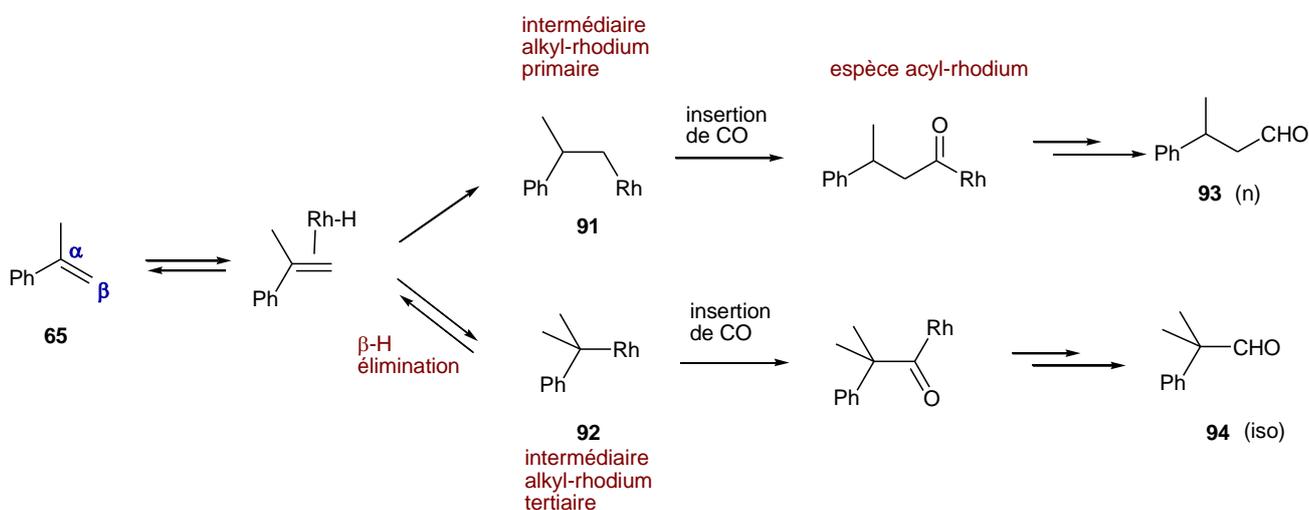


Schéma II. 11. Réactivité de l' α -méthylstyrène et formation des espèces alkyl-rhodium et acyl-rhodium

L'hydroformylation des alcènes vinyldéniques tels que l' α -méthylstyrène est en général réalisée dans des conditions de température et de pression beaucoup plus drastiques que pour les alcènes vinyliques ou aliphatiques ($T > 80^\circ\text{C}$ et $P > 80$ bar)⁵². L'activation de ces substrats est en général plus difficile que pour les alcènes de types aryléthènes, et les vitesses d'hydroformylation plus lentes.

III.2. Schéma réactionnel

Les produits et intermédiaires attendues lors de l'hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène avec la pipéridine sont représentées sur le schéma ci-dessous (Schéma II. 12).

⁵⁰ a) Y. Matsui, M. Orchin, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 246, 57. b) C. Botteghi, L. Cazzolato, M. Marchetti, S. Paganelli, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6612. c) R. Lazzaroni, G. Uccello-Barretta, S. Scamuzzi, R. Settambolo, A. Caiazzo, *Organometallics*, **1996**, 15, 4657

⁵¹ R. Lazzaroni, R. Settambolo, G. Uccello-Barretta, A. Caiazzo, S. Scamuzzi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 143, 123-130

⁵² a) L. Kollar, J. Bakos, I. Toth, B. Heil, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 350, 277-284. b) L. Kollar, P. Sandor, G. Szalontai, *J. Mol. Catal.* **1991**, 67, 191-198. c) S. Gladiali, G. Faedda, M. Marchetti, C. Botteghi, *J. Organomet. Chem.* **1983**, 244, 289-302.

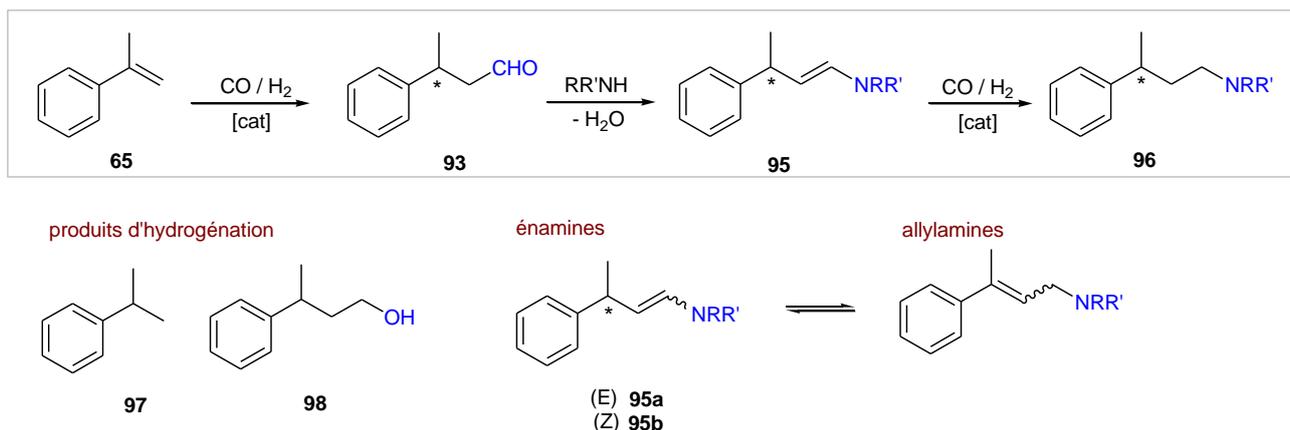


Schéma II. 12. Produits et intermédiaires attendus lors de l'HAM de l' α -méthylstyrène ($RR'NH = \text{pipéridine}$)

Du fait de la très haute régiosélectivité pour le 3-phénylbutyraldéhyde **93**, nous pouvons attendre une seule amine produit, la 1-(3-phénylbutyl)pipéridine **96**. Les deux énamines (E) **95a** et (Z) **95b** intermédiaires peuvent être formées. De plus, nous pouvons remarquer que dans le cas de la formation de très faibles quantités d'aldéhyde ramifié **94** (Schéma II. 11), celui-ci ne peut pas permettre de former une énamine par réaction avec la pipéridine, du fait de l'absence de proton en position α (voir chapitre 1, Schéma I.3). L'amine formée est chirale, puisqu'un centre asymétrique est créé lors de l'étape d'hydroformylation. La condensation de l'amine secondaire avec l'aldéhyde n'entraîne a priori pas de perte de l'information chirale, sauf en cas d'isomérisation de l'énamine formée en allylamine (Schéma II. 12).

Les produits d'hydrogénation de l'alcène, l'isopropylbenzène **97**, et du 3-phénylbutyraldéhyde, le 2-phénylpropan-1-ol **98**, peuvent être également formés, tout comme les produits des réactions secondaires décrites dans le chapitre 1.

III.3. Etat de l'art

Un seul exemple d'hydroaminométhylation de cet alcène avec la pipéridine à partir d'un système Rh-diphosphine a été reportés par Beller et al.⁴⁵. Dans des conditions similaires à celles décrites dans le Tableau II. 5, mais à 135°C, pendant 18h, la conversion est de 89%, et la sélectivité en amine de 99%. A partir du même système catalytique $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / \text{Xantphos}$, les conditions opératoires (température/durée de réaction) sont donc plus dures dans le cas de cet alcène que dans le cas des alcènes aliphatiques ou du styrène.

Quelques exemples de bisalkylation d'amines primaires avec l' α -méthylstyrène ont été décrits par Eilbracht et al.⁵³ avec l'utilisation du précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (0,17 mol%) sans addition de ligand. Dans ces conditions, d'excellentes sélectivités en amine finale tertiaire ont été obtenues (Schéma III. 1).

⁵³ T. Rische, B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2723-2742.

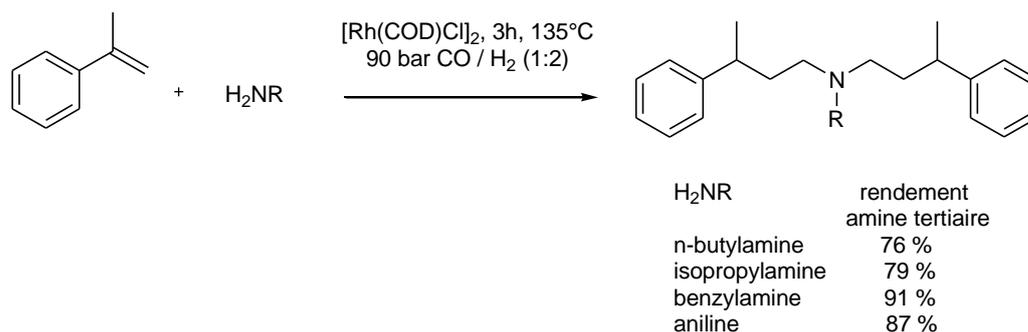


Schéma III. 1. Bisalkylation d'amines primaires avec l' α -méthylstyrène (adapté de la référence [53])

Dans notre étude sur l'hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène, nous avons utilisé la pipéridine comme amine, afin de nous affranchir non seulement des problèmes d'isomérisation imine-énamine possibles lors de l'utilisation d'amines primaires, mais aussi des problèmes de bis-alkylation que nous pourrions rencontrer avec une amine primaire.

III.4. Essais catalytiques

III.4.1 - Résultats et discussion

Nous avons choisi de mener les essais à 90°C, sous une pression de 30 bars du mélange CO/H₂. Les températures relevées dans les exemples de la littérature sont plus élevées, mais nous avons choisi de faire un compromis température/conversion. En effet, en catalyse asymétrique, notamment en hydroformylation, les excès énantiomériques sont meilleurs à plus basse température. Dans le cas de l'hydroaminométhylation, quel que soit l'alcène de départ, nous sommes limités dans la gamme de température, car l'hydrogénation des énamines ne peut pas avoir lieu si la température n'est pas assez élevée.

L'objectif étant dans un premier temps de sélectionner un système catalytique performant, nous avons choisi de fixer un temps de réaction, sans chercher la totale conversion de l'alcène, afin de comparer l'influence des différents paramètres. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau II. 9)

Screening des différents ligands

Dans ces conditions de réaction, la 1-(3-phénylbutyl)pipéridine **96** est formée de façon largement majoritaire (Tableau II. 9, entrées 3-9). Les produits d'hydrogénation détectés par GC sont l'isopropylbenzène **97** et le 3-phénylbutan-1-ol **98**, mais en faibles proportions. Dans le cas du ligand Tangphos, le produit d'hydrogénation majoritairement détecté est le 3-phénylbutan-1-ol, l'isopropylbenzène restant à l'état de traces. Comme dans le cas de l'oct-1-ène, les meilleurs résultats sont obtenus avec le ligand Ph-BPE.

Tableau II. 9. Hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène avec la pipéridine. Test des ligands diphosphines.

	Précurseur	Ligand	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			
				amine	aldéhyde	énamine	prod. hydro.
1 ^(a)	[Rh(acac)(CO) ₂]	-	32	95	4	-	1
2 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	-	18	94	5	-	1
3 ^(b)	[Rh(acac)(CO) ₂]	(R,R)-Ph-BPE	42	95	4	-	0,8
4 ^(b)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R,R)-Ph-BPE	48	92	6,5	-	1,4
5 ^(b)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R,R)-MeDuphos	36	90	7,5	-	0,5
6 ^(b)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R,R,S,S)-Tangphos	42	87	4,4	-	8
7 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R,R)-Ph-BPE	23	94	5	-	1
8 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R,R,S,S)-Duanphos	25	92	7	-	1
9 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(S)-Binapine	18	95	5	-	-
10 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	Xantphos	7	49	20	27	6
11 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R)-BINAP	0	-	-	-	-

Conditions : (a) α -méthylstyrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh = 1000, L/Rh = 1,5 eq., T = 90°C, P = 30 bar CO/H₂ (1 : 2), 40 mL THF, 1000rpm, 14h (b) α -méthylstyrène (20 mmol), pipéridine (20 mmol), S/Rh = 1000, 25h .

La mise en oeuvre des précurseurs neutre [Rh(acac)(CO)₂] et cationique [Rh(COD)₂]BF₄ (Tableau II. 9, entrées 3-4) en présence du ligand diphosphine Ph-BPE ont donné des résultats similaires en termes de conversion et sélectivités. Le temps de réaction étant assez long, la différence d'activité n'apparaît pas de façon flagrante sur l'analyse finale des milieux réactionnels. La différence d'activité est surtout mesurable en début de réaction, comme nous le verrons dans le chapitre 3.

Nous pouvons noter que les précurseurs de rhodium utilisés seuls, sans ajout de ligand diphosphine, permettent de réaliser la réaction avec de bonnes sélectivités en amine (> 94%, entrées 1 et 2, Tableau II. 9). Cependant, une différence assez importante peut être notée au niveau conversion entre le [Rh(acac)(CO)₂] (32%) et le [Rh(COD)₂]BF₄ (18%). Le précurseur cationique [Rh(COD)₂]BF₄ est très réactif et moins stable en solution que [Rh(acac)(CO)₂] en présence des réactifs. Nous pouvons supposer que comme le complexe est électrophile, l'absence de phosphine peut favoriser la coordination d'ammine, présente en large excès, qui peut ralentir la formation des espèces actives sous pression de CO/H₂. En revanche, lorsque les deux précurseurs sont mis en présence de ligand diphosphine, le ligand se coordonne au centre métallique très rapidement. Après une période d'induction, les espèces actives formées à partir des complexes rhodium-diphosphine, une fois le mélange placé sous pression, peuvent être similaires.

Les ligands phospholanes et biphosphépine choisis permettent de réaliser l'hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène avec de bonnes sélectivités en amine (> 87%). Ils sont particulièrement adaptés à la réaction tandem, puisqu'ils permettent de réaliser les deux transformations catalytiques successives, avec de faibles proportions de produits d'hydrogénation présents dans ses conditions (< 2%, sauf pour le ligand Tangphos). Pour cet alcène, l'étape limitante est l'hydroformylation. L'hydrogénation de l'énamine n'est pas une étape limitante à cette température et avec cette famille de ligands, puisque l'énamine n'est quasiment jamais observée, en analyse finale du milieu réactionnel ou lors des suivis de réaction par chromatographie. Les conversions obtenues ne dépassent pas 50%, mais cela n'est pas surprenant compte tenu de la température et de la durée de réaction (90°C-14h) utilisées, en comparaison aux résultats décrits précédemment (135°C, 18h, 89% de conversion, § III.1.3).

Le suivi de réaction (2h30, 4h30, 7h) avec le système [Rh(COD)₂]BF₄/ (R,R)-PhBPE a montré que les sélectivités en produits restent les mêmes en fonction du temps, comme remarqué pour les essais catalytiques de 14h et 25h (Tableau II. 9, entrées 4 et 7). Le facteur temps semble donc permettre d'obtenir une meilleure conversion, sans perte de sélectivité pour les réactions hydroformylation/hydrogénation de l'énamine.

Des essais ont été menés pour comparaison avec les ligands Xantphos (achiral) et (R)-BINAP. Dans le cas du ligand Xantphos, les conversion (7%) et sélectivité sont beaucoup plus faibles que dans le cas des ligands phospholanes. De plus, les quantités d'énamine et d'alcool plus importantes révèlent une faible activité en hydrogénation pour ces systèmes. Dans le cas de la (R)-BINAP, aucune conversion n'a été observée.

Influence de la pression partielle de gaz et du solvant

Une plus haute pression partielle d'H₂ dans le mélange gazeux utilisé permet d'observer une augmentation de la conversion, mais également une légère augmentation de la quantité d'isopropylbenzène formé. Au niveau mécanistique, une augmentation de la pression partielle de H₂ permet de favoriser l'addition oxydante de H₂. Cela peut d'une part faciliter la libération de l'aldéhyde à partir de l'espèce acyl-rhodium **72** (Schéma II. 3), mais également de favoriser la libération de l'isopropylbenzène à partir de l'espèce alkyl-rhodium **70** par compétition avec l'étape de cis-migration de CO menant à l'espèce acyl-rhodium **72**. L'alcool est à l'état de traces (Tableau II. 10, entrées 1 et 2). Le changement de solvant, en utilisant le mélange toluène/isopropanol (1 : 1), n'a pas permis d'obtenir une meilleure conversion mais par contre une baisse de la sélectivité en amine a été observée (Tableau II. 10, entrées 1 et 3).

Tableau II. 10. HAM de l' α -méthylstyrene, influence du solvant et des pressions partielles de CO et H₂

	Solvant	P _{CO} : P _{H₂}	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			
				Amine	aldéhyde	énamine	prod. hydro.
1	THF	1 : 2	23	94	5	-	1
2	THF	1 : 4	39	90	5	-	5
3	toluène/iPrOH	1 : 2	25	65	10	21	3,5

Conditions : [Rh(COD)₂]BF₄ ; (R,R)-Ph-BPE, α -methylstyrene (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh = 1000, L/Rh = 1,5 eq. ; T = 90°C, P = 30 bar CO/H₂ (1 : 2) , 40 ml THF, 1000 rpm, 14h

Le méthanol pouvant réagir plus facilement avec les produits formés lors de la réaction, pour former par exemple des acétals, nous avons utilisé l'isopropanol, en nous appuyant sur nos études préliminaires concernant l'influence du solvant. Dans ces conditions, la quantité d'alcool formé augmente légèrement par rapport à la réaction dans le THF, et nous avons surtout observé que l'étape d'hydrogénation de l'énamine est bien plus lente.

III.4.2 - Analyse des excès énantiomériques

Afin de mettre au point la méthode d'analyse des excès énantiomériques, nous avons synthétisé l'amine étalon sous forme de mélange racémique, étant donné que l'amine finale n'est pas commerciale. Nous avons utilisé la voie catalytique, par réaction d'amination réductrice en utilisant seulement le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] sans addition de ligand (Schéma II. 13). Aucune induction asymétrique n'est donc attendue avec ce système catalytique. Le traitement du milieu réactionnel a permis de préparer un échantillon contenant l'amine produite et le reste de pipéridine n'ayant pas réagit.

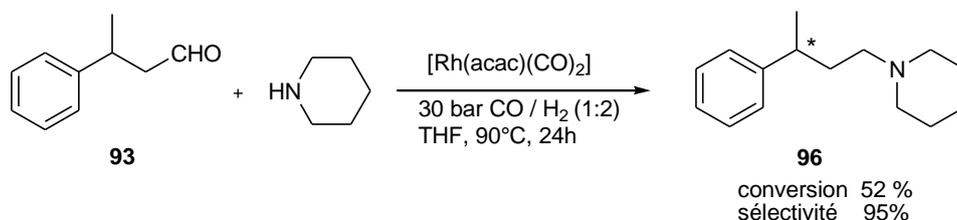


Schéma II. 13. Amination réductrice du 3-phénylbutyraldéhyde avec la pipéridine

Des essais de séparation des deux énantiomères ont été effectués sans succès par HPLC chirale au sein de la plateforme analytique de l'Université Paul Sabatier, et au sein du laboratoire d'analyses de la société Holis. Il en est de même pour la séparation par CPG chirale, à la fois au sein de la société Holis, et au sein de notre laboratoire. Nous n'avons donc pas pu mettre au point de méthode analytique permettant de séparer le mélange racémique, ni mesurer l'induction asymétrique sur cette série de molécules.

IV. Hydroaminométhylation intramoléculaire de l'isopropénylaniline

IV.1. Objectif de l'étude

Nous nous sommes intéressés à la version intramoléculaire de la réaction d'hydroaminométhylation. Les amines cycliques de type tétrahydroquinolines ou tétrahydrobenzazépines jouent un rôle important en chimie médicinale. Ces molécules peuvent être accessibles par la réaction d'hydroaminométhylation intramoléculaire, et la version asymétrique de la réaction présente donc un intérêt particulier du point de vue industriel. Des exemples de chaque série de molécules sont représentés ci-dessous (Schéma II. 14), pour lesquels les amino-alcènes de départ font apparaître le motif alcène de type propényl, comme dans l' α -méthylstyrène.

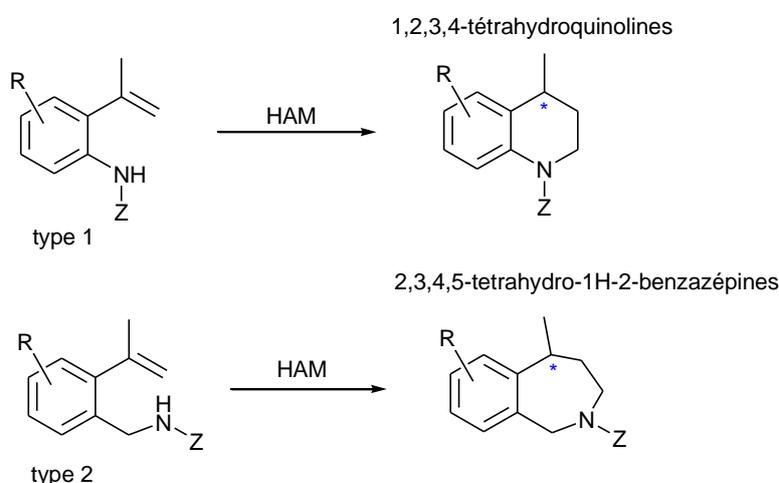


Schéma II. 14. Exemple d'amines cycliques accessibles par hydroaminométhylation intramoléculaire (R,Z = groupements fonctionnels)

Dans le cadre de notre étude, nous avons choisi d'utiliser dans un premier temps un substrat de type 1, disponible commercialement, la 2-isopropénylaniline **66** (Schéma II. 2). La voie d'accès aux tétrahydrobenzazépines est particulièrement intéressante. Nous avons commencé à l'explorer. Mais le substrat de type 2 n'est accessible que par une synthèse en plusieurs étapes, et pour des raisons pratiques et de temps évidentes, nous avons préféré utiliser un substrat commercial.

IV.2. Etat de l'art

Peu d'exemples ont été reportés concernant la version intramoléculaire de la réaction, et souvent les chimiosélectivités observées n'étaient pas très satisfaisantes.⁵⁴ La plupart concernent l'hydroaminométhylation d'amines allyliques, permettant de former des amines cycliques. Le problème de chimiosélectivité se situe au niveau de la réaction d'hydroformylation, car le clivage des espèces acyl-rhodium obtenues mène à la formation de lactames. Eilbracht *et al.* ont récemment

⁵⁴ a) Z. Zhang, I.J. Ojima, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 454, 281- 289. b) R. Gomes da Rosa, J.D. Ribeiro de Campos, R. Buffon, *J. Mol. Catal.*, **1999**, 137, 297-301. c) M.E. Krafft, L.J. Wilson, K.D. Onan, *Organometallics* **1988**, 7, 2528-2534. d) J.-Q. Zhou, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3328-3331. e) I. Ojima, Z. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4422-4425

proposé un système catalytique permettant de réaliser la réaction en milieu CO₂ supercritique et d'améliorer les sélectivités en amine cyclique, grâce au double rôle de solvant et de groupe protecteur joué par le scCO₂⁵⁵. Plus de détails ont été reportés dans la partie bibliographique du chapitre 1.

Plus proche de notre étude, Alper *et al.* ont développé un système catalytique permettant la synthèse des tétrahydroquinolines et benzazépines⁵⁶ avec le complexe de rhodium [Rh(CO)₂(TMEDA)][RhCl₂(CO)₂], possédant une partie cationique et une partie anionique. Les résultats ont été largement décrits dans la partie bibliographique du chapitre 1.

IV.3. Schéma réactionnel

Comme dans le cas de l' α -méthylstyrène, la 2-isopropénylaniline **66** ne pose pas de problème de régiosélectivité. Une seule amine produit est donc attendue. La 2-isopropénylaniline présente une fonction amine primaire, ce qui conduit dans ce cas à la formation d'un intermédiaire de type imine (-C=N-) et non énamine (-C=C-N-), même si le phénomène d'isomérisation reste possible. Dans ce cas, l'intermédiaire imine devrait être plus stable que l'énamine, du fait de la conjugaison avec le cycle benzénique. L'amine finale obtenue par hydrogénation de l'imine **98** est une amine secondaire, la 1,2,3,4-tétrahydro-4-méthylquinoline **99**. Pour ce substrat, le centre asymétrique est également créé lors de l'étape d'hydroformylation de l'alcène, et ne doit a priori pas être modifié par la séquence condensation/hydrogénation (Schéma II. 15).

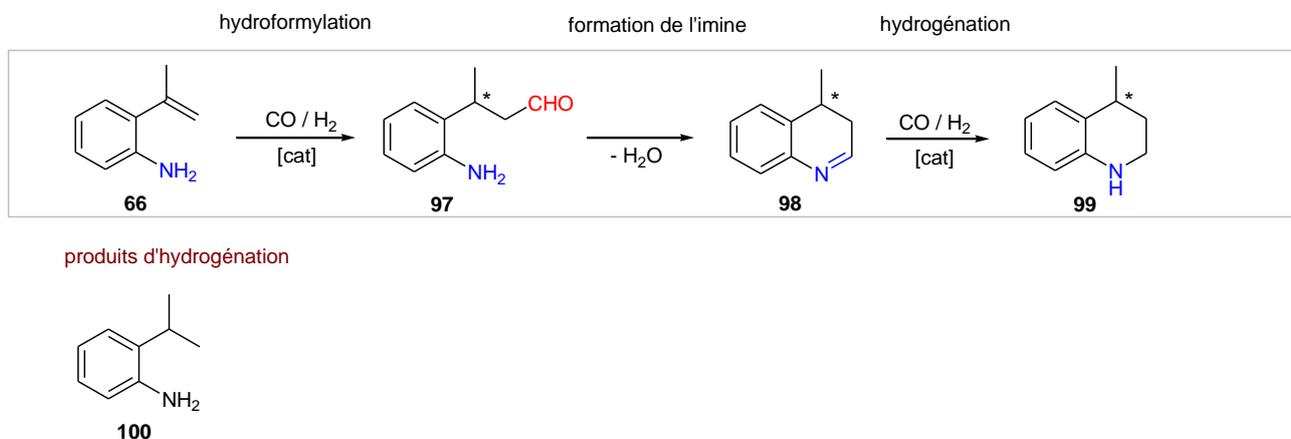


Schéma II. 15. Produits et intermédiaires attendus lors de l'hydroaminométhylation de la 2-isopropénylaniline

Dans ce cas là il n'est pas possible de décomposer en séquence hydroformylation/ amination réductrice ou de réaliser la condensation en imine pour identifier les produits formés en GC/GCMS de façon isolée. L'intermédiaire 3-(2-aminophényl)butanal **97** peut difficilement être isolé par

⁵⁵ K. Wittmann, W. Wisniewski, R. Mynott, W. Leitner, C.L. Kranemann, T. Rische, P. Eilbracht, S. Kluwer, J. M. Ernsting, C.J. Elsevier, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4584-4589.

⁵⁶ a) H. Alper, T.O. Vieira, *Chem. Commun.*, **2007**, 2710-2711. b) H. Alper, T.O. Vieira, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3, 485-487. c) K. Okuro, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4959-4961

réaction d'hydroformylation, puisque nous attendons une condensation directe entre l'aldéhyde formé et l'amine présente sur la molécule.

IV.4. Essais catalytiques

Dans des conditions données de réaction, nous avons mis en œuvre plusieurs ligands diphosphines chiraux afin de tester l'activité des complexes correspondants et de regarder si il y avait une induction chirale au niveau de l'amine finale. Le screening des différents ligands a été effectué à 90°C, sous 30 bar CO/H₂ (1:2), avec 0,2 mol % des précurseurs de rhodium cationiques préformés [Rh(COD)(P-P)]BF₄, [Rh(CO)₂(P-P)]BF₄ ou de [Rh(acac)(CO)₂] ((P-P = ligand diphosphine, COD = 1,5-biscyclooctadiène). Nous avons également étudié l'influence de la température (60°C, 90°C, 110°C) sur la répartition des produits formés.

IV.4.1 - Complexes cationiques du rhodium

La synthèse des précurseurs cationiques du rhodium de type [Rh(COD)(P-P)]BF₄ (P-P= diphosphine) a été effectuée selon la procédure générale décrite dans la partie expérimentale (chapitre 5), à partir du dimère de rhodium [Rh(COD)Cl]₂.

Nous avons choisi d'utiliser des complexes préformés afin d'être sûrs des complexes Rh-phosphine de départ. En effet, particulièrement dans le cas du ligand Tangphos, l'utilisation du complexe performé pour l'hydroformylation du styrène a permis d'obtenir de meilleures énantiosélectivités. Il a été mis en évidence que la présence d'un excès de ligand mis en œuvre avec le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] dans l'hydroformylation du styrène mène à la formation d'espèces de type [Rh(P-P)₂][acac] qui induisent une diminution importante de l'énantiosélectivité²⁶ (Tableau II. 2).

Choix du diène

L'utilisation de complexes cationiques de type [Rh(diolfine)(P-P)]anion est très répandue en hydrogénation asymétrique. La présence de la diolfine (le plus souvent NBD= 2,5-norbornadiène ou COD) est intéressante car elle permet de stabiliser le complexe préformé, mais n'est pas sans influence sur la cinétique de la réaction. Elle est aussi à l'origine non seulement de périodes d'induction plus ou moins importantes selon la diolfine et le ligand chiral utilisés, mais aussi d'une perturbation de l'activité catalytique due au phénomène d'hydrogénation partielle de la diolfine⁵⁷. L'influence du diène sur les complexes du rhodium et leur activité catalytique en hydrogénation asymétrique a été largement décrite par Heller et al.⁵⁸. Les auteurs ont notamment montré qu'il existe

⁵⁷ D. Heller, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, "Catalyst Inhibition and Deactivation in Homogeneous Hydrogenation" Handbook of Homogeneous Hydrogenation (Eds.: J. G. de Vries, C. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, 2007, Chap. 44, pp. 1483–1516.

⁵⁸ a) A. Preetz, H.J. Drexler, C. Fischer, Z. Dai, A. Börner, W. Baumann, A. Spannenberg, R. Thede, D. Heller, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 1445-1451. b) W. Braun, A. Salzer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, D. Heller, *Dalton Trans.*, **2003**, 1606–1613. c) H.-J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fischer, D. Heller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 89–102. d) A. Börner, D. Heller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 223-225.

une grande différence de vitesses de réaction ($>$) selon la façon dont le catalyseur est préformé : $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{solvant})_2]\text{BF}_4 > [\text{Rh}(\text{P-P})(\text{COD})]\text{BF}_4 > [\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 + (\text{P-P})$.

Dans notre cas, il est vraisemblable que le problème est différent, du fait de la présence de CO. A partir du complexe $[\text{Rh}(\text{dioléfine})(\text{P-P})]^+$ en solution, l'espèce $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]^+$ est en effet très rapidement formée sous pression de CO, donc la formation des espèces actives s'effectue plus vraisemblablement à partir de ces complexes dicarbonyl-rhodium. Nous avons donc utilisé le diène COD pour toutes nos synthèses, les premiers complexes préformés avec le ligand Ph-BPE s'étant révélés plus stables avec le ligand COD qu'avec le ligand NBD.

Les synthèses ont été effectuées avec de bons rendements pour tous les ligands ($> 90\%$), excepté dans le cas du ligand (S)-Binapine, où le complexe pur n'a pu être isolé. Nous avons donc utilisé dans ce cas le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / diphosphine. Les caractérisations des complexes sont données en partie expérimentale (Chapitre 5).

IV.4.2 - Résultats et discussion

Influence de la température

Les premiers tests ont été réalisés avec le ligand (R,R)-Ph-BPE, qui a donné les meilleurs résultats dans l'hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène. Dans les conditions choisies, le produit majoritairement formé est l'amine attendue. L'intermédiaire imine **98** et la 2-isopropylaniline **100** ont également été identifiés (Figure II. 2). Les analyses GC et GCMS, ainsi que l'analyse par RMN ^1H du brut réactionnel ont permis de confirmer l'attribution des produits formés.

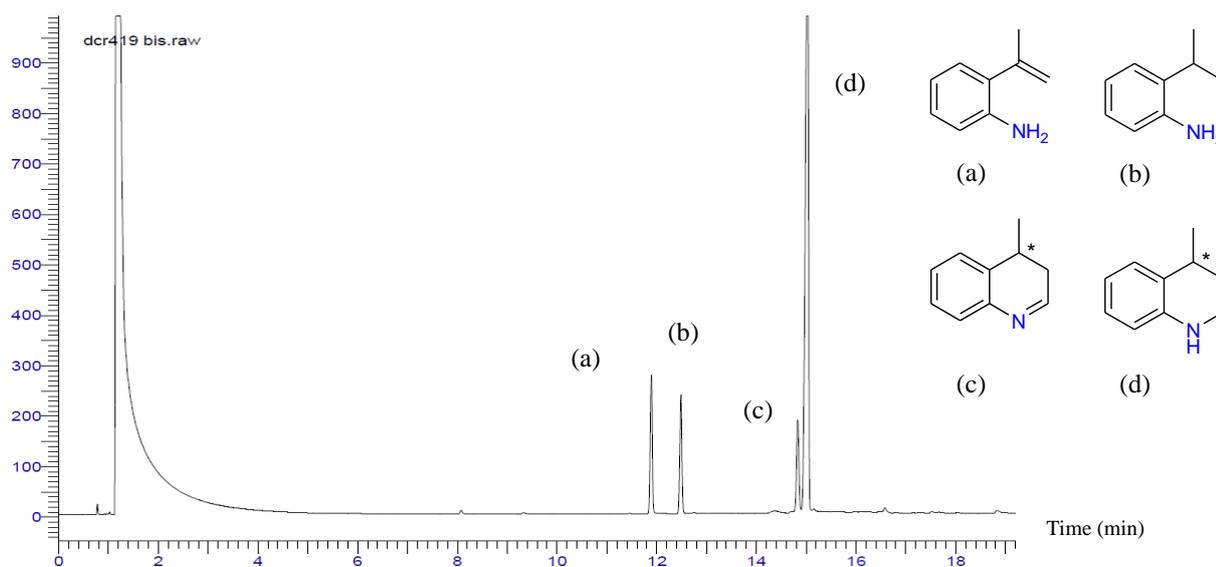


Figure II. 2. . Chromatogramme type obtenu lors de la réaction d'hydroaminométhylation de la 2-isopropénylaniline. (a) 2-isopropénylaniline (b) 2-isopropylaniline (c) 3,4-dihydro-4-méthylquinoline (d) 1,2,3,4-tétrahydro-4-méthylquinoline

Les conditions d'activation de l'isopropénylaniline **66** sont similaires à celles de l' α -méthylstyrène. A 60°C, et à partir du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$, une très faible conversion de 5% est observée. L'augmentation de température de réaction à 90°C puis 110°C permet d'augmenter de façon significative la conversion observée (51% et 87%) et d'obtenir une sélectivité en amine **99** de 85% (Tableau II. 11).

Tableau II. 11. Influence de la température. Hydroaminométhylation de la 2-isopropénylaniline

		Sélectivité produits (%)				
T (°C)	Conversion (%)					ee %
1	60°C	5	20	80	-	0
2	90°C	51	14	85	1	0
3	110°C	87	11	70	8	0

Conditions : 0,2 mol% $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$, 2-isopropénylaniline (5 mmol) , 30 bar CO/H₂ (1: 2), 45 ml THF, 14h, 1000 rpm

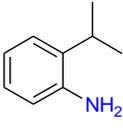
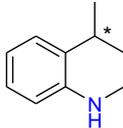
Nous avons pu observer que la réaction d'hydrogénation de la double liaison C=C du substrat de départ est une réaction compétitive avec celle d'hydroformylation, puisque la 2-isopropénylaniline se forme dès le début de l'essai catalytique, et est le produit majoritairement formé après la 1,2,3,4-tétrahydro-4-méthylquinoline **99**.

Distribution des produits au cours du temps

Un suivi de réaction par analyse GC a été effectué lors d'un essai effectué avec le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$, à 90°C, afin d'étudier la distribution des produits au cours du temps (Tableau II. 12). L'idée est d'essayer de déterminer si une réaction est prépondérante ou non en fonction du temps.

Le suivi de la réaction par prélèvements du mélange réactionnel a montré qu'au fur et à mesure que le substrat de départ est converti, les sélectivités correspondant aux trois produits observés sont constantes. Les réactions d'hydroformylation de l'alcène, d'hydrogénation de l'alcène et de l'imine s'effectuent simultanément au sein du réacteur, et non successivement.

Tableau II. 12. Etude de la distribution des produits au cours de la réaction en fonction du temps

Plvt	Conversion (%)	Sélectivité produits (%)			ee %	
						
1	2h30	17	12	81	6	0
2	4h30	22	13	82	5	0
3	6h	34	11	82	7	0
4	23h	56	15	79	5	0

Conditions : 0,2 mol% [Rh(CO)₂(R,R)-Ph-BPE]BF₄, 2-isopropénylaniline (5 mmol) , 30 bar CO/H₂ (1: 2), 45 ml THF, 1000 rpm. Plvt = prélèvement effectué au bout de X heures.

Screening de ligands

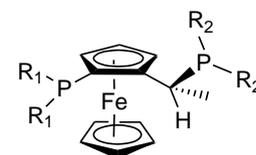
Les ligands décrits précédemment pour la réaction intermoléculaire ont été évalués pour la version intramoléculaire, à partir de complexes préformés (Tableau II. 13).

Pour chaque essai, le produit majoritairement obtenu est l'amine. Le sous-produit principal est toujours la 2-isopropylaniline. Quel que soit le ligand, la réaction d'hydrogénation de la double liaison C=C reste compétitive avec l'hydroformylation. Ce phénomène n'ayant pas été observé avec l' α -méthylstyrène, nous pouvons penser que la présence du groupement amine n'est pas innocente, surtout du fait de la géométrie de la molécule d'isopropénylaniline. Lors de la coordination de la double liaison C=C au centre métallique, l'atome d'azote se trouve à proximité, et peut se coordonner au centre métallique (voir chapitre 4), occupant une position de coordination. Cela pourrait défavoriser l'étape d'insertion de CO.

Les meilleures conversion (51%) et sélectivité (85%) en amine sont obtenues avec le complexe [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄. Pour l'ensemble des ligands, les conversions sont similaires à celles obtenues dans le cas de l' α -méthylstyrène. Le ligand Me-Duphos reste moins performant en hydroformylation que le ligand Ph-BPE.

Logiquement, les ligands les plus performants en hydrogénation comme les ligands Tangphos et PPF-PXyl₂⁵⁹ (Schéma II. 16) mènent aux plus grandes quantités d'isopropylaniline dans le mélange (entrées 4 et 7).

Le ligand Duanphos permet d'obtenir une meilleure sélectivité en amine que le ligand Tangphos (entrées 4 et 5).



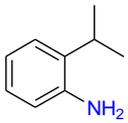
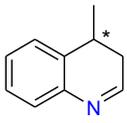
PPF-PXyl₂ 112
R₁ = Ph, R₂ = 3,5-di-CH₃-Ph

Schéma II. 16. Ligand PPF-PXyl₂

⁵⁹ Ce ligand sera présenté chapitre 3.

La différence est due au fait que pour ce substrat, le ligand Tangphos favorise l'hydrogénation de l'alcène plus que l'hydroformylation. Le ligand Duanphos, moins σ -donneur, doit favoriser au contraire l'hydroformylation, se révélant donc plus adapté à la réaction tandem.

Tableau II. 13. Test de différents ligands diphosphine. Hydroaminométhylation de la 2-isopropénylaniline

Précurseur	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			% ee	
						
1	[Rh(acac)(CO) ₂]	25	43	57	-	0
2	[Rh(acac)(CO) ₂] + (R,R)-Ph-BPE	48	13	82	5	0
3	[Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	51	14	85	1	0
4	[Rh(COD)((R,R,S,S)-Tangphos)]BF ₄	44	32	59	8	0
5	[Rh(COD)((R,R,S,S)-Duanphos)]BF ₄	36	22	74	4	0
6	[Rh(COD)((R,R)-MeDuphos)]BF ₄	41	22	73	5	0
7	[Rh(acac)(CO) ₂] + (R)-(S)-PPF-PXyl ₂ ^(a)	46	29	68	12	1,5
8	[Rh(acac)(CO) ₂] + (S)-Binapine ^(a)	23	19	80	1	0
9	[Rh(acac)(CO) ₂] + (S)-Binapine ^(a,b)	32	56	44	-	0

Conditions : 0,2 mol% [Rh], 2-isopropénylaniline (5 mmol), 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), THF, 14h, 1000 rpm.
(a) L/Rh = 1,2 eq. (b) 10 bar

Quelle que soit la température et quel que soit le ligand, aucun produit secondaire n'a été observé, provenant des possibles réactions parallèles, comme l'hydroaminométhylation intermoléculaire entre deux molécules de départ ou la réaction de l'amine secondaire formée avec l'intermédiaire aldéhyde. La réaction intramoléculaire est donc favorisée.

Par rapport à l'utilisation du précurseur [Rh(acac)(CO)₂] seul, nous pouvons remarquer que la présence des ligands diphosphines (R,R)-Ph-BPE et (S)-Binapine permet d'augmenter la sélectivité en amine (Tableau II. 13, entrées 1, 2 et 8), et permet de limiter la réaction d'hydrogénation de l'alcène. La présence du ligand diphosphine coordonné au rhodium polarise la liaison rhodium-alkyle, et la migration sur le CO menant à l'espèce acyl-rhodium s'effectue plus facilement. A 10 bar de CO/H₂ (1 :2), la sélectivité en amines décroît considérablement, passant de 80% à 44% (entrée 8 et 9), et le produit majoritairement formé est la 2-isopropylaniline.

Les sélectivités et conversion obtenues avec les systèmes neutre [Rh(acac)(CO)₂] / diphosphine et cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ au bout de 14 heures de réaction sont très proches (Tableau II. 13, entrées 2 et 3). Au bout d'un temps de réaction assez long, comme dans le cas de l'oct-1-ène, il n'y a pas de différences observées entre les deux systèmes neutres et cationiques. Cependant, il serait nécessaire d'effectuer un suivi cinétique en début de réaction (au-delà de la période d'induction liée à la réactivité du substrat), car il est vraisemblable que nous pourrions observer une différence

d'activité entre les deux systèmes, liée à une période d'induction pour former les espèces actives dans le cas du précurseur cationique. Des éléments de discussion seront apportés au chapitre 4.

IV.4.3 - Analyses des excès énantiomériques

L'analyse des excès énantiomériques a été effectuée par CPG chirale. La 1,2,3,4-tetrahydro-4-méthylquinoline n'étant pas disponible commercialement, le mélange racémique d'amine étalons a été préparé par hydroaminométhylation, à l'aide du précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ seul, dans des conditions similaires à celles décrites précédemment (Tableau II. 13, entrée 1) afin qu'il n'y ait aucune induction asymétrique. Dans ces conditions, l'imine n'est pas détectée dans le milieu. L'isolation de l'amine cible finale par traitement du milieu réactionnel est rendue difficile car tous les réactifs et intermédiaires sont des amines. La mise au point de la méthode de CPG chirale a été effectuée à partir du mélange d'amines racémiques, et permet une séparation nette des deux énantiomères.

Tous les excès énantiomériques mesurés sur les mélanges réactionnels, que ce soient les essais à différentes températures ou pour le screening de ligands, se sont révélés proches de zéro, ou de l'ordre de 1-2%, c'est-à-dire dans le domaine de l'incertitude expérimentale. La mise en œuvre de systèmes neutre ou cationique avec le ligand (R,R)-Ph-BPE n'a pas eu d'influence sur l'obtention d'excès énantiomériques (Tableau II. 13, entrées 2 et 3). Lors de l'essai permettant de suivre la distribution des produits en fonction du temps (prélèvements à 2h30, 4h30, 6h, et fin de réaction), les échantillons prélevés ont immédiatement été injectés en CPG chirale pour vérifier qu'il n'y avait pas de racémisation dans le temps, mais là encore les excès énantiomériques mesurés étaient proches de zéro. Cette absence d'excès énantiomériques sera discutée à la fin du chapitre 3.

Résumé des principaux points du chapitre

- Identification de ligands diphosphine performants en hydroaminométhylation

Les ligands diphosphine de type phospholane des familles Duphos et BPE, et de type biphospholanes P-chirogéniques comme les ligands Tangphos, Duanphos et Binapine, permettent de réaliser l'hydroaminométhylation de différents substrats, tant en version inter qu'en version intramoléculaire. Le ligand Ph-BPE s'est révélé le plus performant pour l'ensemble des trois alcènes étudiés.

- Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

L'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène a permis de mettre en évidence que les ligands choisis étaient performants pour l'enchaînement des deux étapes catalytiques. Dans les conditions de réactions choisies, la réaction secondaire majoritaire dans le cas de ce substrat est l'isomérisation de l'alcène, menant à la formation des amines isomères correspondantes.

- Hydroaminométhylation de l' α -méthylstyrène et de l'isopropénylaniline

L'hydroaminométhylation des alcènes de type vinylidènes a été réalisée avec la série de ligands biphospholanes, avec de bonnes sélectivités en amines. L'étape limitante dans le cas de ces deux alcènes est l'hydroformylation. Dans nos conditions, l'étape d'hydrogénation des intermédiaires énamine ou imine ne présente pas de difficulté particulière. Dans le cas de l'isopropénylaniline, la réaction compétitive est l'hydrogénation de la double liaison C=C, et aucun excès énantiomérique n'a été obtenu.



Chapitre 3

Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydrogénation



Chapitre 3 :

Hydroaminométhylation avec induction asymétrique lors de l'étape d'hydrogénation

Suivant la démarche présentée au chapitre 1 rationalisant le choix des substrats de départ en fonction des objectifs, nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydroaminométhylation intermoléculaire d'un alcène permettant de créer le centre asymétrique lors de l'étape d'hydrogénation de l'énamine.

Toujours avec pour objectif l'intérêt industriel, et afin de proposer un système catalytique flexible, nous avons choisi d'utiliser le styrène comme molécule modèle. Le motif vinylique peut en effet se retrouver sur plusieurs substrats d'intérêt industriel, et en particulier les aryléthylamines qui sont intéressantes pour leurs propriétés thérapeutiques. Il serait également possible de développer une approche intramoléculaire pour accéder aux amines cycliques à 6 ou 7 chaînons, dans une démarche similaire à celle décrite dans le chapitre précédent.

I. Enjeux de l'hydroaminométhylation du styrène

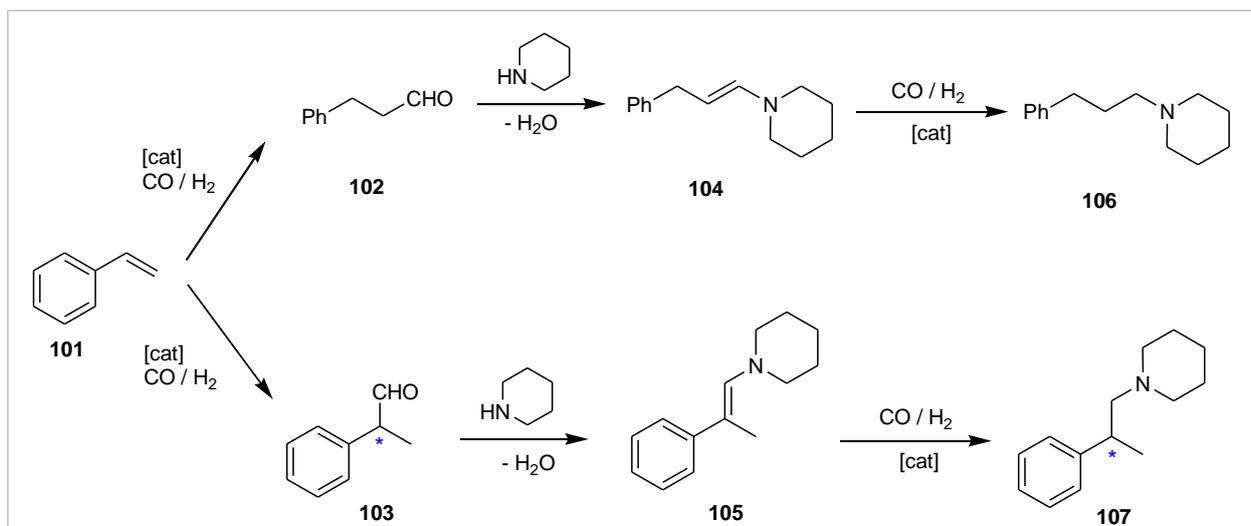
I.1. Schéma réactionnel

Le schéma réactionnel de l'hydroaminométhylation du styrène est représenté ci-dessous (Schéma III. 1). Dans le cas du styrène, les régio-, chimio-, et énantiosélectivité de la réaction vont entrer en jeu. Pour nous affranchir d'une isomérisation éventuelle imine-énamine, nous avons utilisé une amine secondaire, la pipéridine.

Les deux amines linéaire et ramifiée peuvent être obtenues à partir du styrène **101**. L'intérêt de cet alcène est que de très bonnes régiosélectivités peuvent être obtenues pour l'aldéhyde ramifié **103**, isomère qui nous intéresse, lors de l'hydroformylation.

Le point à souligner est que l'énamine **105** formée à partir de l'aldéhyde ramifié est une énamine conjuguée, et donc a priori plus difficile à hydrogéner qu'une énamine obtenue par hydroaminométhylation d'un alcène aliphatique comme l'oct-1-ène. L'étape limitante sera ici l'hydrogénation et le catalyseur devra de ce fait être désigné en fonction.

L'amine ramifiée est chirale et l'étape clef pour la création du centre asymétrique est l'hydrogénation de l'énamine. En effet, l'aldéhyde ramifié formé est chiral, mais la condensation de la pipéridine pour former l'énamine entraîne une perte de l'information chirale par formation de la double liaison C=C-N (Schéma III. 1).



Produits d'hydrogénation observés

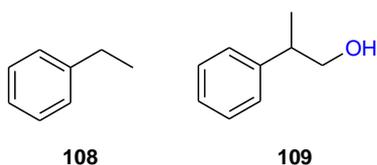


Schéma III. 1. Schéma réactionnel de l'hydroaminométhylation du styrène avec la pipéridine

Nous nous sommes attachés à proposer un système catalytique pouvant permettre une version asymétrique de la réaction. De ce fait, les conditions de réaction n'ont pas été optimisées pour obtenir un ratio en amines ramifiée/linéaire (iso : n) maximum. Nous nous sommes focalisés sur la chimiosélectivité et l'énantiosélectivité, et sur la réactivité des espèces mises en jeu afin de pouvoir développer un outil catalytique adaptable à d'autres molécules dérivées.

I.2. Etat de l'art

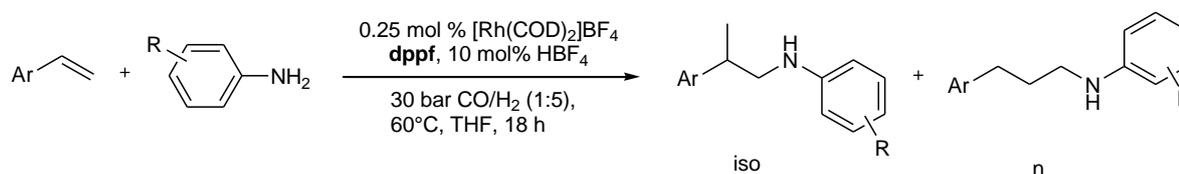
Peu d'études concernent l'hydroaminométhylation spécifique des aryléthylènes. Les premiers exemples ont été décrits par Eilbracht *et al.*¹, avec le précurseur $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, à hautes pression et température (110 bar, 110 °C). Alper *et al.* ont également utilisé un complexe zwitterionique, $[\text{Rh}^+(\text{COD})(\eta^6\text{-PhBPh}_3)^-]$, dans des conditions plus douces (< 80 bar, 80 °C). Ce dernier exemple a été développé dans la partie bibliographique du chapitre 1.

Un système de type Rh-diphosphine a été proposé par Beller *et al.*², permettant d'obtenir l'amine ramifiée avec de bons ratio iso : n. Plusieurs ligands phosphines achiraux ont été testés, et le système $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4/\text{dppf}$ en présence d'acide tétrafluoroborique HBF_4 a permis de réaliser

¹ a) T. Rische, B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2723-2742. b) T. Rische, P. Eilbracht, *Synthesis* **1997**, 1331.

² L. Routaboul, C. Buch, H. Klein, R. Jackstell, M. Beller, *Tet. Lett.*, **2005**, 46, 7401-7405

l'hydroaminométhylation de styrènes en présence de des dérivés d'anilines avec de bonnes régiosélectivités pour le produit ramifié.



Ar = C₆H₅, *p*-ClC₆H₄, *p*-MeOC₆H₄
R = H, -OMe, -CF₃, -CN

amine majoritaire

Schéma III. 2. Hydroaminométhylation de styrènes avec les dérivés d'anilines (adapté de la référence [2])

La présence d'acide tétrafluoroborique permet d'augmenter de façon significative le rendement en amines et de légèrement augmenter le ratio iso : n (Tableau III. 1). Les auteurs proposent que la présence de l'acide pourrait favoriser la formation d'ions iminiums qui seraient hydrogénés plus facilement, à partir de l'intermédiaire imine formé.

Tableau III. 1. Hydroaminométhylation du styrène (référence [2])

entrée	Ligand	Additif	Rendement amines (%)	Ratio iso:n
1	PPh ₃	-	7	98 :2
2	PPh ₃	HBF ₄	52	99:1
3	Xantphos	-	29	78 :22
4	Xantphos	HBF ₄	94	85 :15
5	dppe	-	12	61 :39
6	dppe	HBF ₄	49	86-14
7	dppent	-	10	93:7
8	dppent	HBF ₄	35	>99:1
9	dppf	-	30	80:20
10	dppf	HBF ₄	96	88:12

Conditions de réaction : styrène (10 mmol) ; aniline (10 mmol) ; 0,25 mol% [Rh(COD)₂]BF₄ ; 0,25mol% diphosphine ; 60°C ; THF ; 30 bar CO/H₂ (1:5) ; 18h de réaction

L'hydroaminométhylation du styrène impliquant des ligands P-N de type *o*-diphénylphosphino-[N-(2-hydroxyethyl)-N-méthyl]aniline, dans des complexes cationiques du rhodium³ de type [Rh(COD)(P-N)]⁺, a été décrite dans le chapitre 1. Aucun exemple ne décrit une approche asymétrique de la réaction par introduction de ligands chiraux dans la sphère de coordination du rhodium.

³ I.D. Kostas, *J. Chem. Res.(S)*, **1999**, 630-631

II. Approche monométallique

Les essais catalytiques d'hydroaminométhylation du styrène ont tout d'abord été menés afin de faire un screening des ligands potentiels permettant de réaliser la réaction tandem, d'étudier leur activité et l'induction asymétrique apportée. Plusieurs approches ont ensuite été développées afin d'améliorer les sélectivités obtenues.

II.1. Choix des ligands

Les ligands de type Duphos, BPE, et Binapine, détaillés dans le chapitre précédent, restent nos ligands de choix pour l'hydroaminométhylation du styrène (Schéma II.5). Cependant, comme l'hydrogénation de l'énamine est l'étape qui devrait poser problème, nous avons décidé de tester des ligands à plus fort potentiel en hydrogénation, et de caractéristiques structurales un peu différentes (Schéma III. 3). L'idéal serait que le ligand soit sélectif de l'hydrogénation de l'énamine par rapport à l'alcène. Si le ligand est trop performant en hydrogénation, le risque est que la vitesse d'hydrogénation de l'alcène de départ soit plus grande que celle de l'hydroformylation. Le fait que le styrène soit très réactif pour l'hydroformylation permet d'envisager de changer un peu la nature du ligand, quitte à ce que celui-ci soit un peu moins performant en hydroformylation. Mais il faut tout de même choisir des ligands suffisamment π -acides compatibles avec cette étape. Ce type de raisonnement ne serait pas forcément valable pour des substrats tels que l' α -méthylstyrène ou la 2-isopropénylaniline décrits dans le chapitre 2, puisque l'activation du substrat pour l'hydroformylation est plus difficile, et nous avons vu que l'hydrogénation de l'alcène de départ est déjà une réaction compétitive.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux ligands dérivés du ferrocène, reconnus pour leur activité en hydrogénation et en particulier les ligands de type Josiphos. Quelques-uns ont été testés en hydroformylation asymétrique du styrène^{4,5}. La nature des substituants portés par les atomes de phosphore joue un rôle crucial, comme le montrent les résultats reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau III. 2). Parmi les quatre ligands, les ligands **110**, **111** et **113** ont donné les meilleures énantiosélectivités. Nous nous sommes plutôt intéressés au ligand (R)-(S)-PPF-PXyl₂ **112**, car les conversion et ratio iso : n sont bien meilleurs. Ce ligand est le seul à porter des substituants attracteurs aromatiques sur les deux atomes de phosphore, et est le moins σ -donneur des quatre, ce qui favorise l'hydroformylation.

⁴ A.T. Axtell, J. Klosin, K.A. Abboud, *Organometallics*, **2006**, 25, 5003–5009

⁵ J. Klosin, C.R. Landis, *Acc.Chem.Res.*, **2007**, 40, 1251-1259

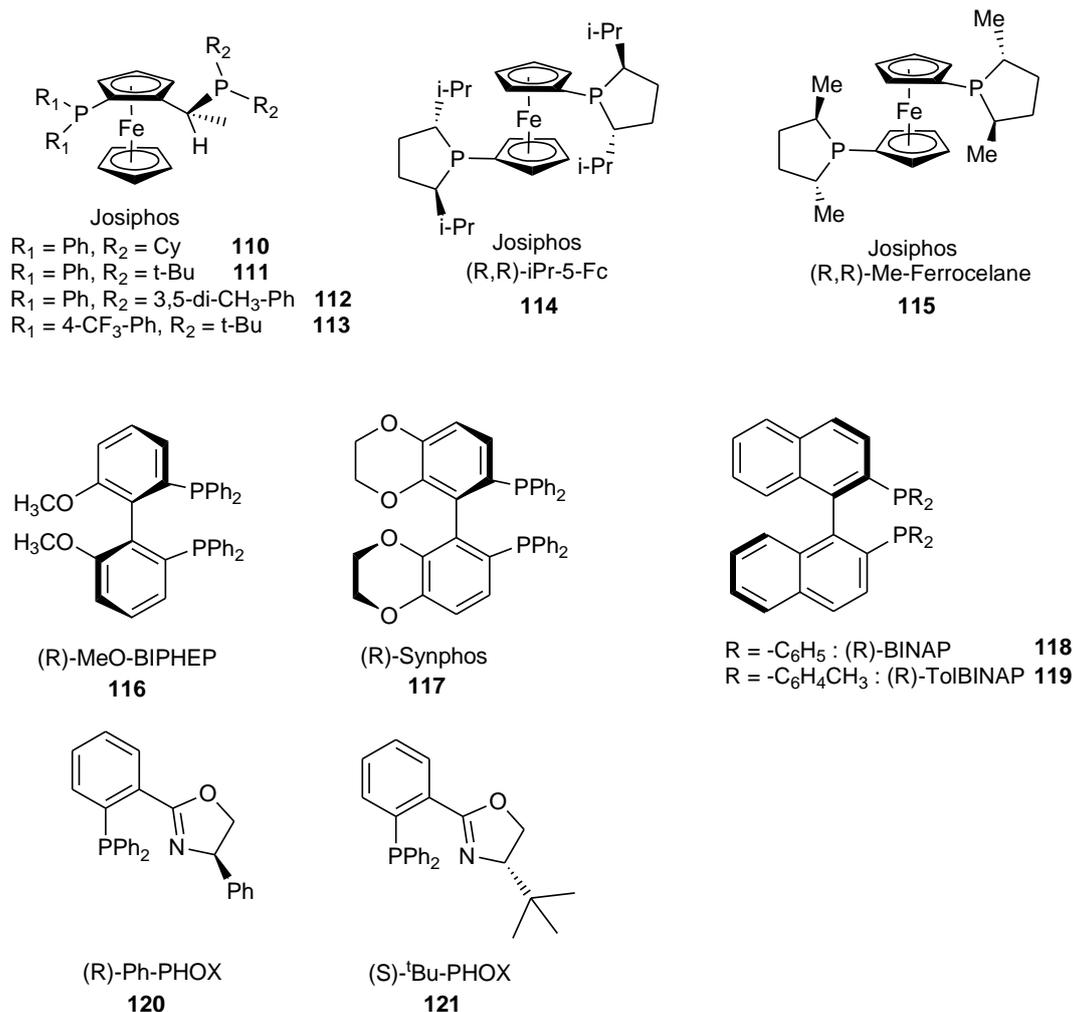


Schéma III. 3. Ligands phosphines performants en hydrogénation

Tableau III. 2. Hydroformylation asymétrique du styrène (adapté de la référence [4])

entrée	Ligand	Conv. (%)	iso/n	%ee
1 ^(a)	(R,R)-Ph-BPE	57	45,0	94 (R)
2 ^(a)	(R,R)-i-Pr-5-Fc	9	3,2	15 (R)
3 ^(b)	Josiphos (110)	14	11,9	39 (R)
4 ^(b)	Josiphos (111)	5	5,4	43 (R)
5 ^(b)	Josiphos (112)	45	20,1	38 (S)
6 ^(b)	Josiphos (113)	9	4,8	40 (R)

Conditions de réaction : $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$; 80°C ; toluène ; 10 bar
 CO/H_2 (1:1) ; 3h de réaction (a) L/Rh=1,2 ; S/Rh = 5000 ; 3h de
 réaction (b) L/Rh=2, S/Rh = 3000, 3h de réaction

Afin de comparer l'influence de la géométrie des ligands, nous testerons le ligand de type ferrocenyl substitué par des cycles phospholanes (similaires à ceux de la Me-BPE ou MeDuphos) au niveau de chacun des cycles pentadiényles, noté Me-Ferrocélane 115. Ce ligand est l'analogie du ligand noté (R,R)-i-Pr-5-Fc 114, mais doit être légèrement moins basique du fait des substituants méthyles qui remplacent les isopropyles (Tableau III. 2, Schéma III. 3)

Nous avons décidé de tester également des ligands de type P-N et notre choix s'est en particulier porté sur les ligands phosphine-oxazoline^{6,7} qui ont apporté de nouvelles possibilités dans le domaine de l'hydrogénation asymétrique, notamment celle des imines et des oléfines. Les deux ligands testés sont les ligands Ph-PHOX⁸ **120** et ^tBu-PHOX⁹ **121**. Nous pourrions ainsi comparer l'influence des substituants électroattracteur phényle et électrodonneur tert-butyle. Dans nos conditions de réaction, le mode de coordination de ces ligands P-N peut-être différent de celui observé en hydrogénation, du fait de la présence de CO et d'amines plus basiques que l'oxazoline. L'atome de phosphore peut venir se coordonner au centre métallique, et l'azote apporter un caractère plutôt hémilabile au ligand¹⁰. Ces ligands sont plus souvent utilisés avec des complexes de l'iridium¹¹. Dans notre étude, ils peuvent se révéler intéressants pour un système bimétallique rhodium/iridium.

Nous avons ensuite testé les ligands de type biaryl atropoisomériques¹², et plus précisément les ligands à squelette biphenyle, tels que les diphosphines MeO-BIPHEP¹³ **116** et Synphos^{14,15} **117** (Schéma III. 3), ainsi que le ligand de type binaphtyl Tol-BINAP **119**. En hydrogénation asymétrique, les énantiosélectivités observées avec ces ligands sont souvent reliées à l'angle dièdre des complexes métal-ligand formés (MeO-BIPHEP : 68,6°), qui peut être modifié par l'introduction de substituants variés sur les cycles aromatiques du squelette biaryl.

⁶ C.Claver, E.Fernandez, « Imine hydrogénation » dans *Modern Reduction Methods*, (Eds : P.G. Andersson et I.J. Munslow), chap 10, pp.237-296

⁷ G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem.Res.*, **2000**, *33*, 336

⁸ P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566-568

⁹ ^tBu-PHOX : ligand synthétisé au sein de la société HOLIS Technologies.

¹⁰ J. Andrieu, J-M. Camus, P. Richard, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 51-61

¹¹ A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4003 – 4009

¹² H. Shimizu, I. Nagasaki, N. Sayo, T. Saito, dans *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, (Ed : Armin Börner), **2008**, WILEY-VCH

¹³ R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schoenholzer, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 2, 370-89.

¹⁴ Ligand mis fourni par le Pr Jean-Pierre Genet, de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie Paris.

¹⁵ a) J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. b) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4591.

II.2. Systèmes rhodium-ligands diphosphines

II.2.1 – Influence des paramètres de la réaction

L'évaluation des performances des ligands diphosphines cités précédemment pour l'hydroaminométhylation du styrène a été précédée de quelques essais préliminaires avec le ligand (*R,R*)-Ph-BPE, qui nous ont permis de regarder l'influence de la température, des pressions partielles de CO et H₂ et celle de la nature cationique ou neutre des précurseurs de rhodium mis en jeu.

Influence de la température

Nous avons choisi de réaliser les essais catalytiques à une température de réaction de 90°C, puisqu'à plus basse température, même si l'hydroformylation du styrène peut s'effectuer, l'étape d'hydrogénation devient largement limitante. En effet, lorsque la réaction est effectuée à 60°C, la conversion du styrène est très légèrement inférieure à celle obtenue à 90°C, mais par contre la sélectivité en amines diminue de façon très significative et la proportion d'énamines non hydrogénées est bien plus importante (entrées 1 et 2, Tableau III. 3). Dans ce cas, la présence de l'énamine linéaire a pu être détectée par GC. Cependant l'énamine ramifiée est présente de façon très majoritaire, ce qui explique le faible ratio iso : n observé pour les amines finales.

L'augmentation de la température de 90 à 110 °C permet d'augmenter la sélectivité en amines qui passe de 29% à 74 %, car cela favorise l'hydrogénation des énamines (entrées 3 et 4, Tableau III. 3). La proportion des produits d'hydrogénation augmente également. Le principal produit d'hydrogénation présent en solution est le 2-phénylpropanol **109**. Des traces d'éthylbenzène **108** sont détectées. A 110 °C, la régiosélectivité pour l'aldéhyde ramifié est inférieure à celle observée à 90 °C. Le ratio iso : n obtenu à 110 °C est similaire à celui obtenu à 90 °C, alors qu'il ne reste plus beaucoup d'énamine non hydrogénée. L'augmentation de la température à 110 °C favorise la formation de l'aldéhyde linéaire et implique une diminution du ratio iso : n final. Ceci est dû au fait qu'il reste beaucoup d'énamine ramifiée non hydrogénée à 90 °C.

Tableau III. 3. Hydroaminométhylation du styrène, influence de la température

	Précurseur / Ligand	T (°C)	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.
1 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄ / (<i>R,R</i>)-Ph-BPE	60	91	20 (49 : 51)	21,5	55	2,8
2 ^(a)	[Rh(COD) ₂]BF ₄ / (<i>R,R</i>)-Ph-BPE	90	100	63 (77 : 23)	14	21	2
3 ^(b)	[Rh(COD)((<i>R,R</i>)-Ph-BPE)]BF ₄	90	100	29 (61 : 39)	19	50	1
4 ^(b)	[Rh(COD)((<i>R,R</i>)-Ph-BPE)]BF ₄	110	100	74 (66 : 24)	-	17	8

Conditions : styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 : 1 ; S/Rh = 1000 ; ligand/Rh = 1,1 ; 30 bar CO/H₂ (1 : 2) ; 45 mL THF; (a) 14h30 (b) 8h

Les résultats reportés pour les deux systèmes à 90°C correspondent à deux temps de réaction différents (8h et 14h30), afin de pouvoir comparer avec les deux essais à 60°C et 110°C. Les suivis de réaction au bout de 3h et 6h par analyse GC montrent qu'il n'y a pas de différence notable entre les conversions et sélectivités obtenues à partir des systèmes $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4/\text{ligand}$ et du complexe préformé $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$. Cependant, de façon similaire à ce qui est décrit pour l'hydrogénation, il pourrait y avoir des périodes d'induction différentes en tout début de réaction¹⁶.

Influence des pressions partielles de CO et H₂

L'effet des pressions partielles de CO et H₂ peut influencer non seulement l'hydrogénation, mais également l'hydroformylation. Il est connu que dans l'hydroformylation du styrène à haute température (80-100 °C), la régiosélectivité de la réaction est affectée par les pressions partielles de CO et H₂, et qu'une diminution de la pression partielle de CO favoriserait la formation de l'aldéhyde linéaire^{17,18}.

Lorsque la réaction est réalisée avec le précurseur cationique $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Ph-BPE})]\text{BF}_4$, un ratio $p_{\text{CO}}/p_{\text{H}_2}$ de 1:5 au lieu de 1:2 permet d'améliorer légèrement la sélectivité globale en amines (Tableau III. 4). On note une diminution du ratio iso : n, reflétant une diminution de la sélectivité en amine ramifiée qui nous intéresse. La quantité de produits d'hydrogénation est aussi plus importante.

Tableau III. 4. Influence du ratio $P_{\text{CO}}/P_{\text{H}_2}$ sur les sélectivités.

	Précurseur	$p_{\text{CO}}/p_{\text{H}_2}$	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.
1	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{BF}_4$	1 : 2	100	29 (61 : 39)	19	50	1
2	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{BF}_4$	1 : 5	100	35 (53 : 47)	17	44	7

Conditions : P-P = (R,R)-Ph-BPE, styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =1000, 90°C, 30 bar CO/H₂, 45 mL THF, 8h

Le choix du ratio des pressions partielles $p_{\text{CO}}/p_{\text{H}_2}$ est donc un compromis entre activité et sélectivité. Le choix de ce paramètre est à adapter selon le substrat choisi, puisque les réactivités et l'hydrogénation de l'alcène, des intermédiaires aldéhydes, et des énamines est propre à chaque substrat. Dans notre cas, nous avons choisi de garder un mélange CO : H₂ (1 :2).

¹⁶ D. Heller, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, "Catalyst Inhibition and Deactivation in Homogeneous Hydrogenation", dans *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Eds.: J. G. de Vries, C. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, Chap. 44, pp. 1483–1516.

¹⁷ *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds: P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publisher, **2000**

¹⁸ R. Lazzaroni, R. Settambolo, S. Bertozzi, G. Vitulli, *J.Mol.Cat.*, **1989**, 50,1-9.

Influence de la nature neutre ou cationique du précurseur de rhodium

Afin de choisir le système rhodium-ligand utilisé pour le screening de ligands, nous avons comparé l'activité des complexes neutre et cationique (Tableau III. 5).

Tableau III. 5. Influence de la nature cationique ou neutre du précurseur de rhodium

	Précurseur	Ligand	Conv.(%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamines	prod. hydro.
1 ^(a)	[Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄		100	29 (61 : 39)	19	50	1
2 ^(b)	[Rh(acac)(CO) ₂]	/ (R,R)-Ph-BPE	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5

Conditions : styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh = 500, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 : 2), 45 ml THF, (a) 8h (b) 7h, L/Rh = 1,2

La mise en œuvre du précurseur neutre a permis d'obtenir une meilleure sélectivité en amines que celle du précurseur cationique. A partir du complexe cationique, l'activité d'hydrogénation ne semble pas meilleure qu'avec le complexe neutre. Les sélectivités obtenues sont cohérentes avec l'équilibre de formation de l'énamine décrit précédemment. Une sélectivité en amine plus élevée correspond à plus d'énamine hydrogénée, et donc « consommée ». L'équilibre se déplace alors vers la formation de l'énamine et l'aldéhyde est consommé. La différence d'activité peut s'expliquer par les espèces formées à partir de ces précurseurs dans les conditions de la catalyse, et des éléments de discussion seront apportés au chapitre 4.

Le ligand Ph-BPE étant un des ligands pressentis parmi les plus performants, nous avons donc choisi d'utiliser le précurseur neutre [Rh(acac)(CO)₂] pour la série d'essais de screening des ligands phosphines, plutôt que le précurseur cationique [Rh(COD)₂]BF₄.

II.2.2 - Screening des ligands

Le screening des ligands a été réalisé à 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 : 2), dans le THF, avec le précurseur [Rh(acac)(CO)₂]. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les excès énantiomériques ont été mesurés par analyse GC chirale. La mise au point de la méthode a été effectuée à partir

- (i) de l'amine racémique **107**, préparée par amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde **103** avec la pipéridine, avec le précurseur [Rh(acac)(CO)₂].
- (ii) du mélange des deux amines linéaire **106** et ramifiée racémique **107** sans énamine, préparé par hydroaminométhylation du styrène avec le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] ou sans ligand.
- (iii) d'un mélange brut réactionnel contenant l'énamine ramifiée afin de vérifier que tous les produits étaient bien séparés. Les détails sont donnés en partie expérimentale (chapitre 5).

Tableau III. 6. . Screening des ligands diphosphines pour l'hydroaminométhylation du styrène

	Ligand	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhydes	énamine	prod. hydro.	
1	-	96	89 (66 : 34)	9	1	0,3	0
2	(R,R)-Ph-BPE	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
3	(R,R)-Ph-BPE	100 ^(a)	75 (81 : 19)	8	13	3	0
4	(R,R)-Me-Duphos	91	42 (62 : 38)	7	48	2,8	0
5	(R,R)-iPr-Duphos	>99 ^(b)	86 (70 : 30)	0,5	2	7,4	0
6	(R)-(S)-PPF-PXyl₂	85 ^(c)	29 (46 : 53)	6	62	-	0
7	(S,S,R,R)-Tangphos	91	74 (75 : 25)	8	14	2,3	0
8	(R,R,S,S)-Duanphos	90	87 (73 : 27)	7	6	0,5	0
9	(S)-Binapine	93	88 (75 : 25)	9	1	-	0
10	(R)-MeO-BIPHEP	50	7 (43 : 56)	2	86	0,5	0
11	(R,R)-Me-Ferrocene	>99	42 (48,52)	9,5	47	traces	0
12	(R)-Synphos	43	3 (32-68)	11	80	traces	0
13	(R)-Tol-BINAP	65	5 (41 : 59)	4	85	4	0

Conditions : [Rh(acac)(CO)₂], styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1,S/Rh =500, ligand/Rh = 1,2, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), 45 ml THF, 7h (a) 19h (b) 24h (c) S/Rh = 1000, 8h.

Quelques résultats ont été extraits et représentés de manière plus visuelle dans le schéma ci-dessous (Figure III. 1). En observant les conversions et sélectivités obtenues avec les différents ligands diphosphines testés, nous pouvons remarquer des similitudes entre les ligands de même famille.

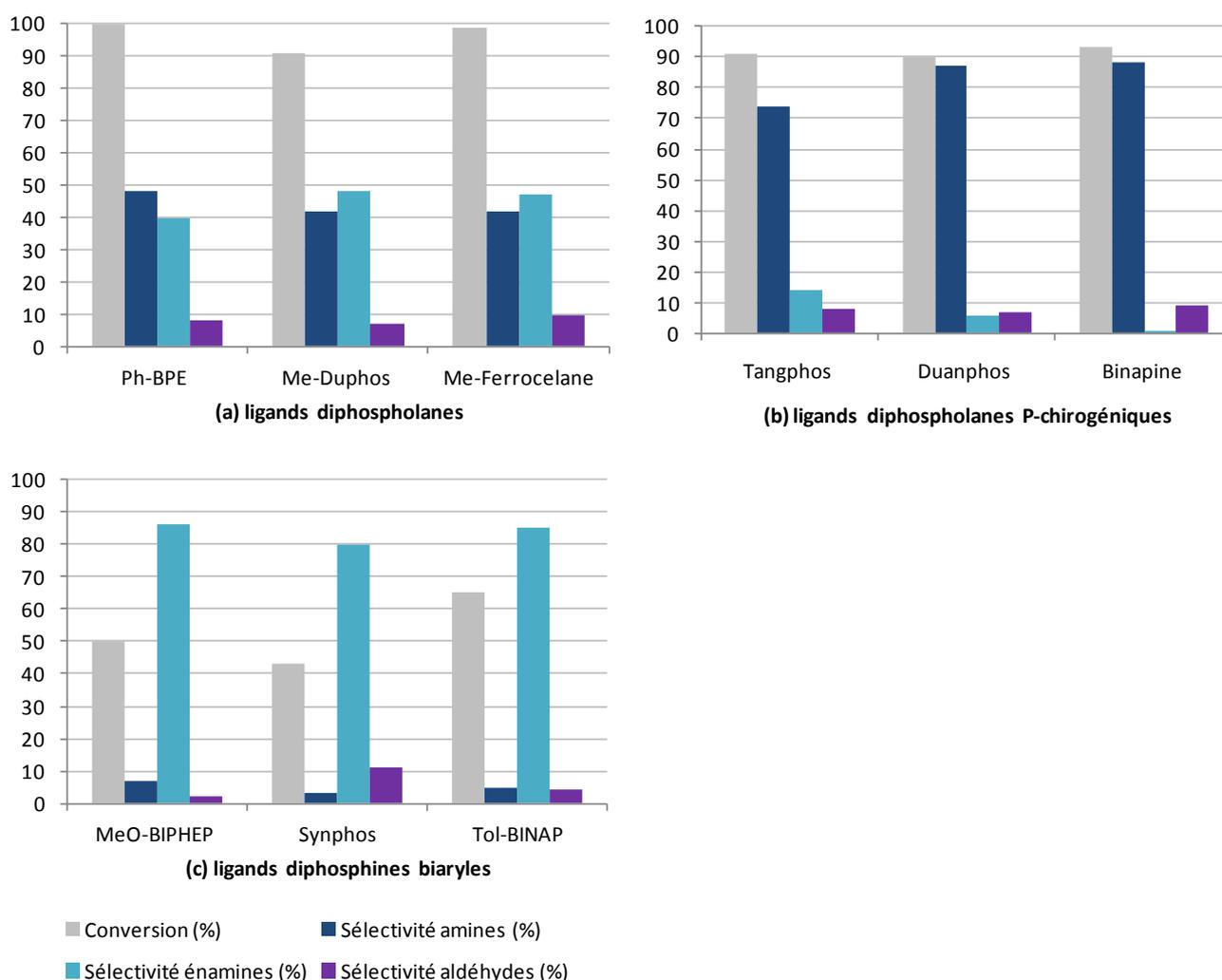


Figure III. 1. Conversions et sélectivités obtenues avec les ligands diphosphines (a) phospholanes (b) phospholanes P-chirogéniques (c) biaryles

Les ligands de type biaryles MeO-BIPHEP, Synphos et Tol-BINAP n'ont pas montré de résultats satisfaisants pour réaliser la réaction tandem (Figure III. 1c). En effet, pour ces trois ligands, les conversions du styrène sont de l'ordre de 50-60% et les sélectivités en amines sont très faibles (<8%). Par contre, parmi les produits formés, les énamines sont largement majoritaires. L'hydroformylation du styrène s'effectue donc, et les aldéhydes ont réagi pour former les énamines, mais celles-ci ne sont que très peu hydrogénées.

Le ligand de type Josiphos (R)-(S)-PPF-PXyl₂ **112** s'est révélé un peu plus adapté que les ligands de type biaryles, avec une conversion et sélectivité en amine supérieures (85% et 29% respectivement). Il est manifestement plus performant pour l'étape d'hydroformylation que les ligands biaryles. De plus, il est intéressant de souligner qu'il est sélectif de l'hydrogénation de l'énamine, puisqu'aucun autre produit d'hydrogénation n'a été détecté.

Les ligands diphospholanes Ph-BPE, Me-Duphos, et Me-Ferrocéline (Figure III. 1a) présentent des sélectivités en amines et énamines de l'ordre de 40-50%. Le styrène est quasiment totalement converti, mais l'étape d'hydrogénation de l'énamine est lente. Les essais menés avec les ligands Ph-BPE et iPr-Duphos (Tableau III. 6, entrées 2,3 et 5) montrent qu'une augmentation du temps de réaction permet d'augmenter la sélectivité en amines. En particulier, le ligand iPr-Duphos permet d'obtenir une sélectivité en amine de 86%, au bout de 24h, mais la quantité de produits d'hydrogénation augmente et reste supérieure à celle formée avec le ligand Ph-BPE.

Les ligands diphospholanes P-chirogéniques, Tangphos, Duanphos et Binapine ont montré les meilleures sélectivités en amines, de l'ordre de 80% pour un temps de réaction de 7h et des conversions de l'ordre de 90% (Figure III. 1b). Ces ligands sont reconnus pour leur bonne activité en hydrogénation pour de nombreux substrats. Les résultats observés correspondent donc à nos attentes quant à l'activité des systèmes catalytiques impliquant ces ligands lorsque l'étape difficile est l'hydrogénation de l'énamine. De plus, la proportion des produits d'hydrogénation n'augmente pas par rapport à celle obtenue avec d'autres ligands.

Pour ces systèmes $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / diphosphine, il apparaît donc globalement que l'étape limitante dans l'hydroaminométhylation du styrène est l'étape d'hydrogénation de l'énamine ramifiée. L'analyse par GC chirale des milieux réactionnels n'a pas permis de mettre en évidence aucun excès énantiomérique pour l'ensemble des ligands testés.

Changement de mise en œuvre de la réaction

Afin de vérifier si l'absence d'induction chirale est liée à la formation des espèces actives, nous avons changé la mise en œuvre de la réaction et préformé les complexes $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ *in situ* avant d'introduire les substrats.

La mise en œuvre est résumée dans le schéma ci-dessous (Schéma IV. 1) et détaillée dans la partie expérimentale générale. Les tests ont été effectués avec les ligands (R,R)-Ph-BPE et (S)-Binapine.

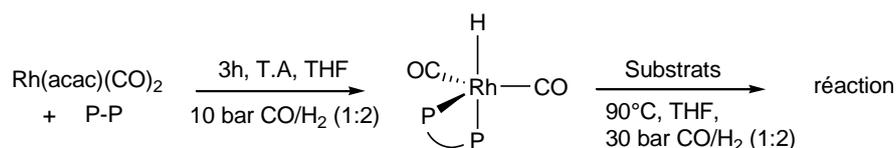


Schéma IV. 1. Changement de mise en œuvre de la réaction (P-P = diphosphine 1,2 eq./Rh, T.A.=293K, 10 mmol substrats injectés sous atmosphère de CO/H₂ dans le réacteur)

Avec le ligand (R,R)-Ph-BPE, nous avons réalisé un essai d'hydroaminométhylation (styrène + pipéridine) et un essai d'amination réductrice (2-phénylpropionaldéhyde + pipéridine). Dans les deux cas, aucun excès énantiomérique n'a été détecté par CPG chirale. Il en est de même pour l'essai d'hydroaminométhylation réalisé avec le ligand (S)-Binapine dans ces conditions. La préformation du complexe n'a donc aucune influence sur l'induction asymétrique, que ce soit pour la réaction tandem ou pour l'amination réductrice.

II.2.3 - Utilisation de complexes cationiques du rhodium préformés

Nous avons également mis en œuvre quelques complexes cationiques préformés pour étudier l'influence de l'utilisation d'un précurseur cationique sur l'activité, et si le fait d'avoir le ligand coordonné sur le centre métallique au préalable avait une influence sur l'induction chirale pouvant être apportée (Tableau III. 7). La synthèse des complexes cationiques et leurs caractérisations sont données en partie expérimentale (chapitre 5).

Tableau III. 7. Hydroaminométhylation du styrène avec des complexes cationiques du rhodium préformés. Comparaison avec les systèmes [Rh(acac)(CO)₂] / diphosphine correspondants.

	Précurseur / ligand	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
1	[Rh(COD)((R,R)-MeBPE)]BF ₄	88	15 (27:73)	14	67	2,4	0,8
2	[Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	100	29 (61 : 39)	19	50	1	0
3	[Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	100	19 (64:36)	12	69	traces	0
4	[Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄ ^(a)	100	13 (45 :55)	17	60	9	0
5	[Rh(COD)((R,R)-PhBPE)]NTf ₂	100	18 (31:69)	8	72	1	0
6	Rh(acac)(CO) ₂ / (R,R)-Ph-BPE	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
7	[Rh(COD)((S,S,R,R)-Tangphos)]BF ₄	98	90 (73 :27)	2	3	5	0
8	[Rh(acac)(CO) ₂] / (S,S,R,R)-Tangphos	91	74 (75 : 25)	8	14	2,3	0
9	[Rh(COD)(R,R,S,S)-Duanphos)]BF ₄	99	79 (69 : 31)	5	13	3	0
10	[Rh(acac)(CO) ₂] / (R,R,S,S)-Duanphos	90	87 (73 : 27)	7	6	0,5	0

Conditions : styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1,S/Rh =500, ligand/Rh = 1,2, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), 45 ml THF, 8h (a) solvant : 45 mL toluène / isopropanol (1 :1)

Avec le ligand (R,R)-Ph-BPE, nous avons observé que l'utilisation d'un précurseur cationique impliquait une diminution de la sélectivité finale en amines par rapport au système [Rh(acac)(CO)₂] / Ph-BPE. L'énamine est le produit majoritaire, indiquant une plus faible activité en hydrogénation (Tableau III. 7, entrées 2 et 6). Lorsque le ligand COD est remplacé par les deux ligands carbonyles, une légère différence est notée dans les sélectivités en amines finales (29% avec le COD, 19% avec les CO, entrées 2 et 3). De même lorsque le contre-anion BF₄⁻ est remplacé par le contre-anion NTf₂⁻ (29% et 18% respectivement, entrées 2 et 5). Le mélange toluène/isopropanol (1 :1) n'a pas

permis d'améliorer l'activité d'hydrogénation (entrées 3 et 4), même si la présence d'alcool est souvent décrite comme favorable à cette étape.

Nous avons comparé l'influence de la basicité du ligand avec la mise en jeu de deux ligands de la famille BPE, les ligands Ph-BPE et Me-BPE¹⁹ (entrées 1 et 2). Avec les substituants méthyles, le ligand Me-BPE est plus σ -donneur que le ligand Ph-BPE, porteur de substituants phényles électroattracteurs. Comme attendu, cela se traduit par une hydroformylation plus lente, puisque le styrène n'est pas totalement converti, et une légère augmentation de la proportion des co-produits d'hydrogénation. Par contre l'activité d'hydrogénation de l'énamine n'est pas favorisée, puisque celle-ci s'accumule dans le milieu réactionnel.

Si un ligand plus π -accepteur semble plus favorable pour l'hydrogénation de ce type d'énamine, cela soulève la question de l'étape cinétiquement déterminante du cycle d'hydrogénation. En effet, il est souvent décrit que l'étape d'addition oxydante de H₂ est cinétiquement déterminante, et est favorisée par la présence d'un ligand σ -donneur. Si l'hydrogénation est favorisée par un ligand moins σ -donneur, cela pourrait signifier que l'étape cinétiquement déterminante serait plutôt la coordination de l'énamine ou l'étape d'élimination réductrice de l'espèce alkyl-rhodium formée.

Pour le complexe cationique rhodium-Duanphos, la tendance est similaire à celle observée avec le ligand Ph-BPE (entrées 9 et 10). La sélectivité en amines diminue avec l'utilisation du complexe préformé, même si elle reste très supérieure à celle observée pour les ligands BPE (79%). Pour le ligand Tangphos en revanche, l'activité et la sélectivité sont meilleures qu'avec le système [Rh(acac)(CO)₂] / Tangphos (entrées 6 et 7). Cela peut être dû à la formation d'espèces inactives telles que [Rh(P-P)₂]acac à partir du précurseur [Rh(acac)(CO)₂] lorsque le complexe n'est pas préformé, comme nous l'avons déjà souligné dans le cas de ce ligand²⁰.

Comme dans le cas de la réaction intramoléculaire, l'analyse des excès énantiomériques en fin de réaction ou lors des suivis de réaction n'a révélé aucune induction chirale.

Combinaison rhodium neutre/ rhodium cationique

La question de la nature cationique ou neutre du précurseur de rhodium à mettre en œuvre se pose dès que nous analysons les espèces actives formées au cours des cycles catalytiques de l'hydroformylation et de l'hydrogénation.

Comme nous l'avons détaillé dans le chapitre bibliographique, Beller *et al.* ont été les premiers à proposer l'utilisation d'un précurseur cationique [Rh(COD)₂]BF₄ qui permettrait de favoriser la formation des espèces cationiques actives en hydrogénation. Plus tard, dans leur étude sur l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène en milieu liquide ionique, Vogt *et al.* ont comparé l'activité des deux systèmes [Rh(COD)₂]BF₄ et [Rh(COD)₂]BF₄ / [Rh(acac)(CO)₂], combinés au ligand

¹⁹ Le ligand Me-BPE étant une huile très visqueuse, nous ne l'avons pas testé en système [Rh(acac)(CO)₂]/ligand, pour des raisons de difficulté de pesée et donc de précision du ratio L/Rh utilisé. Par contre, le complexe cationique [Rh(COD)(Me-BPE)]BF₄ a été synthétisé et isolé, permettant de comparer les deux ligands en système cationique.

²⁰ J. Klosin, C.R. Landis, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1251-1259

SulfoXantphos **47**. L'utilisation du système Rh⁺/Rh a permis d'obtenir une vitesse de conversion de l'oct-1-ène plus élevée que dans le cas de l'utilisation du complexe cationique [Rh(COD)₂]₂BF₄ seul. La différence entre les deux systèmes cationique et cationique/neutre est surtout observée en début de réaction (4h), la distribution des produits étant similaire pour les deux systèmes en fin de réaction (18h). Les auteurs ont surtout souligné que l'activité d'hydroformylation était améliorée en présence de [Rh(acac)(CO)₂], comme attendu puisque ce précurseur est connu pour générer facilement l'espèce active [RhH(CO)₂(P-P)].

Dans le chapitre 2, dans le cas de l'oct-1-ène et de l' α -méthylstyrène, nous avons également observé qu'en fin de réaction, pour des temps de réaction assez longs, la distribution des produits est similaires que le précurseur soit cationique ou neutre.

Dans le cas de l'hydroaminométhylation du styrène, nous avons testé la combinaison des deux systèmes neutre [Rh(acac)(CO)₂] / Ph-BPE et cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ afin de voir si l'activité d'hydrogénation de l'énamine pouvait être améliorée. Nous avons gardé un ratio substrat / rhodium total de 500 pour pouvoir comparer les trois systèmes (Tableau III. 8).

Tableau III. 8. Combinaison des systèmes rhodium neutre/rhodium cationique

	Complexe	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
1	[Rh(acac)(CO) ₂] / (R,R)-Ph-BPE ^(a)	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
2	[Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	100	19 (64 : 36)	12	69	traces	0
3	[Rh(acac)(CO) ₂] / (R,R)-Ph-BPE + [Rh(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄ ^(b)	100	30 (56 : 44)	14	54	traces	2

Conditions : styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol); amine :alcène = 1; S/Rh =500; 90°C; 30 bar CO/H₂ (1 :2); 45 ml THF, 7h (a) ligand/Rh = 1,2; 8h (b) S/Rh⁺ =1000 ; S/Rh =1000, ligand/Rh = 1,2; 7h

L'utilisation du système mixte Rh⁺/Rh n'a pas permis d'augmenter l'activité d'hydrogénation. Un résultat intermédiaire a été obtenu par rapport aux deux systèmes neutre et cationique utilisés indépendamment. La sélectivité en amines augmente avec le système Rh⁺/Rh par rapport au système [Rh⁺] (entrées 2 et 3), mais diminue par rapport au système [Rh] (entrées 1 et 3). La sélectivité en amines, et l'activité d'hydrogénation, augmentent d'autant plus que la proportion de précurseur neutre utilisé est importante.

Dans le cas de l'hydroaminométhylation du styrène, avec le ligand Ph-BPE, nous avons donc une activité des systèmes catalytiques suivante : [Rh] > {[Rh] / [Rh⁺]} > [Rh⁺]. Le système {[Rh(acac)(CO)₂] / (R,R)-Ph-BPE} semble plus actif à la fois pour l'hydroformylation et pour l'hydrogénation.

D'après l'ensemble de ces résultats, le système [Rh(acac)(CO)₂]/ligand semble donc plus actif que les systèmes [Rh(COD)(diphosphine)]⁺ ou [Rh(CO)₂(diphosphine)]⁺ en

hydroaminométhylation du styrène. La différence d'activité observée entre les systèmes neutres et cationiques décrits est certainement liée à la réactivité des précurseurs et aux périodes d'induction nécessaires à la formation des espèces actives. Des éléments de discussion et de réponse seront apportés dans le chapitre 4, relatifs notamment à la réactivité des complexes cationiques $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R},\text{R})\text{-PhBPE})]^+$ et $[\text{Rh}(\text{CO})_2((\text{R},\text{R})\text{-PhBPE})]^+$ en conditions d'hydroaminométhylation.

II.2.4 - Essais d'amélioration des sélectivités

Afin d'améliorer la sélectivité en amines obtenue avec le système rhodium-Ph-BPE, nous avons étudié l'influence de la présence d'acide et d'eau dans le milieu réactionnel.

Ajout d'acide et utilisation d'amine protonée

La présence d'acide dans le milieu peut avoir deux effets. D'abord, l'étape de formation de l'énamine peut être favorisée, car cette réaction est catalysée par l'acide. De plus, cela peut favoriser la formation d'espèce cationiques du rhodium, souvent décrites comme plus actives en hydrogénation. Ce point sera discuté dans le chapitre 4.

Dans notre étude, l'ajout d'APTS (acide *para*-toluènesulfonique) n'a pas permis d'améliorer la sélectivité finale en amine (entrées 1 et 2, Tableau III. 9). Nous avons ensuite utilisé le sel de pipéridinium $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{TsO}^-$ ²¹. Les sels d'amine ont été mis en œuvre par Behr *et al.* en catalyse biphasique, en milieu aqueux, dans l'hydroaminométhylation de l'oct-1-ène catalysée par un système $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 / \text{TPPTS}$ ²². L'utilisation de sels de morpholine, préparés à partir de plusieurs acides, mènent à une augmentation de la sélectivité et de l'activité catalytique par rapport à l'utilisation de l'amine sous forme de base²³.

Pour l'hydroaminométhylation du styrène, le point intéressant à souligner est qu'en présence du seul sel de pipéridinium, l'amine ramifiée a été majoritairement obtenue (entrée 3). L'absence d'énamine et l'accumulation de l'aldéhyde ramifié résultent d'une faible réactivité de l'amine protonée pour la réaction de condensation. De plus, l'énamine s'hydrolyse en milieu acide pour redonner l'aldéhyde et la pipéridine de départ. Lorsqu'un mélange 50 : 50 de pipéridine protonée $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{TsO}^-$ et non protonée R_2NH est utilisé, les sélectivités observées sont cohérentes avec celles observées dans les cas de l'utilisation de R_2NH ou de $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{TsO}^-$ seuls. L'énamine provenant de la réaction avec l'amine sous forme de base est détectée, mais une quantité importante d'aldéhyde ramifié reste présente en solution (entrées 1, 3 et 4).

²¹ $\text{R}_2\text{NH}_2^+\text{TsO}^-$ préparé par réaction de la pipéridine avec l'APTS.

²² Ligand TPPTS **44**, voir chapitre 1. § II.2.1.

²³ A. Behr, M. Becker, S. Reyer, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 2438-2441

Tableau III. 9. Hydroaminométhylation du styrène en présence d'acide ou de sel de pipéridinium

	Amine	Additif	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamines	prod. hydro.
1	R ₂ NH	-	100	29 (61 : 39)	19	50	1
2	R ₂ NH	APTS ^(a)	100	19 (17 : 83)	18	58	4
3	R ₂ NH ₂ ⁺ TsO ⁻	-	99	23 (99 : 1)	69	0	8
4	R ₂ NH / R ₂ NH ₂ ⁺ TsO ⁻	-	100	16 (30 : 70)	46	36	2

Conditions : [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄, styrène (10 mmol), pipéridine R₂NH (10 mmol), S/Rh =500, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), 45 mL THF (a) 10 % mol APTS

Pour la sélectivité en amine, voire pour la régiosélectivité, l'utilisation de sel de pipéridinium semble favorable. Dans le THF, le sel d'amine n'est pas très soluble. Et à température ambiante, en fin de réaction, nous avons pu récupérer l'amine protonée n'ayant pas réagi par simple filtration. Les résultats ne peuvent pas être comparés à ceux de Behr *et al.*, puisque la réactivité des produits est certainement très différente dans le THF par rapport à l'eau. Il serait intéressant d'approfondir l'étude en utilisant un système impliquant un solvant polaire, voire protique, de type alcool, pour lequel l'amine protonée aurait beaucoup plus d'affinité.

Influence de la présence de tamis moléculaire

Un des paramètres important et pouvant avoir des répercussions au niveau de l'activité catalytique ou pour l'obtention d'excès énantiomériques est la présence d'eau, formée en quantité stoechiométrique au cours de la réaction. Nous avons donc décidé de réaliser la réaction en présence de tamis moléculaire (Tableau III. 10).

Tableau III. 10. Hydroaminométhylation du styrène en présence de tamis moléculaire

	Présence de tamis moléculaire	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
1	Sans tamis moléculaire	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
2	Tamis moléculaire ^(a)	100	62 (74 : 27)	1	36	1	3

Conditions : [Rh(acac)(CO)₂], (R,R)-Ph-BPE, styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol); amine :alcène = 1; S/Rh =500; ligand/Rh = 1,2, 90°C; 30 bar CO/H₂ (1 :2); 45 ml THF, 7h, 300 rpm (a) 20 g tamis moléculaire

L'ajout de tamis moléculaire a permis d'améliorer la sélectivité en amines, qui augmente de 48 à 62 %, et une diminution des quantités d'aldéhyde et d'énamine (Tableau III. 10). Cela est logique, car l'adsorption de l'eau formée au cours de la réaction par le tamis moléculaire permet de déplacer

l'équilibre de formation de l'énamine dans le sens de la consommation de l'aldéhyde. Par contre, aucun effet n'a été noté au niveau de l'amélioration de l'induction asymétrique, l'excès de 3% mesuré restant de l'ordre de l'imprécision expérimentale.

II.3. Systèmes rhodium-ligands P-N

Nous avons également testé les ligands P-N de type phosphine-oxazoline (Schéma III. 3). Le ligand Ph-PHOX a été choisi du fait de la présence du substituant phényle sur le cycle oxazoline, qui permet d'appauvrir la densité électronique du cycle oxazoline, et donc d'avoir un ligand a priori moins basique que le ligand ^tBu-PHOX, ce qui pourrait être favorable pour l'activité en hydroformylation.

Tableau III. 11. Hydroaminométhylation du styrène, évaluation des ligands P-N (Ph-PHOX et ^tBu-PHOX)

	Ligand (nombre d'éq./Rh)	Conv. styrène (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhydes	énamine	prod. hydro.	
1	(R)-Ph-PHOX (2 eq.)	50	8 (37 :63)	4	79	8	0
2	(R)-Ph-PHOX (1,2 eq.)	51	5 (35 :65)	4	84	5	0
3	(S)- ^t Bu-PHOX (1,2 eq.)	25	9 (24:75)	2	85	1	0

Conditions : [Rh(acac)(CO)₂], styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =500, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), 45 mL THF, 7h

Pour les deux ligands, les conversions du styrène obtenues et les sélectivités en amines sont loin d'être satisfaisantes. Le système est bien moins performant en hydroformylation qu'avec certains ligands diphosphines décrits précédemment. L'étape d'hydroformylation s'effectue lentement, et les produits majoritairement observés sont les énamines. Dans ces conditions, l'étape d'hydrogénation n'est pas favorisée, ce qui explique les faibles sélectivités en amines obtenues (< 10%). Le ligand Ph-PHOX permet néanmoins d'obtenir une meilleure conversion du styrène, et est donc plus actif pour l'étape d'hydroformylation que son analogue ^tBu-PHOX, plus σ -donneur, conformément à nos attentes.

L'essai avec le système [Rh(acac)(CO)₂]/Ph-PHOX (1,2 eq./Rh) a été poursuivi jusqu'à 20 h de réaction, temps au bout duquel les analyses ont révélé que la conversion et les sélectivités n'avaient quasiment pas évolué (Tableau III. 12). Contrairement aux ligands diphosphines décrits précédemment, l'introduction du ligand P-N dans la sphère de coordination du rhodium ne permet pas de former un système très actif en hydroformylation, puisque la conversion du styrène atteinte n'est que de 54 % après 20 h de réaction.

Le mélange gazeux a alors été modifié (après retour à 298K, dépressurisation du réacteur) pour passer d'un mélange CO/H₂ à 30 bars d'H₂, et la réaction poursuivie pendant 20h. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau III. 12). La conversion du styrène n'évolue pas, mais par contre l'hydrogénation de l'énamine est favorisée et la sélectivité en amine augmente fortement, passant de 7% à 83%, corrélée à la diminution de celle en énamine diminuant de 83% à 16%. On obtient un ratio iso:n de 80:20, contre un ratio de 33:67 après 20h de réaction. Ceci est logique puisque l'énamine détectée et hydrogénée lors de cette étape sous H₂ est l'énamine ramifiée. La proportion de produits d'hydrogénation dans le milieu réactionnel (essentiellement l'alcool issu de l'aldéhyde) n'augmente pas, signifiant que dans ces conditions, le système catalytique est sélectif pour l'hydrogénation de l'énamine.

Tableau III. 12. Evolution des sélectivités en fonction du temps et du mélange gazeux avec le système Rh/Ph-PHOX

Temps de réaction / Conditions	Conversion styrène (%)	Sélectivité produits (%)			
		amines (iso : n)	aldéhydes	énamine	prod. hydro.
1 après 7h / sous CO/H ₂ ^(a)	51	5 (35 :65)	4	84	5
2 après 20h / sous CO/H ₂ ^(a)	54	7 (33 :67)	3	83	6
3 après 40h /sous H ₂ ^(b)	57	83 (80: 20)	traces	16	5

Conditions : [Rh(acac)(CO)₂], (R)-Ph-PHOX (1,2 eq./Rh), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =500, ligand/Rh = 1,2, 90°C, 30 bar de mélange de gaz, 45 ml THF. (a) sous CO/H₂ (1 :2), (b) après 20h de réaction à 90°C, sous H₂.

Dans le cas de ces ligands P-N, nous ne pouvons pas prévoir sans études approfondies quelles sont les espèces formées sous pression, et si le ligand est coordonné à la fois par l'atome de phosphore et d'azote, ou seulement par le phosphore. Dans les conditions de la réaction (présence de CO et d'amines) les espèces Rh-PHOX formées peuvent être variées, et les amines secondaire (pipéridine) et tertiaires présentes dans le milieu réactionnel peuvent entrer en concurrence avec l'oxazoline au niveau de la coordination de l'azote.

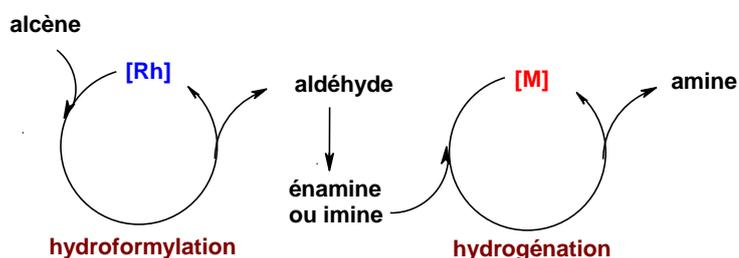
Conclusion sur le screening de ligands

Dans nos conditions de réaction, les ligands choisis permettent tous d'obtenir les amines finales, même si certains n'ont montré que de faibles performances en termes de conversion et de sélectivités. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les ligands Duanphos, Tangphos, Binapine, et Ph-BPE. Nous avons pu mettre en évidence que l'utilisation du précurseur neutre [Rh(acac)(CO)₂] permettait d'obtenir de meilleures activités que les complexes cationiques préformés. Il est important de souligner que l'objectif de notre étude était de pouvoir proposer un système catalytique actif sur plusieurs types de substrats, et donc d'identifier les ligands performants pour la réaction tandem. Les performances des ligands pourront certainement être améliorées par un choix soigné des conditions catalytiques (pression, température, temps de

réaction, ratio CO/H₂) adaptées à l'alcène utilisé ou à la molécule cible visée, car en pratique, pour la catalyse, chaque système métal-ligand possède ses propres conditions opératoires.

III. Approche bimétallique

La série d'essais catalytiques présentée précédemment a permis de montrer que dans le cas de l'hydroaminométhylation du styrène, l'étape d'hydrogénation de l'énamine est l'étape limitante. Une des approches possibles afin d'augmenter l'activité d'hydrogénation est d'introduire un co-catalyseur. L'introduction d'un second métal, plus actif en hydrogénation, a donc été envisagée. Dans cette démarche, il est nécessaire de réfléchir aux choix des précurseurs et des ligands utilisés. L'idéal est que les deux métaux utilisés n'interfèrent pas et puissent chacun catalyser une étape de manière indépendante. C'est le concept de catalyse orthogonale que nous avons présenté dans le chapitre 1.



Il faut que les deux étapes d'hydroformylation et d'hydrogénation puissent s'effectuer successivement. Le deuxième métal choisi est sensé permettre d'avoir une meilleure activité d'hydrogénation, mais il ne faut cependant pas que l'hydrogénation de l'alcène soit favorisée par rapport à l'hydroformylation. Le jeu des vitesses relatives de réactions est donc là encore très important.

Le deuxième point est le choix du ligand. Choisir un ligand performant pour l'hydroformylation et un autre performant pour l'hydrogénation semble attrayant, mais le risque est l'échange (scrambling) de ligands d'un centre métallique à l'autre. Nous avons choisi dans le cadre de nos quelques essais catalytiques prévus de n'utiliser qu'un seul ligand lors de la réaction, pour s'affranchir du phénomène de scrambling possible²⁴.

L'objectif étant d'essayer d'améliorer l'activité d'hydrogénation par rapport aux essais précédents, nous avons étudié l'influence de l'ajout d'un deuxième métal qui serait plus performant que le rhodium lors de la mise en œuvre de la réaction, à partir d'un système catalytique rhodium-ligand déjà testé précédemment.

Nous avons choisi pour cela d'utiliser des complexes de l'iridium et du ruthénium, afin d'étudier si leur activité pouvait être supérieure à celle des complexes du rhodium déjà mis en jeu.

²⁴ J.G. De Vries, Juin 2009, Conférence donnée lors de la Summer School InGAP NanoCat.

III.1. Etude bibliographique

Les études impliquant des systèmes rhodium/iridium ont été menées principalement en milieu biphasique organique/aqueux ou organique/liquide ionique. Elles concernent essentiellement l'hydroaminométhylation d'alcènes aliphatiques²⁵ et ont été reportées dans le chapitre 1.

Des complexes de ruthénium ont été utilisés en hydroaminométhylation d'alcènes terminaux par Schulte *et al.*²⁶ Des mélanges Rh/Ru ont révélé de meilleures activités pour la synthèse de N,N-diméthylalkylamines que l'utilisation de complexes de rhodium ou de ruthénium seuls ($\text{RhCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3$, $\text{RuCl}_3(\text{H}_2\text{O})_3$, ou $[\text{Rh}(2\text{-éthylhexanoate})_3]$, $[\text{Ru}(\text{acetylacetonate})_3]$), mais avec des conditions de réaction drastiques : 150 bar CO/H₂ (1 :1) et 150°C.

III.2. Systèmes rhodium-iridium

Les essais ont été effectués avec le ligand diphosphine (R,R)-Ph-BPE ou avec le ligand P-N, Ph-PHOX (Schéma II.5, Schéma III. 3). Les substrats mis en jeu sont toujours le styrène et la pipéridine.

III.2.1 - Système rhodium-iridium / ligand diphosphine

En général, deux types de précurseurs d'iridium sont utilisés en hydrogénation, soit le complexe cationique $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{X}$ (X=contre-anion), soit le complexe dimère neutre $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})_2]_2$, menant à la formation *in situ* d'espèces actives avec l'ajout de ligand diphosphine^{27,28}.

Nous avons tout d'abord décidé d'étudier l'influence de la nature (neutre ou cationique) du précurseur. Les précurseurs utilisés sont le dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$. Nous avons choisi le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / (R,R)-Ph-BPE comme système de base pour étudier l'influence de l'ajout d'iridium. En effet, comme décrit précédemment, le système Rh / Ph-BPE a montré de bons résultats en terme de conversion du styrène et une limitation en hydrogénation de l'énamine.

Nous avons vérifié au préalable que les systèmes Ir/Ph-BPE (et précurseurs seuls) ne permettaient pas de réaliser la réaction d'hydroaminométhylation. Aucune conversion du styrène n'a pu être observée en présence des complexes d'iridium. L'activité des systèmes iridium-diphosphine pour la réaction d'amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde (Schéma III. 4, Tableau III. 13) a également été étudiée.

²⁵ a) B. Zimmermann, J. Herwig, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 2372-2375. b) Y.Y. Wang, C. Zang, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, *Arkivoc*, **2008** (xi), 165-174. c) Y.Y. Wang, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, Y.Z. Li, *Appl. Catal. A: General*, **2004**, 272, 151-155. d) Y. Wang, J. Chen, M.M. Luo, H. Chen, X.J. Li, *Catal. Commun.*, **2006**, 7, 979-981. e) B. Gall, M. Bortenschlager, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.*, **2008**, 209, 1152-1159.

²⁶ M.M. Schulte, J. Herwig, R.W. Fischer, C.W. Kohlpaintner, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **1999**, 150, 147-153.

²⁷ Iridium Catalysis, *Topics in Organometallic Chemistry*, (Ed: Pher G. Andersson), vol. 34, **2011**.

²⁸ *Iridium Complexes in Organic Synthesis.* (Eds: L.A. Oro, C. Claver), **2009**, WILEY-VCH.



Schéma III. 4. Amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde avec la pipéridine ([M] = rhodium, iridium, ruthénium)

Dans les conditions choisies (sous CO/H₂, 5h, 90°C) le précurseur cationique est plus efficace que le neutre, avec une conversion de l'aldéhyde de 68% contre 22% pour le précurseur neutre (Tableau III. 13, entrées 1 et 2). Dans le cas du précurseur [Ir(μ-Cl)(COD)]₂, beaucoup de produits secondaires non identifiés ont été détectés. Les sélectivités en amine restent assez basses, probablement dues à la présence de CO. Même si l'amination réductrice ne requiert que de l'hydrogène, nous avons effectué la réaction sous pression du mélange CO/H₂, afin d'être dans les conditions d'hydroaminométhylation. Les espèces actives formées sous CO/H₂ sont certainement différentes de celles qui se formeraient sous H₂ seulement, et cela peut limiter l'activité et la sélectivité. Les complexes du rhodium semblent plus actifs. Il y a peu de différence entre les systèmes iridium cationique et rhodium cationique (entrée 1 et 4). Par contre, nous retrouvons la même tendance que pour la réaction d'hydroaminométhylation. Le système [Rh(acac)(CO)₂] / Ph-BPE est bien plus actif pour l'étape d'amination réductrice que le précurseur cationique, avec une sélectivité en amines obtenue de 78%.

Tableau III. 13. Amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde

	Précurseur /ligand	Conversion aldéhyde (%)	Sélectivité produits (%)	
			amine	énamine
1	[Ir(COD) ₂]BF ₄ / (R,R)-Ph-BPE	68	15	77
2	[Ir(COD)Cl] ₂ / (R,R)-Ph-BPE	22	6	37
3	[Rh(acac)(CO) ₂] / (R,R)-Ph-BPE	72	78	14
4	[Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF ₄	62	21	68

Conditions : L/Ir = L/Rh = 1,2 ; S/Rh = 1000; 10 mmol substrats, piperidine:aldéhyde (1:1), 90°C, P = 30 bar CO/H₂, (1:2), 45 mL THF, 5h

Les résultats des essais d'hydroaminométhylation du styrène sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau III. 14). Dans nos conditions de réaction, l'ajout d'un précurseur d'iridium en quantité stœchiométrique par rapport au rhodium ne permet pas d'améliorer l'activité d'hydrogénation. Les sélectivités sont même inférieures à celles obtenues avec le système [Rh(acac)(CO)₂] / (R,R)-Ph-BPE seul. L'utilisation de 2 équivalents d'iridium [IrCl(COD)]₂ par rapport au rhodium n'a pas permis non plus d'obtenir de meilleurs résultats (23% d'amines, 17% aldéhyde, 59% énamine).

Au vu des résultats obtenus en amination réductrice et sur la réaction totale avec le précurseur cationique $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, nous nous sommes demandé si la mise en œuvre de la réaction ne menait pas à la dégradation du précurseur. Nous avons modifié la mise en œuvre de la réaction, en préformant tout d'abord le complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]^{29}$ à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et le ligand Ph-BPE sous pression de CO/H_2 . Le styrène, la pipéridine, le complexe $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ et les 1,2 eq./Ir de diphosphine supplémentaires ont ensuite été introduits au sein du réacteur. Par rapport à l'essai sans préformation, aucune amélioration n'a pu être observée (entrées 2 et 3).

Tableau III. 14. Hydroaminométhylation du styrène avec les systèmes rhodium/iridium - ligand Ph-BPE

	Précurseur Rh	Précurseur Ir	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhydes	énamine	prod. hydro.
1	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	-	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5
2	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	$[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	99	18 (60 : 40)	15	65	1
3 ^(a)	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	$[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	99	12 (45 : 55)	12	76	traces
4	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$	99	33 (59 : 41)	12	54	1

Conditions : ligand **(R,R)-Ph-BPE** (1,2 eq./Rh + 1,2 eq./Ir), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =1000, S/Ir=1000, 90°C, 30 bar CO/H_2 (1 :2), 45 ml THF, 7h (a) changement de mise en oeuvre, préformation du catalyseur $[\text{RhH}(\text{CO})(\text{Ph-BPE})]$

Système avec complexes cationiques préformés

Nous avons réalisé l'hydroaminométhylation du styrène avec le système $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ / $[\text{Ir}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ (Tableau III. 15). Le complexe cationique $[\text{Ir}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ a été synthétisé à partir du dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (détails en partie expérimentale, chapitre 5).

Tableau III. 15. Hydroaminométhylation bimétallique avec un système Rh/Ir et le ligand (R,R)-Ph-BPE à partir de complexes cationiques préformés

	Précurseur Rh	Précurseur Ir	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)			
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.
1	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{BF}_4$	-	93	29 (61 : 39)	19	50	-
2	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{BF}_4$	$[\text{Ir}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{BF}_4$	77	2 (33 : 66)	26	58	12

Conditions : P-P = (R,R)-Ph-BPE, styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =1000, S/Ir=1000, 90°C, 30 bar CO/H_2 (1 :2), 45 mL THF, 8h

²⁹ Les détails de la préformation in situ et caractérisations du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]$ sont précisés chapitre 4 et en partie expérimentale chapitre 5.

Le système dual des complexes cationiques rhodium-iridium s'est révélé moins actif que le système monométallique avec le complexe $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$. La conversion est inférieure en présence d'iridium, et la sélectivité en amines très faible (2%). Dans nos conditions, l'ajout d'un complexe d'iridium ne semble pas permettre de favoriser l'hydrogénation.

Pour les systèmes rhodium/iridium testés, le manque d'activité peut-être lié non seulement au couple métal-ligand utilisé, mais aussi aux conditions de réactions. En effet, la réactivité des complexes mis en jeu et la formation des espèces actives peuvent être différentes de celles observées ou attendues lors des réactions d'hydrogénation.

La présence de CO joue un rôle non négligeable et peut inhiber fortement l'activité potentielle des complexes. Si le rhodium est souvent décrit comme moins actif que l'iridium sur ce type de substrats en hydrogénation, ce n'est pas le cas dans nos conditions de réaction. Il semble que le système iridium soit plus sensible au CO que le système au rhodium. De plus, il est possible que la présence d'iridium inhibe l'activité du rhodium, par formation d'espèces hétérodinucléaires inactives. Des études RMN sous pression pourraient permettre d'approfondir l'étude.

III.2.2 - Système Rhodium-Iridium / ligand P-N

Nous avons testé un système rhodium-iridium avec le ligand (R)-Ph-PHOX (Schéma III. 3) qui avait permis d'obtenir la meilleure conversion en système monométallique. Les ligands phosphine-oxazoline sont souvent utilisés avec des complexes de l'iridium en hydrogénation, et en particulier avec des complexes cationiques de l'iridium^{6,7,30}. Nous avons donc utilisé le précurseur d'iridium cationique $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ combiné au système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/\text{Ph-PHOX}$ afin de pouvoir comparer les systèmes mono- et bimétallique (Tableau III. 16).

Tableau III. 16. Système rhodium-iridium avec le ligand Ph-PHOX.

	Précurseur Rh	Précurseur Ir	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)			ee %	
				amines (iso : n)	aldéhyde	énamine		prod. hydro.
1	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	-	51	5 (35 :65)	4	84	5	0
2	$[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$	$[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$	43	31 (66 :34)	1	66	traces	0

Conditions : ligand (R)-Ph-PHOX (1,2 eq./Rh + 1,2 eq./Ir), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), amine :alcène = 1 :1, S/Rh =1000, S/Ir=1000, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 :2), 45 mL THF, 7h

Nous avons vérifié au préalable que le système Ir/PHOX ne permettait pas de réaliser l'hydroformylation de l'alcène. La réaction d'amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde à

³⁰ a) K. Källström, I. Munslow, P.G. Andersson, *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 3194-3200. b) S.P. Smidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* 2004, 10, 4685-4693

avec le système $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / \text{Ph-PHOX}$ a permis d'obtenir des sélectivités de 44% en amine, 43% en énamine, et une conversion de 76% en aldéhyde. Aucun excès énantiomérique n'a été obtenu. Comme avec les ligands diphosphines, des produits secondaires non identifiés ont été détectés, vraisemblablement issus de l'aldolisation. Dans le cas du ligand Ph-PHOX, l'iridium semble plus adapté pour l'amination réductrice que le rhodium.

L'utilisation d'un système bimétallique rhodium/iridium a effectivement permis d'obtenir de meilleurs résultats pour l'hydroaminométhylation, et notamment une meilleure activité d'hydrogénation. La sélectivité en amines est de 31%, par rapport à 5% lors de l'utilisation du système Rh/Ph-PHOX seul. De plus le système $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4/\text{Ph-PHOX}$ se révèle sélectif de l'hydrogénation de l'énamine, puisque seulement des traces de l'alcool ramifié (absence d'éthylbenzène) ont pu être détectées.

Nous pouvons noter que là encore, l'amélioration de l'activité d'hydrogénation se traduit par un ratio iso:n qui augmente, conformément à l'hydrogénation de l'énamine ramifiée. La quasi-absence d'aldéhyde ramifié peut-être soulignée, laissant penser que la vitesse d'hydrogénation de l'énamine est suffisante pour déplacer l'équilibre de condensation de l'aldéhyde et de la pipéridine, relativement à la vitesse de formation de l'aldéhyde. Cependant, dans ces conditions de réactions, les vitesses relatives de chaque étape sont compatibles avec la réaction tandem, et le système catalytique Rh/Ir/Ph-PHOX est sélectif pour la réaction d'hydroaminométhylation.

Dans ce cas, les résultats conversion/sélectivité pourraient certainement être améliorés par une étude de l'influence des différents paramètres sur l'hydrogénation de l'énamine, comme par exemple, une augmentation du ratio Ir/Rh ou de celui des pressions partielles de CO et H₂.

III.2. Systèmes rhodium-ruthénium

Des essais ont été effectués avec le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$ comme système de base pour étudier l'influence de l'ajout du complexe de ruthénium $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})]^{31}$. Ce précurseur a notamment été utilisé pour la réaction d'hydrogénation des énamides³². Comme dans le cas de l'iridium, l'ajout du précurseur de ruthénium en quantité stoechiométrique par rapport au rhodium ne permet pas d'améliorer l'activité d'hydrogénation. La sélectivité en amine est inférieure à celle obtenue avec le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$ seul.

³¹ K.A. Lenero, M. Kranenburg, Y. Guari, P.C.J. Kamer, P. W.N.M. van Leeuwen, S. Sabo-Etienne, B. Chaudret, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 2859-2866

³² M. L. Tommasino, M. Casalta, J. A. J. Breuzard, M. Lemaire, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2000**, *11*, 4835-4841

Tableau III. 17. Hydroaminométhylation du styrène avec le système rhodium/ruthénium-ligand Ph-BPE

	Précurseur Rh	Précurseur Ru	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)			ee %	
				amines (iso : n)	aldéhydes	énamine		prod. hydro.
1	[Rh(acac)(CO) ₂]	-	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
3 ^(a)	[Rh(acac)(CO) ₂]	[Ru(COD)(COT)]	99	14 (56 : 44)	11	74	1	0

Conditions : ligand (**R,R**)-Ph-BPE (1,2 eq./Rh + 1,2 eq./Ru), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh = 1000, S/Ru = 1000, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 : 2), 45 ml THF, 7h (a) changement de mise en oeuvre, préformation du catalyseur [RhH(CO)(Ph-BPE)]

Nous avons tout d'abord vérifié que le complexe [Ru(COD)(COT)] seul ne permettait pas d'effectuer la réaction d'hydroaminométhylation. Sous 30 bar de CO/H₂, en présence de styrène et de pipéridine et après 3h à 90°C, aucune conversion du styrène n'a été observée. Le précurseur [Ru(COD)(COT)] n'est pas actif pour l'hydroformylation. Le styrène présent n'est pas hydrogéné dans ces conditions. Après 3h à 90°C, le 2-phénylpropionaldéhyde a été ajouté au milieu réactionnel pour vérifier si le complexe de ruthénium permettait d'hydrogéner l'énamine. Le suivi de réaction est donné ci-dessous (Tableau III. 18).

Tableau III. 18. Test de l'activité du complexe [Ru(COD)(COT)] en amination réductrice

	Précurseur /ligand	Plvt ^(a)	Conversion aldéhyde (%)	Sélectivité produits (%)		
				amine	énamine	Prod. hydro.
1	[Ru(COD)(COT)]BF ₄	30 min	68	53	43	4
2	[Ru(COD)(COT)]BF ₄	3h	82	91	5	4

(a) Plvt = prélèvement du milieu réactionnel en cours de réaction
Conditions : S/Ru = 100; 10 mmol substrats, piperidine:aldéhyde (1:1), 90°C, P = 30 bar CO/H₂, (1:2), 45 mL THF, 3h

Le système est très actif car nous avons introduit le précurseur avec un ratio S/Rh de 100 au lieu de 1000. L'énamine formée est hydrogénée sans problème, et une sélectivité de 91% est obtenue après 3h de réaction. Le seul produit d'hydrogénation détecté est le 2-phénylpropanol. Le système présente une bonne sélectivité pour l'hydrogénation de la -C=C-N-. Sans ligand diphosphine, il semble que des espèces actives pour l'hydrogénation de l'énamine soit formées à partir du [Ru(COD)(COT)]. L'amine présente en large excès par rapport au métal peut également jouer le rôle de ligand.

Pour des raisons de temps, la mise en oeuvre d'un système bimétallique rhodium-ruthénium n'a pas été approfondie, mais il serait cependant intéressant d'explorer l'utilisation d'un ligand amine

tertiaire chirale pour le ruthénium. En effet le ruthénium a une meilleure affinité pour les ligands amines que phosphorés. L'étude de la réaction séquentielle hydroformylation / amination réductrice, avec l'utilisation d'un complexe du rhodium pour la première étape, puis l'utilisation du complexe [Ru(COD)(COT)], en quantité sub-stœchiométrique par rapport au rhodium, combiné à un ligand amine chirale pourrait être intéressante.

Conclusion sur les systèmes bimétalliques

L'ajout d'un deuxième métal (iridium ou ruthénium) au système [Rh(acac)(CO)₂] / Ph-BPE n'a pas permis d'améliorer de façon significative l'activité catalytique. L'activité catalytique du rhodium semble même ralentie lorsque le deuxième métal est présent, peut-être à cause de la formation *in situ* d'espèces hétérobimétalliques inactives. Cela peut-être dû à une mauvaise affinité de l'iridium ou du ruthénium pour le ligand Ph-BPE, et les résultats seraient peut-être différents avec un autre ligand.

En revanche, les résultats obtenus avec les ligands P-N en système rhodium-iridium, ont permis de mettre en évidence que dans ce cas, l'ajout d'iridium permettait d'augmenter significativement la sélectivité en amines. Le couple métal-ligand considéré a donc une influence cruciale. La présence de CO joue souvent un rôle important et peut avoir des répercussions sur l'activité des complexes par rapport à celle décrite en hydrogénation sous H₂.

Pour réaliser la réaction tandem d'hydroaminométhylation, l'ajout d'un deuxième catalyseur d'hydrogénation ne semble pas nécessaire, car le rhodium semble suffire pour enchaîner les deux étapes, à conditions que le couple métal-ligand soit performant pour chacune d'elle. Les sélectivités et l'activité du système catalytique peuvent être modulées et améliorées en adaptant les conditions catalytiques au substrat considéré.

Cependant, un système bimétallique pourrait se révéler performant pour le développement de la réaction séquentielle. Il serait intéressant d'étudier la réaction hydroformylation-condensation en énamine, à partir d'un système au rhodium, sous conditions typiques d'hydroformylation (c'est-à-dire choix des températures, P_{CO}/P_{H₂}, P_{totale}, ligand) permettant de bloquer la réaction avant l'hydrogénation et d'obtenir l'énamine de façon quantitative (ajout de tamis moléculaire ou autre réactif permettant d'éliminer l'eau), puis d'introduire dans le milieu un système iridium-ligand ou ruthénium-ligand pour réaliser l'hydrogénation de l'énamine en conditions d'hydrogénation.

IV. Facteurs intrinsèques à la réaction influençant l'activité catalytique

Nous nous sommes intéressés de plus près à l'influence des paramètres propres à la réaction d'hydroaminométhylation qui peuvent influencer le déroulement des étapes élémentaires de la réaction tandem. Notamment, au niveau des étapes catalytiques, la présence d'amine lors de l'hydroformylation ou d'une pression de CO lors de l'hydrogénation peuvent avoir des

conséquences sur la formation et l'activité des espèces actives, ou sur les sélectivités observées. Nous avons donc étudié l'influence de ces paramètres afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction dans le cas de la catalyse monométallique au rhodium.

IV.1. Influence de la présence d'amine sur l'étape d'hydroformylation

La plupart des systèmes catalytiques testés en hydroaminométhylation sont des systèmes qui avaient précédemment donné de bons résultats catalytiques pour la réaction d'hydroformylation et qui ont été adaptés à la réaction d'hydroaminométhylation. Il a notamment été remarqué par certains groupes de recherche que notamment pour les alcènes aliphatiques, comparativement à l'hydroformylation, les régiosélectivités pour l'amine linéaire étaient moins bonnes en hydroaminométhylation. La présence de l'amine en large excès peut jouer un rôle non négligeable dans ce phénomène, puisqu'elle peut également se coordonner au centre métallique de façon compétitive avec les phosphines.

Dans cette optique, Beller *et al.* se sont intéressés à l'influence de l'amine, en étudiant l'effet de l'ajout de triéthylamine dans la réaction d'hydroformylation du pent-1-ène avec le système $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ / ligand phosphine³³. Ils ont montré que, dans leurs conditions, et dans le cas d'utilisation de la triphénylphosphine PPh_3 comme ligand, le ratio n/iso décroît de façon significative en fonction de la quantité d'amine ajoutée, contrairement au cas de ligands bidentes comme la Xantphos, pour lesquels le ratio n/iso ne varie quasiment pas (Tableau III. 19).

Tableau III. 19. Hydroformylation du pent-1-ène en présence de triéthylamine Et_3N (adapté de la référence [33])

entrée	Ligand	Et_3N (mmol)	Conversion (%)	Sélectivité aldéhydes (%)	n:iso
1	PPh_3	-	100	90	95 : 5
2	PPh_3	10	98	92	80 : 20
3	PPh_3	50	95	85	72 : 28
4	Xantphos	-	100	98	97 : 3
5	Xantphos	10	98	>99	97 : 3
6	Xantphos	50	97	99	96 : 4

Conditions de réaction : 10 mmol alcène, 0,1 mol% $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, 0,4 mol% ligand, 30 mL toluène/MeOH (1 : 1), 40 bar CO/H_2 (7 bar / 33 bar), 125°C, 5h

Cela peut s'expliquer par le fait que dans le cas de ligands bidentes chélatants, l'échange de ligands est moins favorable que dans le cas de PPh_3 . D'autre part, la régiosélectivité reste très bonne, du fait de l'excès de ligand utilisé et de l'encombrement stérique qu'il apporte. De plus, la température de réaction (125 °C) favorise la formation de l'espèce alkyl-rhodium linéaire et donc la formation de l'aldéhyde linéaire.

³³ M. Ahmed, A. Seayad, R. Jackstell, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10311-10318

La nature du substrat joue un rôle important dans la formation des espèces alkyl-rhodium qui déterminent la régiosélectivité³⁴. Pour un alcène de type RCH=CH₂, la répartition des charges partielles au niveau des atomes de carbone de la double liaison C=C et donc la réactivité lors de l'étape d'insertion de l'alcène dans la liaison Rh-H sont différentes selon le caractère électro-donneur ou électro-attracteur du substituant R (Schéma III. 5). De plus dans le cas d'alcènes de types vinyliques, l'espèce alkyl-rhodium ramifiée est stabilisée par une meilleure délocalisation des charges partielles, notamment la charge partielle négative portée par l'atome de carbone lié au rhodium (porteur d'une charge partielle positive).

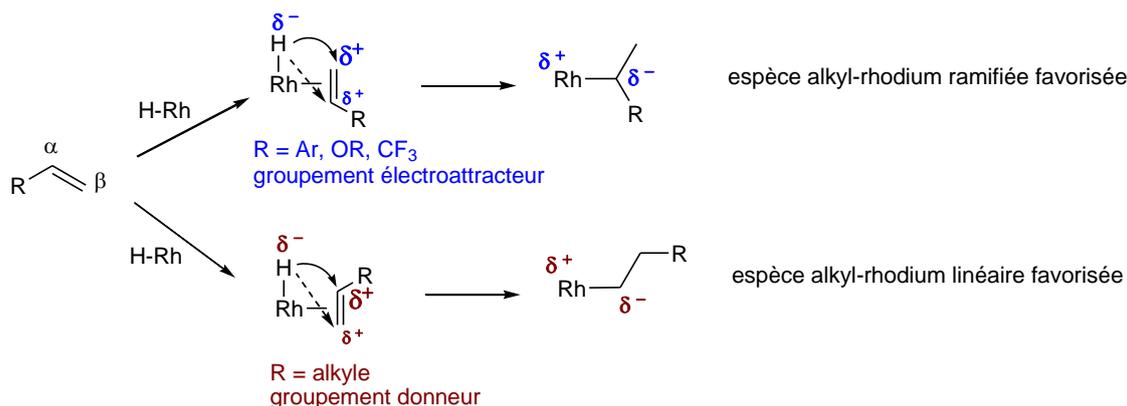


Schéma III. 5. Formation des espèces alkyl-rhodium favorisées en fonction des caractères électro-attracteur ou électro-donneur du substituant R de l'alcène RCH=CH₂.

IV.1.1 - Hydroformylation du styrène en présence d'amine tertiaire

Dans notre étude, nous nous sommes donc intéressés à ce qu'il se passe dans le cas du styrène et avons étudié l'influence de la présence d'amine sur la vitesse de réaction et le ratio iso : n lors de l'hydroformylation. Nous avons utilisé la triéthylamine Et₃N, une amine tertiaire, puisqu'il est important que l'amine ne puisse pas réagir avec les aldéhydes formés. Nous avons également comparé les résultats obtenus avec les deux précurseurs neutre et cationique, avec d'une part le système [Rh(acac)(CO)₂] / (R,R)-PhBPE et d'autre part le complexe [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄.

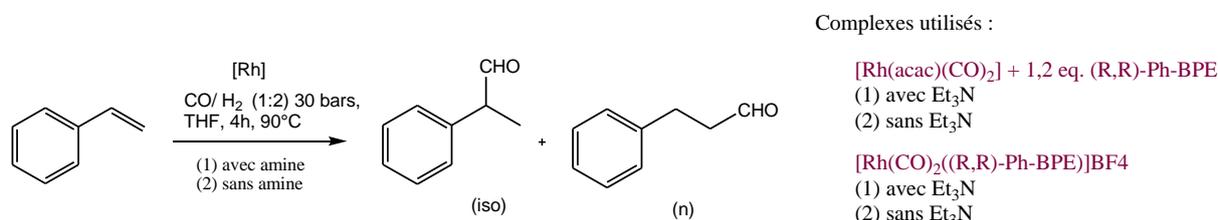


Schéma III. 6. Hydroformylation du styrène avec ou sans présence d'amine (10 mmol styrène, alcène:amine = 1:1, 40 mL THF, CO/H₂ (1 : 2))

³⁴ *Rhodium Catalyzed Hydroformylation* (Eds: P.W.N.M. van Leeuwen, C. Claver), Kluwer Academic Publisher, 2000.

Le système neutre est plus actif au départ de la réaction que le système cationique, que ce soit avec ou sans ajout de triéthylamine dans le milieu. Les vitesses de réaction les plus faibles sont observées pour les deux systèmes en présence d'amine (Figure III. 2).

Par contre, dans le cas du styrène, on observe que dans les deux cas où l'amine est ajoutée, le ratio iso/n est plus élevé. Pour le système $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$, il passe de 2 à 4 (c'est-à-dire de iso : n = 67 : 33 à 80 : 20 en %). Des résultats similaires sont observés pour le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / (\text{R,R})\text{-PhBPE}$.

Dans notre cas, la présence d'amine favorise la formation de l'isomère ramifié de l'aldéhyde, et donc de l'amine ramifiée finale en considérant la réaction dans sa globalité. En présence d'un excès d'amine, deux phénomènes peuvent se produire (i) soit l'amine se coordonne au rhodium et implique la formation d'espèces inactives, ce qui mène à une diminution de l'activité globale du système (ii) soit l'amine se coordonne ou interagit de façon labile dans la sphère de coordination du rhodium, et les espèces formées sont moins actives.

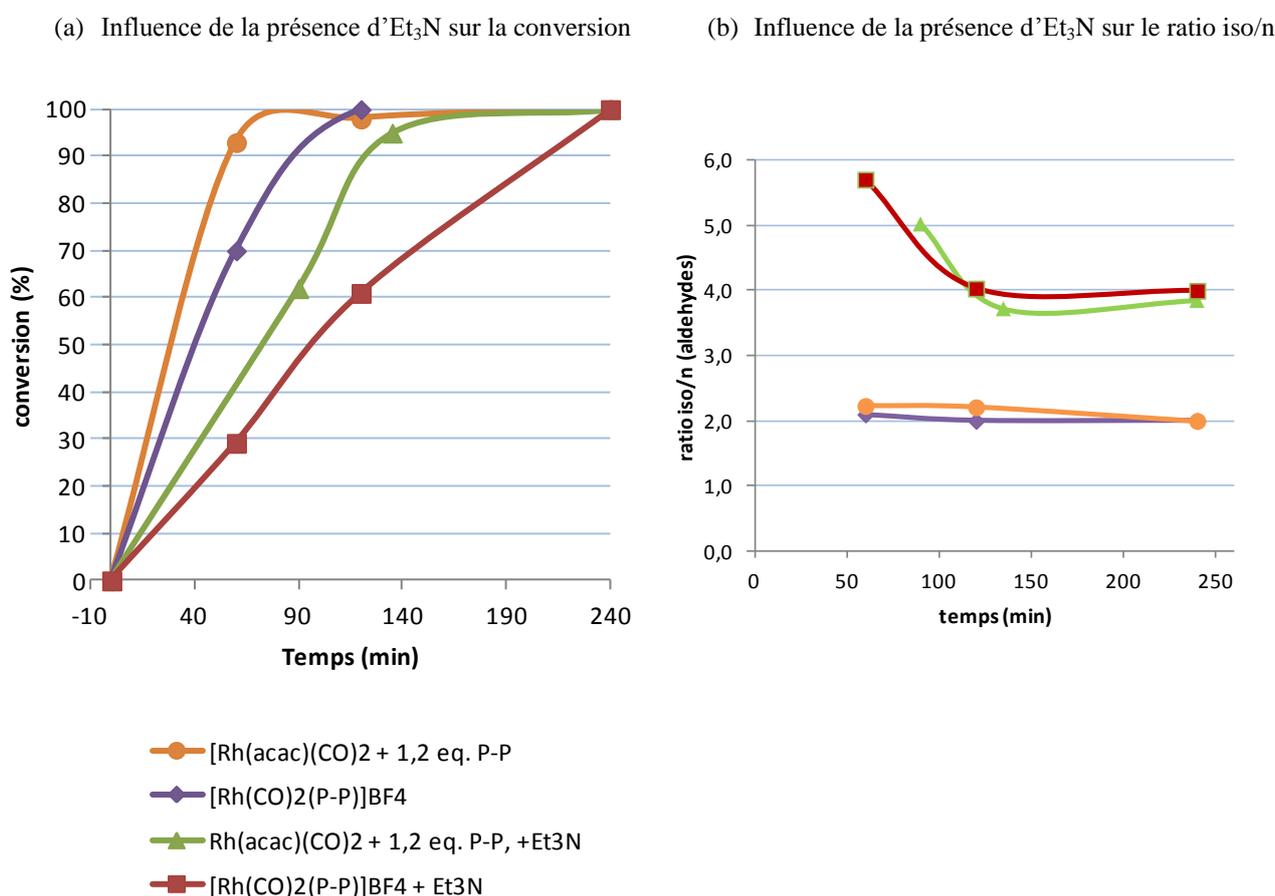


Figure III. 2. Influence de la présence d'amine sur la conversion (a) et la régiosélectivité (b) dans l'hydroformylation du styrène

Dans l'hypothèse où l'amine se coordonne au rhodium, nous pouvons apporter quelques propositions afin d'expliquer le fait que la formation de l'aldéhyde ramifié soit favorisée en présence d'amine. L'amine est un ligand purement σ -donneurs, elle apporte donc plus de densité électronique au rhodium, puisqu'il n'y a pas de phénomène de rétrocoordination. La polarisation de la liaison rhodium-hydrure est donc plus prononcée, et le caractère nucléophile de l'hydrure augmente. Lorsque l'alcène est coordonné, la différenciation entre les atomes de carbone de caractères électrophiles différents de la double liaison C=C est alors d'autant plus importante, et dans le cas du styrène, la formation de l'espèce alkyle-rhodium ramifiée est d'autant plus favorisée (Schéma III. 5).

La différence d'activité pour l'hydroformylation peut également être discutée. Si on substitue un ligand CO par l'amine, la cis-migration (l'attaque nucléophile de l'alkyle sur le CO) permettant de former l'espèce acyl-rhodium à l'origine de l'aldéhyde est moins favorisée, car le caractère électrophile de l'atome de carbone du ligand CO diminue lorsque la densité électronique sur le rhodium est plus importante. Cependant, d'un autre côté, l'augmentation de la densité électronique sur le rhodium permet aussi de favoriser l'addition oxydante d' H_2 , qui conduit à l'élimination réductrice de l'aldéhyde. La modification de la sphère de coordination du rhodium a toujours des répercussions au niveau des vitesses relatives des étapes élémentaires du cycle catalytique.

IV.1.2 – Hydroaminométhylation du styrène en présence d'amine chirale tertiaire

Les dernières observations ont permis de montrer que la présence des amines, réactif et produits, n'est pas anodine. L'amine peut jouer le rôle de ligand et se coordonner au rhodium, comme nous le verrons dans le chapitre 4. Nous avons donc décidé d'ajouter dans le milieu réactionnel une amine chirale afin d'étudier son effet sur l'une induction asymétrique.

L'idée est d'ajouter une amine chirale tertiaire, pour qu'elle ne réagisse pas lors de la réaction et qu'elle puisse se coordonner au centre métallique. Le fait de choisir des amines qui soient plus basiques que les amines du milieu réactionnel, ou au moins que l'amine utilisée comme réactif, devrait permettre qu'elles se coordonnent préférentiellement au rhodium en début de réaction.

Nous avons choisis des amines dérivées de l'éphédrine (Schéma IV. 2), car elles sont proches en structure des amines issues de l'hydroaminométhylation du styrène et disponibles commercialement. Le choix de tester l'amine sous forme chlorhydratée repose sur deux raisons. La première est liée au fait que la présence d'acide pourrait favoriser la formation d'espèces cationiques du rhodium, peut-être plus actives en hydrogénation, et la deuxième est que la formation des énamines s'effectue normalement avec une catalyse acide.

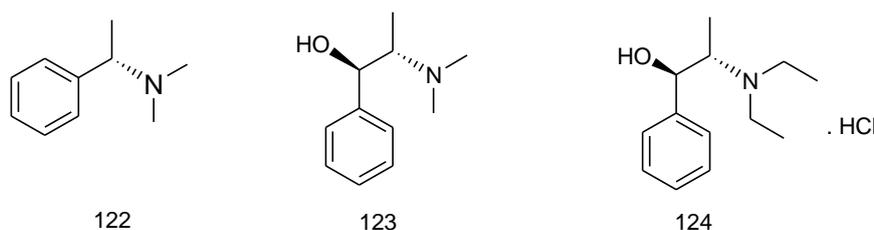


Schéma IV. 2. Amines tertiaires chirales utilisées comme auxiliaires chiraux

Nous avons procédé à deux séries d'essais catalytiques. La première série d'essais a été réalisée avec l'addition d'amine chirale au système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / (R,R)-Ph-BPE. La deuxième série a été réalisée avec l'amine chirale comme seul ligand potentiel.

Systèmes rhodium/diphosphine - amine chirale

Nous avons réalisé la réaction de façon similaire aux essais décrits précédemment, mais avec une préformation des complexes *in situ*, sous 30 bars de CO/H_2 pendant 30 minutes, en introduisant le précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, le ligand Ph-BPE et l'amine chirale dans le réacteur. Le styrène et la pipéridine sont ensuite injectés dans le réacteur sous atmosphère de CO/H_2 . Les résultats sont reportés ci-dessous (Tableau III. 20).

Tableau III. 20. Hydroaminométhylation du styrène avec des systèmes rhodium-diphosphine/amine chirale

	Amine chirale ajoutée	Conv.(%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
1	Pas d'amine ajoutée	100	48 (64 : 36)	8	40	2,5	0
2	Amine 122	100	3 (24:76)	14	79	3	1
3	Amine 123	>99	19 (37:63)	22	58	traces	0
4	Amine 124	>99	14 (33:66)	11	73	traces	0

Conditions : $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, (R,R)-Ph-BPE (1,2 eq./Rh), amine chirale (10 eq./Rh), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh = 500, 90°C, 30 bar CO/H_2 (1 : 3), 45 mL THF, 7h.

La présence de l'amine chirale tertiaire dans le milieu réactionnel influence l'activité du système catalytique de façon assez importante, puisque la sélectivité en amine chute considérablement par rapport au système rhodium/Ph-BPE seul. La conversion du styrène reste en effet de 99-100%, ce qui n'est pas surprenant d'après les résultats obtenus précédemment avec l'ajout de Et_3N . En revanche, l'activité d'hydrogénation diminue fortement, et les énamines sont obtenues de façon largement majoritaires, avec les mêmes tendances que précédemment pour le ratio iso :n. Aucune induction asymétrique n'a été détectée. L'utilisation de l'amine chlorhydratée n'a pas permis d'améliorer la sélectivité en amine, et donc n'a pas favorisé l'étape d'hydrogénation, mais semble aider la formation de l'énamine ramifiée.

Systèmes rhodium-amine chirale

Deux essais ont été réalisés en utilisant l'amine tertiaire comme seul ligand potentiel. Pour cela, nous avons préformé les complexes à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et l'amine chirale sous 30 bar CO/H_2 pendant 30 minutes avant d'introduire le styrène et la pipéridine.

Tableau IV. 1. Essais catalytiques avec les systèmes rhodium-amine

	Amine chirale ajoutée	Conv. (%)	Sélectivité produits (%)				% ee
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
1	-	96	89 (66 : 34)	9	1	0,3	0
2	Amine 122	98	90 (66:34)	2,5	1	6	0
3	Amine 123	94	93 (64:36)	2	traces	5	0

Conditions : $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, amine chirale (10 eq./Rh), styrène (10 mmol), pipéridine (10 mmol), S/Rh =500, 90°C, 30 bar CO/H_2 (1 :3), 45 ml THF, 7h

Avec ces systèmes, le styrène est presque totalement converti, puisque les conversions sont de 94 et 98 %. Les sélectivités en amines finales sont de l'ordre de 90%, bien meilleures que dans le cas de la présence des ligands phosphines. Toutefois les excès énantiomériques restent proches de zéro. Cependant, en comparant les trois résultats, on remarque qu'avec ou sans amine, les résultats sont très similaires (conversion/sélectivités/ratio iso : n). Les ratio iso:n observés sont caractéristiques de la régiosélectivité effective de l'étape d'hydroformylation, car l'énamine n'est présente qu'à l'état de traces. Sans études approfondies comme par exemple de la RMN sous pression, nous ne pouvons pas conclure quant à la nature des espèces catalytiques impliquées, et si l'amine peut effectivement servir de seul ligand dans les conditions de la réaction.

Une amine est un ligand purement σ -donneur, et de ce fait la nature du ligand est très différente de celle des phosphines. Il serait intéressant de tester une diamine bidente, chaque fragment amine étant tertiaire pour ne pas réagir avec les aldéhydes lors de la réaction. Une amine bidente suffisamment basique sera moins facilement déplacée par les amines du milieu réactionnel.

IV.2. Etude de l'étape de formation des énamines

Lors de l'étape de condensation des aldéhydes et d'une amine, les énamines formées peuvent en général exister sous la forme des deux isomères (Z) et (E). Dans notre cas, l'intermédiaire énamine qui nous intéresse le plus est l'énamine ramifiée **105**, puisque c'est elle qui est le substrat de départ pour l'étape d'hydrogénation asymétrique (Schéma III. 8). Nous avons essayé d'identifier lequel des deux isomères était formé préférentiellement, ou si les deux isomères

coexistaient dans le milieu réactionnel, afin d'avoir des éléments de discussion quant au mécanisme de la réaction.

Lors des suivis de réaction par GC, nous avons pu observer dans la majorité des cas un seul pic large correspondant à l'énamine ramifiée. Dans certaines conditions ($T=60^{\circ}\text{C}$) nous avons pu détecter le pic de l'énamine linéaire, mais pour les deux cas, aucune séparation des isomères (Z) et (E) des énamines n'a été observée dans nos conditions d'analyse.

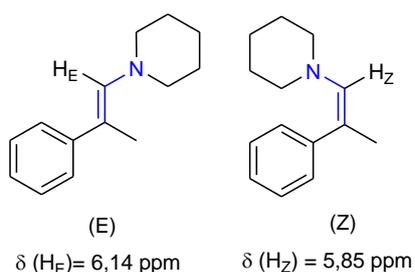


Schéma III. 7. Intermédiaires énamines (Z) et (E) formées

L'analyse RMN des bruts réactionnels et les observations effectuées dans les essais de RMN sous pression (qui seront détaillés chapitre 4) ont cependant mis en évidence la présence des deux isomères (Z) et (E) de la 1-(2-phénylprop-1-enyl)pipéridine **105**. Les deux molécules peuvent être identifiées en RMN ^1H par les pics caractéristiques des deux protons H_E et H_Z , présents sur les isomères (E) et (Z) respectivement (Schéma III. 7)

L'ensemble de notre étude sur cette étape se construit donc essentiellement sur des observations faites par RMN ^1H .

IV.2.1- Influence de la température et du temps sur les proportions d'énamines (Z) et (E)

Nous avons étudié la condensation entre l'aldéhyde ramifié racémique, le 2-phénylpropionaldéhyde, et la pipéridine (Schéma III. 8), à différentes températures (25°C , 40°C , 90°C) et dans le THF- d^8 , afin de mesurer les ratio (Z) : (E) obtenus. Les prélèvements ont été analysés par RMN ^1H . Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous (Figure III. 3).

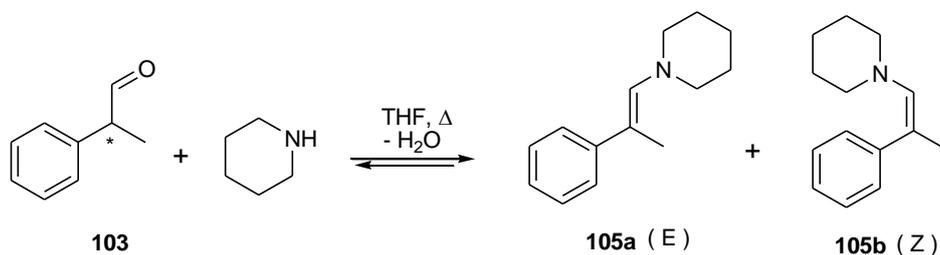


Schéma III. 8. Formation des énamines (Z) et (E) à partir du 2-phénylpropionaldéhyde et de la pipéridine

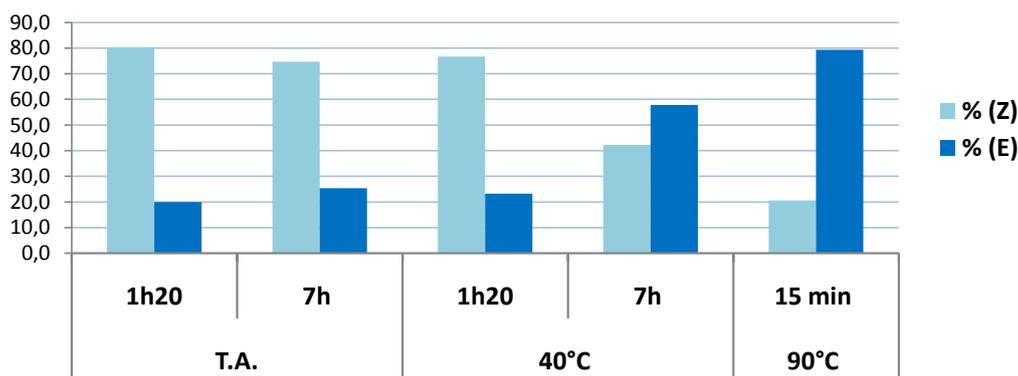


Figure III. 3. Evolution des proportions des isomères (Z) et (E) de l'énamine ramifiée en solution, en fonction du temps et de la température (déterminées par RMN¹H, THF-d⁸, 300 MHz, 25°C)

A température ambiante, l'isomère (Z) est clairement majoritaire par rapport au (E), même au bout de 7h de réaction. A 40°C, l'isomère (Z) est majoritaire en début de réaction, mais au bout de 7h, on obtient 42% de (Z) et 58% de (E). Un essai a également été effectué en autoclave à 90°C, sous pression de CO/H₂ (1 : 2) (T_{eb} THF < 90°C) mais sans rhodium. L'isomère (E) est formé en 15 min majoritairement avec un ratio de 80% de (E) et 20% de (Z). L'énamine (Z), la plus rapidement formée est le produit cinétique. L'énamine (E) est le produit thermodynamique, puisque la proportion d'énamine (E) augmente avec le temps et la température. La détermination de la configuration (Z)/(E) intervient lors de la dernière étape du mécanisme de formation de l'énamine, lors de la perte du proton en α de la double liaison C=N pour former la double liaison C=C à partir de l'intermédiaire iminium (Schéma III. 9).

Nous allons maintenant étudier la formation de l'énamine au sein du milieu réactionnel, et suivre son évolution au cours de la réaction à 90 °C.

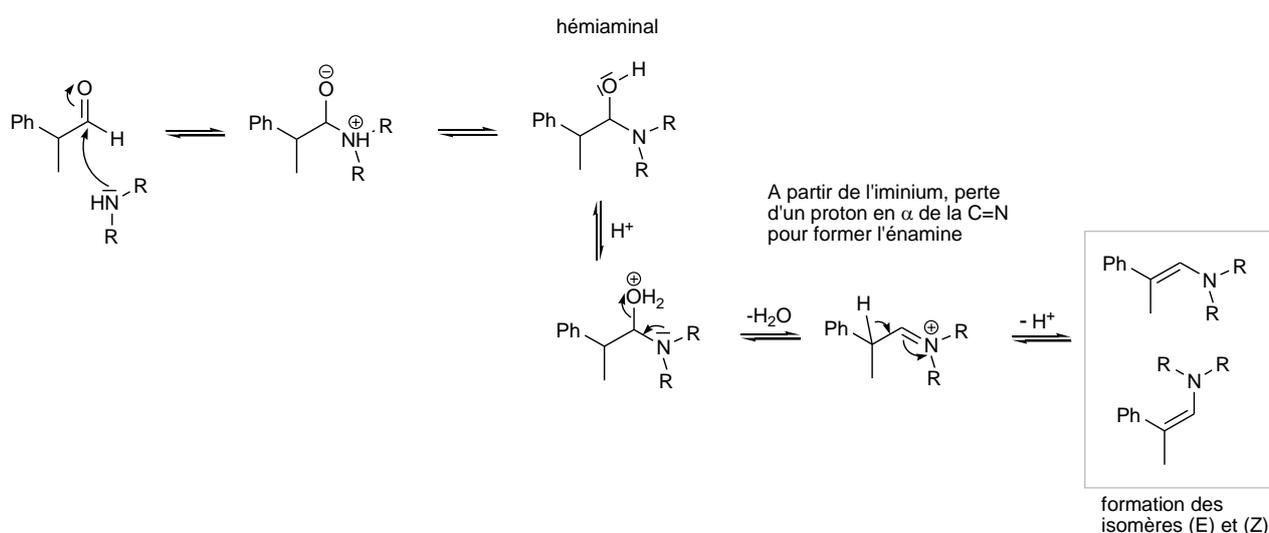


Schéma III. 9. Mécanisme de formation de l'énamine à partir de l'aldéhyde et d'une amine secondaire HNRR'

IV.2.2 - Suivi de la réaction d'hydroaminométhylation par RMN

La réaction a été effectuée dans le THF-d⁸, dans les conditions des essais catalytiques, afin de suivre l'évolution de façon plus précise des espèces au cours de la réaction. Des prélèvements sont effectués au bout de 1h, 2h, 3h15, 5h30 et 7h, et les échantillons sont congelés dans les tubes RMN jusqu'au moment de l'analyse.

Les résultats d'analyse par CPG du milieu réactionnel en fin de réaction sont homogènes (bien qu'un peu différents) avec ceux détaillés lors de la réaction classique qui est très reproductible, mais il faut noter que le système a tout de même été perturbé par les prélèvements successifs effectués au cours de la réaction.

Tableau III. 21. Analyse par GC du milieu réactionnel de la réaction d'HAM effectuée dans le THF-d⁸

Précurseur	Ligand	Conv. alcène (%)	Sélectivité produits (%)				ee %
			amines (iso : n)	aldéhyde	énamine	prod. hydro.	
[Rh(acac)(CO) ₂]	(R,R)-Ph-BPE	100	36 (54 :46)	9	54	1	4

Conditions : styrène (20 mmol), pipéridine (20 mmol), amine : alcène = 1 : 1 ; S/Rh = 250 ; ligand/Rh = 1,2 ; 90°C ; 30 bar CO/H₂ (1 :2) ; THF-d⁸;7h

Réactivité des aldéhydes linéaire et ramifié

Les analyses RMN effectuées lors de cet essai confirment qu'au bout de 2h, le styrène est complètement consommé. Pour les aldéhydes, le 2-phényl-propionaldéhyde **103** est très majoritairement présent dans le milieu réactionnel, caractérisé par un doublet à 9,65 ppm. L'aldéhyde linéaire **102** n'est détecté qu'à l'état de traces, caractérisé par un triplet à 9,76 ppm (Figure III. 4).

Les deux amines linéaire et ramifiée sont formées au cours de la réaction, mais les pics caractéristiques attendus de l'énamine linéaire n'ont pas été observés en RMN ¹H lors du suivi de la réaction. La réaction de condensation entre l'aldéhyde linéaire et la pipéridine suivi de l'hydrogénation de l'énamine linéaire correspondante semblent s'effectuer beaucoup plus vite que dans le cas de l'aldéhyde ramifié. En analysant les résultats des essais catalytiques réalisés avec les différents systèmes rhodium-ligand, il semblerait que la présence du catalyseur ne soit pas totalement innocente lors de l'étape de formation des énamines, qui normalement est une réaction de chimie organique classique, sans intervention de catalyseur métallique. La question n'a pas été approfondie par des études ciblées. Il serait néanmoins intéressant de vérifier par exemple si l'énamine ne pourrait pas se former par attaque de l'amine secondaire sur l'espèce acyl-rhodium formée, ou si le centre métallique ne permettrait pas d'activer l'aldéhyde, par interaction avec l'atome d'oxygène du carbonyle, ceci favorisant l'attaque de l'amine sur l'atome de carbone plus électrophile.

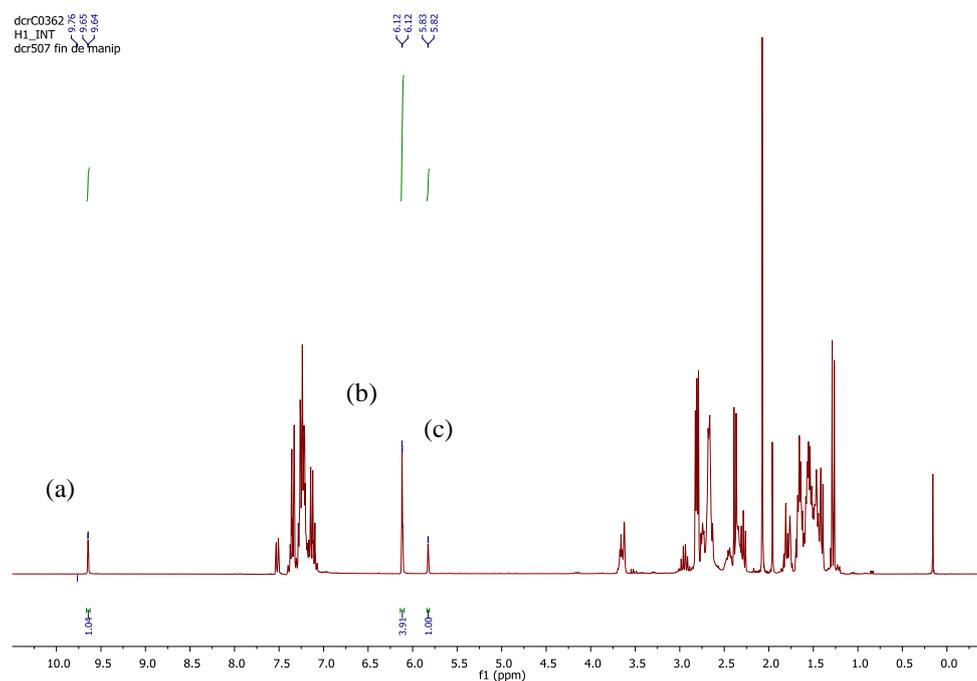


Figure III. 4. Spectre RMN ¹H (THF-d⁸, 25°C) prélèvement effectué au bout de 7h, montrant entre autres la présence de (a) 2-phényl-propionaldéhyde, (b) énamine (E), (c) énamine (Z) (pics caractéristiques)

L'évolution des proportions d'énamines (Z) et (E) déterminée par RMN ¹H est représentée ci-dessous (Figure III. 5). Les deux énamines sont constamment présentes au cours de la réaction. La proportion d'énamine (E) augmente au fur et à mesure, jusqu'à atteindre 80% au bout de 7h. L'isomère (Z) est cependant majoritaire en début de réaction, après 1h à 90°C.

L'énamine (Z) se forme plus rapidement que l'énamine (E). Par rapport à l'évolution des proportions des deux énamines au cours de la réaction, plusieurs hypothèses peuvent être avancées : (i) l'énamine (Z) semble s'isomériser en énamine (E) au cours du temps dans les conditions de réaction, (ii) les deux énamines peuvent ne pas être hydrogénées à la même vitesse.

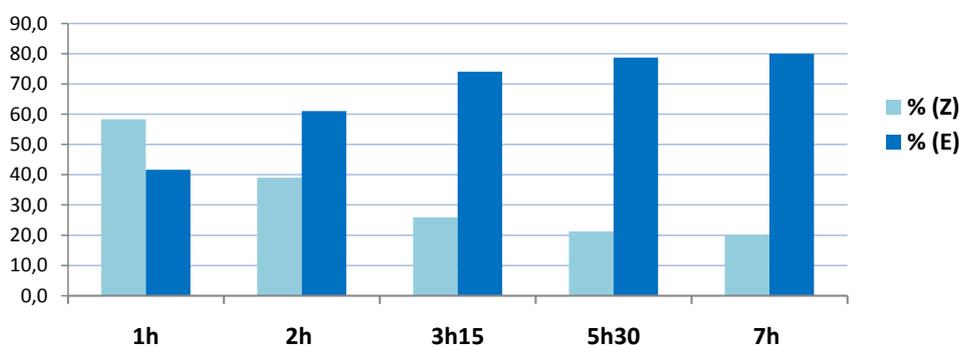


Figure III. 5. Evolution des proportions d'énamines ramifiées (Z) et (E) au cours de la réaction d'HAM du styrène avec la pipéridine (déterminées par RMN¹H, THF-d⁸, 300 MHz, 298K)

La présence des deux énamines (Z) et (E) simultanément est un point important, puisque comme décrit précédemment dans le chapitre 2 (§ II.1.3, tableau II.3), certains ligands diphosphines peuvent être sélectifs d'un isomère ³⁵. Selon les espèces actives formées et l'encombrement stérique, elles peuvent se coordonner différemment au centre métallique, et la coordination de l'une peut être favorisée par rapport à l'autre pour des raisons d'encombrement stérique lors de la coordination de la double liaison –C=C-N-. Cela peut s'avérer déterminant sur les résultats catalytiques observés, surtout au niveau du mécanisme d'hydrogénation de l'énamine, et bien sûr se répercuter sur les excès énantiomériques.

IV.3. Influence de la présence de CO sur l'étape d'amination réductrice

Afin d'étudier l'influence de la présence de CO lors de l'hydrogénation des énamines, nous avons réalisé la réaction de façon séquentielle hydroformylation/amination réductrice, en modifiant le mélange gazeux utilisé à chaque étape (Schéma III. 10). Les essais ont été effectués de la façon suivante :

- Etape 1 : hydroformylation du styrène

La réaction est réalisée à 90°C, sous 30 bar CO/H₂ (1:2), dans le THF avec le complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-PhBPE)]BF₄ (S/Rh = 1000). Après 2 heures, le styrène est totalement consommé d'après le suivi par CPG. La température est alors ramenée à température ambiante, le réacteur est dépressurisé, et la pipéridine est injectée dans le réacteur sous atmosphère de CO/H₂.

- Etape 2 : amination réductrice

La réaction est réalisée pendant 4 h, à 90 °C, sous une pression de 30 bars du mélange CO/H₂ (a), ou de H₂ seulement (b).

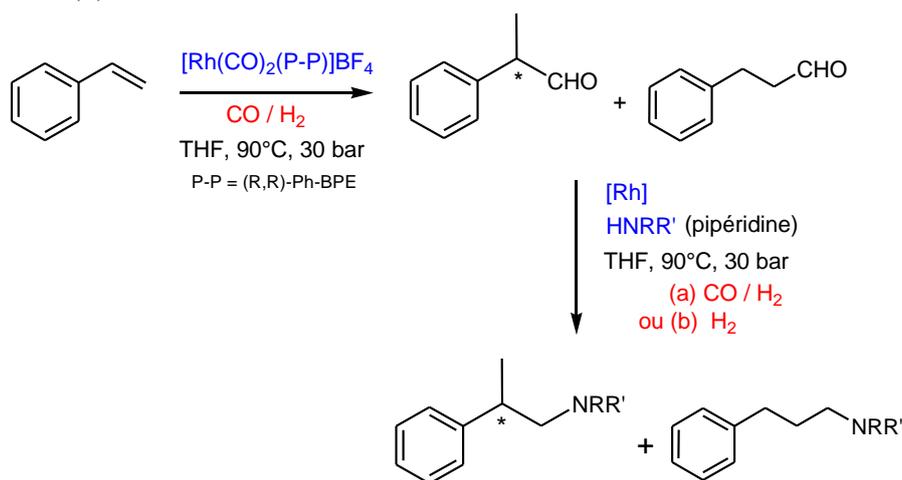


Schéma III. 10. Réaction séquentielle hydroformylation / amination réductrice

³⁵ a) W. Zhang, Y. Chi, X. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, *40*, 1278-1290. b) W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1612-1614. c) W. Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509-3511

Résultats et discussion

Les suivis de réaction par CPG nous permettent d'obtenir de nombreuses informations quant au déroulement de la réaction séquentielle et l'influence de la présence du CO lors de l'étape d'amination réductrice.

Tout d'abord, les résultats obtenus en hydroformylation dans les essais sont reproductifs, avec une conversion totale du styrène au bout de 2 heures en 2-phénylpropionaldéhyde et 3-phénylpropionaldéhyde (avec des ratios ramifiés : linéaires de 72 :27 et 70 :30). Les proportions d'aldéhydes linéaires et ramifiés diminuent dès l'ajout de la pipéridine dans le milieu réactionnel, puisque les points de prélèvement à 120 et 150 min correspondent respectivement aux moments précédant l'ajout de pipéridine et à la mise sous pression à 30 bar du réacteur lorsque la température de consigne de 90°C est atteinte pour la deuxième étape. Dès le début de la réaction d'amination réductrice sous pression (150 min), les amines linéaire et ramifiée commencent à être formées.

Lorsque l'amination réductrice est réalisée sous 30 bars de CO/H₂ (Figure III. 6a), les énamines ((Z) et (E) ramifiées) sont largement majoritaires en fin de réaction. Dans ces conditions, l'amine linéaire est majoritaire par rapport à l'amine ramifiée au bout de 4h de réaction avec un ratio iso : n de 18 : 82 (Figure III. 7). Lorsque l'amination réductrice est effectuée sous 30 bars de H₂ (Figure III. 6b), les amines sont majoritaires en fin de réaction. Leurs vitesses de formation augmentent, par rapport au cas précédent. Dans ces conditions, l'aldéhyde linéaire est totalement consommé, et la proportion d'amine linéaire formée n'augmente plus que très légèrement après 270 min (2h d'amination réductrice) jusqu'à atteindre un palier correspondant à la consommation des intermédiaires linéaires. Par contre, une différence significative dans la formation de l'amine ramifiée peut être observée, puisque celle-ci est le produit majoritaire en fin de réaction, avec un ratio iso : n de 54 : 46 (Figure III. 7). Sa vitesse de formation est plus élevée qu'en présence de CO. L'hydrogénation de l'énamine ramifiée s'effectue plus facilement qu'en présence de CO.

Dans les deux cas (a) et (b), l'amine linéaire est formée plus rapidement que l'amine ramifiée, dès que la réaction sous pression commence. Dans les conditions d'hydroaminométhylation du styrène ou de la réaction séquentielle hydroformylation/amination réductrice, les réactions de condensation aldéhyde/pipéridine et d'hydrogénation de l'énamine sont donc beaucoup plus rapides dans le cas des intermédiaires linéaires que dans celui des ramifiés.

La pipéridine n'est pas représentée sur les graphiques, mais dans les deux cas elle n'est pas totalement consommée. On remarque que la consommation du 2-phénylpropionaldéhyde semble dans les deux cas atteindre un palier, comme si les aldéhydes ne réagissaient plus avec la pipéridine encore présente dans le milieu. La réaction de formation des énamines est un équilibre, similaire à la réaction d'estérification. Dans nos conditions de réactions, l'équilibre est peut-être atteint à un moment donné, en fonction des quantités d'énamine et d'eau présentes dans le milieu. Sous pression de H₂ seulement, une plus grande « consommation » des énamines formées peut permettre de déplacer l'équilibre dans le sens de la formation de l'énamine, expliquant que le palier atteint pour la quantité d'aldéhyde ramifié soit plus bas que dans le cas de l'amination réductrice effectuée sous CO/H₂.

Conditions de réactions : $[\text{Rh}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$, THF, 90 °C, 30 bar, S/Rh = 1000.

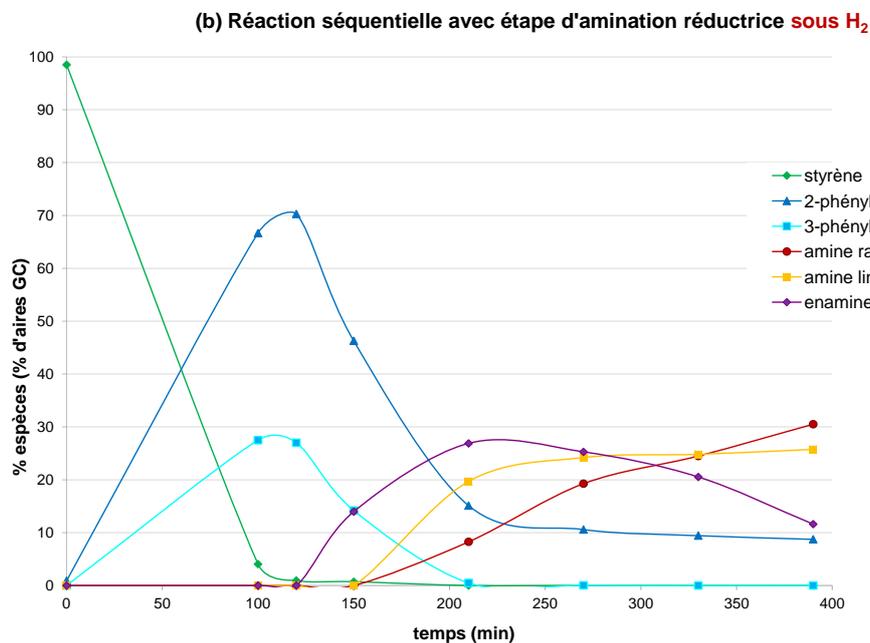
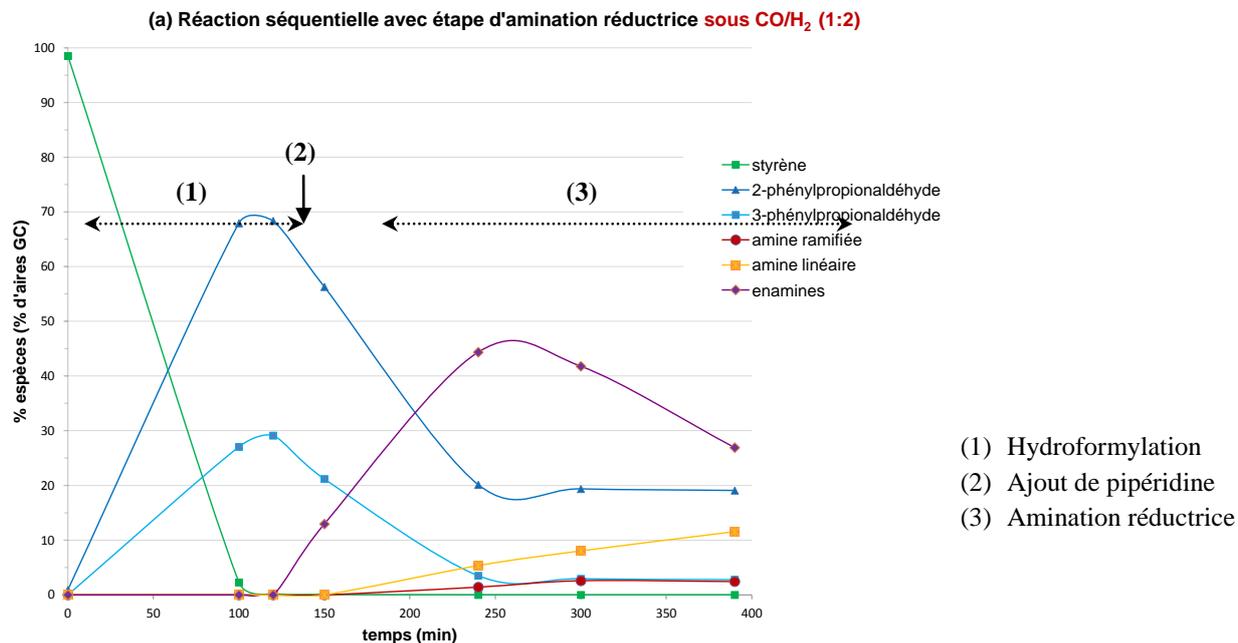


Figure III. 6. Suivi de l'évolution des espèces lors de la réaction séquentielle hydroformylation/ amination réductrice, avec amination réductrice (a) sous 30 bar CO/H_2 (b) sous 30 bar H_2

Les ratios iso : n observés en fin de réaction (Figure III. 7) pour les amines ne sont donc pas liés à une régiosélectivité en faveur de l'aldéhyde linéaire lors de l'hydroformylation, puisque cette dernière donne un ratio iso : n de 70 : 30 au bout de 2 heures. Le ratio iso : n des amines observé à un instant t est lié à une différence de vitesses relatives des réactions de formation des énamines linéaire et ramifiée et d'hydrogénation de ces dernières, intimement liées aux conditions de réaction. Il en est de même pour les sélectivités en amines obtenues.

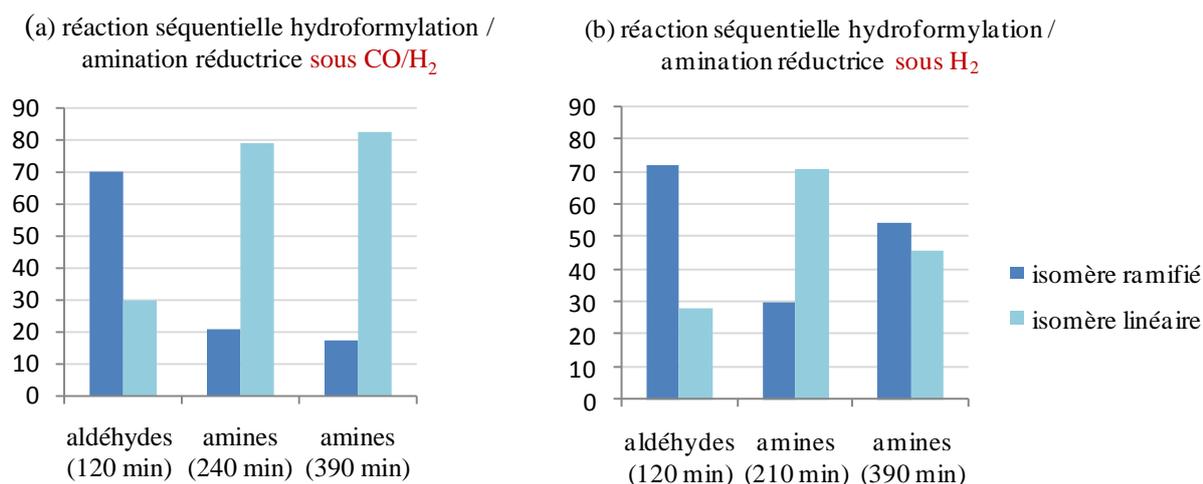


Figure III. 7. Evolution des ratios iso : n en fonction du temps (min) et des conditions de l'amination réductrice : (a) CO/H₂ ou (b) H₂, à partir d'un mélange d'aldéhydes identique (% de gauche dans chaque graphique).

Pour expliquer cette diminution de l'activité d'hydrogénation en présence de CO, deux possibilités peuvent être envisagées : soit la présence de CO inhibe l'activité du catalyseur quelque soit sa teneur, soit il est nécessaire d'avoir une plus grande pression partielle d'hydrogène pour avoir de meilleures activités d'hydrogénation. Le monoxyde de carbone est en effet un ligand qui se coordonne assez fortement au centre métallique, et sa présence en excès peut-être source d'inhibition du catalyseur, surtout pour l'hydrogénation. Plusieurs études ont déjà été reportées sur ces effets d'inhibition par le CO³⁶. L'effet d'une augmentation de la pression partielle d'hydrogène a été commentée en début de chapitre (Tableau III. 4), et n'a pas permis d'améliorer de façon significative la sélectivité en amines. L'augmentation de la pression totale pourrait éventuellement avoir une influence, mais notre autoclave étant limité en pression, nous n'avons pas pu vérifier ce point. Sur ces deux essais de réaction séquentielle, aucun excès énantiomérique n'a été obtenu.

³⁶ D. Heller, A.H.M. de Vries, J.G. de Vries, *Catalyst Inhibition and Deactivation in Homogeneous Hydrogenation*, dans *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Eds : J.G. de Vries, C.J. Elsevier), WILEY-VCH, 2007, pp 1483-1516, et references citées.

Conclusion sur l'hydroaminométhylation du styrène et sur l'étude des paramètres de réaction

La sélectivité globale en amines et la régiosélectivité de la réaction sont gouvernées de façon interdépendante par l'ensemble des paramètres du système catalytique, qui peuvent avoir des influences antagonistes selon les objectifs visés.

La présence d'amine en large excès, ralentit l'activité catalytique pour l'hydroformylation et influence la régiosélectivité de la réaction en permettant d'augmenter le ratio iso :n des aldéhydes formées, ce qui est intéressant pour augmenter la sélectivité finale en amine ramifiée qui nous intéresse.

La température de réaction se doit d'être élevée afin de permettre l'étape d'hydrogénation de l'énamine, et en particulier l'énamine ramifiée qui nous intéresse. Cependant, plus la température est élevée, plus le ratio iso :n des aldéhydes formées diminue, et le ratio iso : n des amines attendu également.

Une augmentation de la pression totale et de la pression partielle d'hydrogène permettrait peut-être d'améliorer l'activité d'hydrogénation du système. La présence de CO ralentit fortement l'étape d'hydrogénation de l'énamine, surtout l'énamine ramifiée, qui est plus difficile à réduire. Au niveau mécanistique, la présence des deux énamines (Z) et (E) en même temps au sein du mélange réactionnel pose une question importante sur le déroulement de l'hydrogénation de l'énamine, qu'il serait réellement intéressant d'étudier par des calculs théoriques appropriés.

V. Discussion sur les excès énantiomériques

L'ensemble des essais catalytiques décrit précédemment n'a pas permis d'accéder à une induction asymétrique dans la réaction d'hydroaminométhylation de l'isopropénylaniline et du styrène. Dans le cas de l'induction asymétrique sur l'étape d'hydroformylation à partir de l'isopropénylaniline, nous n'avons pas d'explication quant à l'absence d'excès énantiomériques. Nous avons au départ supposé une racémisation de l'amine dans le milieu réactionnel, liée aux conditions de réaction. La présence d'eau et de traces d'acide HBF_4 peut aussi jouer un rôle. Mais le motif $\text{Ph-}^*\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-R}$ est commun à tous nos substrats, de telle sorte que ce phénomène se produirait aussi bien à partir du styrène. Beaucoup d'amines étudiées en hydrogénation asymétrique possèdent un carbone asymétrique en α d'un cycle benzénique, et sont stables, sans racémisation. Il faut donc peut-être plutôt chercher ce qu'il se produit au niveau mécanistique.

Dans le cas de l'induction asymétrique au niveau de l'hydrogénation, nous pouvons proposer plusieurs pistes de réflexion. L'amine ramifiée **107** a été formée par voie catalytique, soit par hydroaminométhylation, soit par amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde, et aucune des deux alternatives n'a permis d'observer des excès énantiomériques.

Nous avons conçu le système catalytique en raisonnant sur les deux cycles catalytiques de l'hydroformylation et de l'hydrogénation. Cependant, en réfléchissant à la réaction globale, deux points de vue peuvent être adoptés pour discuter de l'énantiosélectivité de la réaction : se focaliser sur l'hydrogénation de l'énamine ou considérer la réaction d'amination réductrice.

V.1. Hydrogénation de l'énamine

D'après les suivis de réaction présentés précédemment, nous savons que l'énamine est hydrogénée, puisque la proportion d'énamine diminue avec le temps. Pour le mécanisme d'hydrogénation de l'énamine, nous pouvons envisager plusieurs possibilités.

(i) **La première possibilité** est que les deux hydrogènes transférés proviennent du centre métallique. Que l'on raisonne à partir des mécanisme de type dihydrure (géométrie octaédrique du complexe) ou monohydrure (bipyramide trigonale), cela devrait jouer faveur d'une induction asymétrique, puisque d'après l'encombrement stérique du ligand, son mode de coordination, et la nature de l'énamine à hydrogéner, il est vraisemblable qu'un mode de coordination du substrat sera privilégié. Il semble improbable qu'aucune induction asymétrique ne soit observée quel que soit le ligand examiné, puisque les familles de ligands testés dans notre étude sont assez différentes au niveau structure et géométries, sauf si la coordination du substrat ne subit aucune influence de la part des substituants du ligand chiral.

(ii) **La deuxième possibilité** que l'hydrogénation se produise par un mécanisme impliquant un transfert H^-/H^+ , avec un hydrure provenant d'une espèce métal-hydrure, puis le transfert d'un proton provenant d'une molécule protique présente dans le milieu réactionnel. Dans notre cas, cela peut être le proton provenant d'une molécule d'amine protonée $R'R_2NH^+$, ou d'une molécule d'acide dans le milieu, provenant de la présence d'eau ou de traces d' HBF_4 . Le cycle catalytique envisagé commence par l'insertion de la double liaison $C=C$ dans la liaison $Rh-H$, suivie de la protonolyse de l'espèce alkyl-rhodium.

Lau *et al.* ont décrit ce phénomène dans l'hydrogénation du styrène avec un complexe du ruthénium³⁷. La présence de Et_3N et H_2O , qui jouent le rôle de bases (B), permet de suivre ce mécanisme, par déprotonation d'un complexe $Ru(\eta^2-H_2)$, formant le complexe $Ru-H$ et la molécule BH^+ (Et_3NH^+ , H_3O^+) qui transférera ensuite son proton à l'espèce alkyl-ruthénium (Schéma III. 11).

Récemment, Clarke *et al.* ont publié des calculs DFT concernant l'étape limitante de l'hydrogénation de l'énamine (4-(2-phénylprop-1-enyl)morpholine) dans l'hydroaminométhylation du styrène avec la morpholine³⁸. La modélisation a été effectuée à partir du complexe dihydrure insaturé $[RhCl(H)_2(PPh_3)_2]$, par coordination de la double liaison $C=C$ et transfert des deux

³⁷ W.-C.Chan, C.-Po Lau, Y.-Z. Chen, Y.-Q. Fang, S.-M. Ng, *Organometallics*, **1997**, *16*, 34-44

³⁸ J.A. Fuentes, P. Wawrzyniak, G.J. Roff, M. Bühl, M.L. Clarke, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 431-436.

hydrures. Le profil énergétique proposé met en évidence que dans le cas de l'énamine considérée, l'étape cinétiquement déterminante n'est pas le premier transfert d'hydrogène pour former l'espèce alkyl-rhodium, mais le deuxième, conduisant à l'élimination réductrice, contrairement au cas d'un alcène simple. Cela est dû à la stabilisation de l'intermédiaire alkyl-rhodium par interaction avec l'atome d'azote de l'énamine.

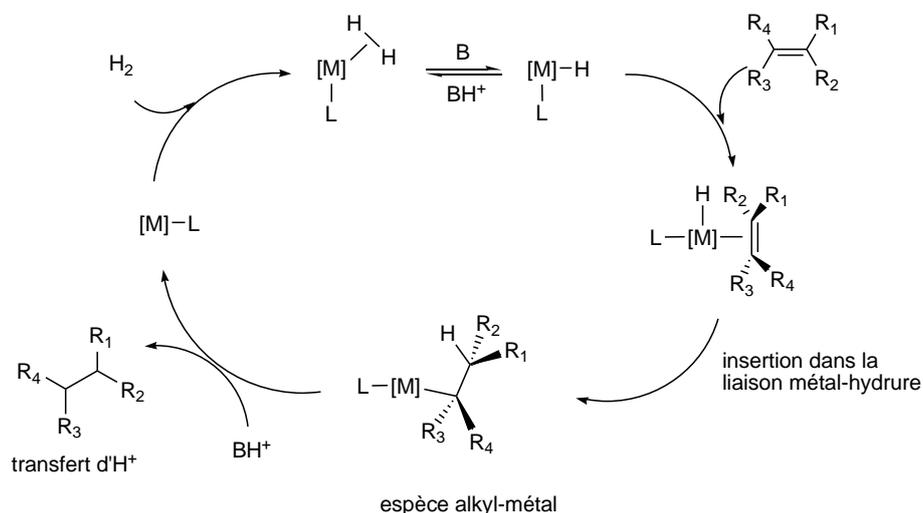


Schéma III. 11. Transfert H/H⁺ pour l'hydratation d'une liaison C=C (adapté de la référence [37])

La densité électronique présente sur le rhodium avec le fragment [Rh(PPh₃)₂Cl(H)₂] est certainement différente de celle de nos propres complexes formés en catalyse, et il n'est pas certain que le complexe de départ avant coordination de l'énamine soit un complexe dihydruure. Cependant, si l'étape cinétiquement déterminante est l'élimination réductrice à partir d'une espèce alkyl-rhodium, elle pourrait favoriser le transfert d'un proton par une molécule du milieu réactionnel, comme proposé précédemment. Selon l'espèce alkyl-rhodium formée, l'induction asymétrique peut être perturbée par le transfert un peu aléatoire du deuxième hydrogène.

(iii) **La dernière possibilité** est que l'hydrogénation s'effectue par un mécanisme « outer-sphere ». Des études récentes proposées par Chan³⁹, Crabtree et Eisenstein⁴⁰, alliant observations expérimentales et calculs théoriques, décrivent en effet des mécanismes d'hydrogénation de quinolines sous pression d'H₂, sans que ces dernières se coordonnent au centre métallique. Les substrats sont hydrogénés par des transferts d'hydrogène des complexes du ruthénium ou de l'iridium sur le substrat, via protonation de l'atome d'azote pour former des iminiums et via un transfert de protons sur les doubles liaisons C=C. Si l'hydrogénation venait à se produire de façon « outer-sphere », la chiralité du ligand porté par le métal n'aurait a priori pas d'influence.

³⁹ H. Zhou, Z. Li, Z. Wang, T. Wang, L. Xu, Y. He, Q.-H. Fan, J. Pan, L. Gu, A.S.C. Chan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464-8467.

⁴⁰ G.E. Dobreiner, A. Nova, N.D. Schley, N. Hazari, S.J. Miller, O. Eisenstein, R.H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7547-7562.

Afin d'obtenir des informations quant au type de mécanisme impliqué, il serait intéressant de réaliser de expériences de deutériation, afin de déterminer si les transferts d'hydrogène proviennent du dihydrogène gaz, de l'eau ou de l'amine protonée.

V.2. Réaction d'amination réductrice

Un deuxième point de vue peut être de considérer de façon plus globale la réaction d'amination réductrice. Une question peut en effet se poser quant aux rôles des intermédiaires permettant d'accéder à l'amine finale à partir de l'aldéhyde. Un des problèmes majeurs dans notre réaction est qu'il est possible que l'amine attendue soit formée non seulement à partir de l'énamine, mais également à partir des intermédiaires formés au cours de la réaction du 2-phénylpropionaldéhyde et de la pipéridine.

Dans notre réaction « one-pot », les intermédiaires énamines ne sont pas isolés, de sorte que la formation de l'amine à partir de l'aldéhyde et de la pipéridine, sous H₂ et catalysée par le rhodium, est la réaction d'amination dite directe. Les produits classiquement obtenus pour cette réaction sont l'amine et l'alcool. Börner *et al.* ont étudié la réaction d'amination réductrice des composés carbonylés catalysée sous H₂ par de complexes du rhodium [Rh(COD)(P-P)]BF₄ (P-P = diphosphine achirale ou chirale) et en particulier la réaction d'une série d'aldéhydes avec des amines secondaires afin de déterminer le mécanisme le plus probable de la réaction^{41, 42} (Schéma III. 12).

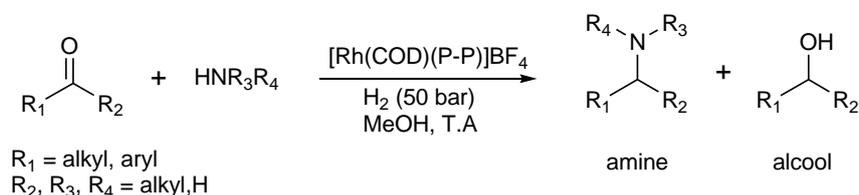


Schéma III. 12. Amination réductrice directe de composés carbonylés

Des études RMN ¹H ont mis en évidence que plusieurs intermédiaires clefs peuvent être hydrogénés au cours de la réaction et mener à l'amine finale : les hémiaminals, les N,O-acétals, les amins, et les imines ou énamines formées. Les N,O-acétals et amins se forment grâce à la présence de MeOH. Les auteurs soulignent la difficulté de conclure quant au mécanisme exact de la réaction d'amination réductrice, car de nombreux équilibres régissent la formation des intermédiaires.

Dans notre étude, nous avons détaillé précédemment le mécanisme de formation de l'énamine **105**, via l'intermédiaire hémiaminal **143** (Schéma III. 9). Nous avons utilisé le THF comme solvant, justement pour nous affranchir du caractère protique du MeOH, et de sa capacité à former les intermédiaires acétals. Le principal intermédiaire envisageable est donc l'hémiaminal **143**.

⁴¹ V. I. Tararov, R. Kadyrov, T.H. Riermeier, A. Börner, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 200-208

⁴² V. I. Tararov, R. Kadyrov, T.H. Riermeier, C. Fischer, A. Börner, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 561-565

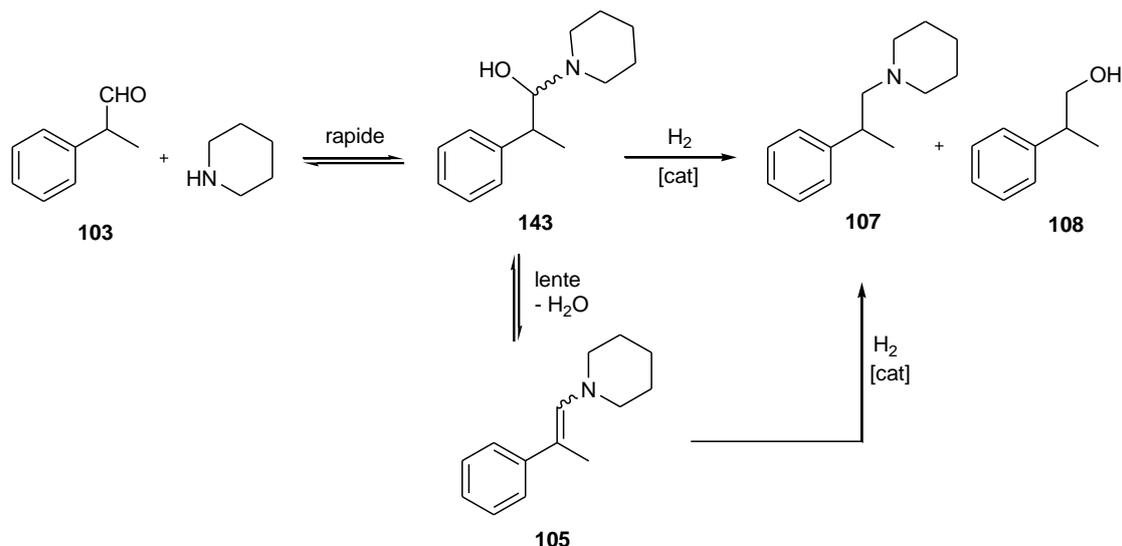


Schéma III. 13. Amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde. Formation d'un intermédiaire hémiaminal avec la pipéridine.

Dans le cas de l'amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde **103** avec la pipéridine, Börner *et al.* décrivent la formation dans le méthanol d'un mélange d'hémiaminaux **143** et de leurs analogues N,O-acétals⁴¹ (-OH remplacé par -OMe dans **143** sur le schéma). D'après leurs études, la réaction d'hydrogénation de l'énamine **105** avec le complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{dppb})]\text{BF}_4$ sous H_2 est bien plus lente que la réaction d'amination réductrice directe, et leurs observations leur permettent de proposer la participation des intermédiaires hémiaminaux et N,O-acétals dans le mécanisme de l'amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde.

Nos études RMN, que ce soit lorsque nous avons réalisé le suivi de réaction dans le THF-d^8 afin de pouvoir étudier l'évolution des espèces formées, ou au cours des essais RMN sous pression, ont permis d'observer en RMN^1H l'apparition d'un doublet à 5,94 ppm, avec une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}} = 13,7$ Hz. Un exemple de spectre RMN^1H est représenté ci-dessous (Figure III. 8). Ce doublet correspond à une espèce peu stable, puisqu'il n'a été observé que lors du suivi RMN de la réaction après avoir gelé les échantillons (prélèvements à 1h, 2h, 3h15, 5h30 et 7h), et n'a pas été observé lors de l'analyse du milieu réactionnel en fin de réaction (7h). L'hémiaminal **143** est le seul intermédiaire réactionnel autre que les énamines pour lequel nous pouvons attendre un doublet dans cette zone du spectre RMN^1H . Le signal n'est pas compatible avec celui que nous pourrions observer pour l'énamine linéaire **104** (Schéma III. 1) car deux signaux seraient observés pour chacun des $-\text{N}-\text{CH}_a=\text{CH}_b-$, un doublet pour H_a et un doublet de triplets pour H_b .

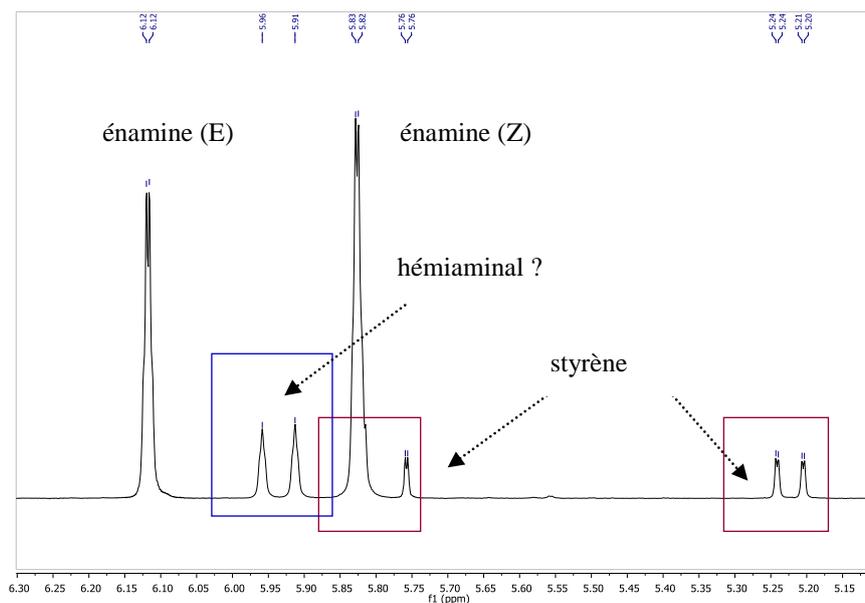


Figure III. 8. Suivi de la réaction d'HAM par RMN ^1H (THF-d^8). Prélèvement à $t = 1\text{h}$ de réaction.

Le point important est que dans la version asymétrique de la réaction d'amination réductrice des cétones décrite par Börner *et al.*, l'étude a montré que des excès énantiomériques de 0-6% étaient obtenus dans le cas de l'amination réductrice de l'acétophénone avec la pipéridine, contre 25 à 39 % par hydrogénation directe de l'énamine correspondante⁴².

Il existe donc une différence déjà soulignée dans la littérature entre les résultats obtenus en amination réductrice des aldéhydes et en hydrogénation asymétrique des énamines, probablement liée à la nature des intermédiaires hydrogénés. Il n'y figure pas d'explication pour l'absence d'excès énantiomériques observés. Les auteurs proposent que l'hydrogénation de l'hémiaminal s'effectue via la formation d'une espèce iminium, mais ils ont observé une interconversion rapide des espèces iminium/hémiaminal au sein du milieu réactionnel, ne permettant pas de conclure quant au mécanisme.

VI. Exemple d'approche d'une application industrielle de la réaction d'hydroaminométhylation : accès au Fenpropimorphe

Au tout début de ces travaux, une question s'est posée quant à l'accès par la réaction d'hydroaminométhylation à une molécule d'intérêt industriel en chimie fine, le Fenpropimorphe. Le Fenpropimorphe **128** est un fongicide, dont l'énantiomère (S) est mille fois plus actif que le (R). La voie d'accès à cette molécule par hydrogénation asymétrique du Forfenpropimorphe a été étudiée au sein du laboratoire lors de précédents travaux financés par la société Holis Technologies. L'intérêt du projet a soulevé la question des différentes voies d'accès possibles, dont celui par hydroaminométhylation en suivant le schéma synthétique présenté ci-dessous (Schéma III. 14). Le

sujet est un exemple typique d'alcène de départ combinant une forte exigence de régiosélectivité au niveau de l'hydroformylation et de performance en hydrogénation asymétrique. Nous détaillons ici l'approche utilisée et les quelques essais exploratoires effectués pour répondre à la question de faisabilité posée par l'industriel.

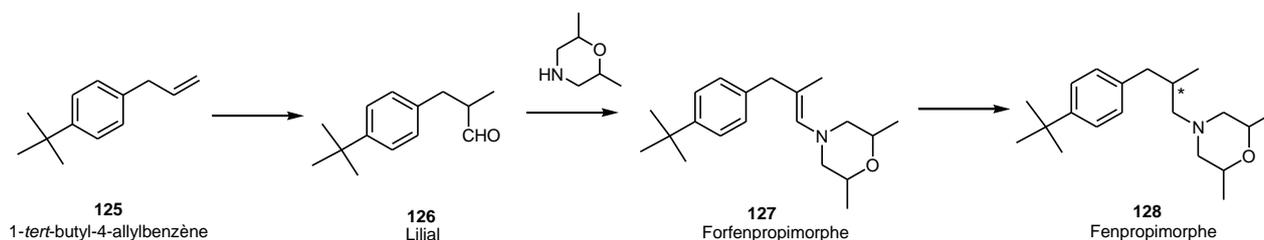


Schéma III. 14. Voie d'accès au Fenpropimorphe envisagé, par hydroaminométhylation, via les intermédiaires aldéhyde (Lilial), et énamine (Forfenpropimorphe)

VI.1. Choix de l'alcène de départ – Etude bibliographique

La première question a été de déterminer le choix de l'alcène de départ. Deux alcènes sont en effet possible, de type allylbenzène ou propénylbenzène, et selon la position de la double liaison C=C, les régiosélectivités induites sont différentes, et trois aldéhydes (α , β , γ) peuvent être obtenus si la liaison éthylénique s'isomérise.

Le choix de l'alcène et l'approche du choix des ligands ont été effectués grâce à une analyse bibliographique approfondie de l'hydroformylation des allylbenzènes et propénylbenzènes^{43,44,45} et en particulier des travaux décrits par dos Santos *et al.*⁴³, pour les ligands phosphines, et Claver *et al.*⁴⁴, pour les ligands phosphites. Les effets électroniques et stériques des ligands ont une influence cruciale sur la régiosélectivité, et dans notre cas, il était important de déterminer les conditions permettant la synthèse préférentielle de l'aldéhyde β afin de favoriser la formation du Fenpropimorphe.

Peu d'études existent à ce jour sur l'hydroformylation des allylbenzènes et propénylbenzènes, malgré les applications en synthèse d'intermédiaires à haute valeur ajoutée pour l'industrie des arômes et parfums et l'industrie pharmaceutique.

Dos Santos *et al.* ont décrit la réaction à l'aide de systèmes $[\text{Rh}(\text{OAc})(\text{COD})]_2/\text{phosphines}$ ⁴³ (Schéma III. 15). L'hydroformylation des allylbenzènes fonctionnalisés **129a-d** avec des ligands phosphorés monodentes ou diphosphines a montré que la présence de ligand phosphines en large excès (ligand/Rh = 20) empêche l'isomérisation de la liaison C=C, et les deux aldéhydes β et γ sont

⁴³ A.C. da Silva, K.C.B. de Oliveira, E.V. Gusevskaya, E.N. dos Santos, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2002**, 179, 133–141

⁴⁴ M.R. Axet, S. Castillon, C. Claver, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 2973–2979

⁴⁵ a) J.Tijani, B. El Ali, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 3492–3497. b) B. El Ali, *Catal. Comm.*, **2003**, 4, 621–626. c) L. Kollar, E. Farkas, J. Bătiu, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **1997**, 115, 283–288. d) P. Kalck, D.C. Park, F. Serein, A. Thorez, *J. Mol. Cat.*, **1986**, 36, 349–357.

obtenus de façon exclusive. Pour les ligands phosphorés monodentes ($P(\text{Cy})_3$, $P(\text{n-Bu})_3$, $P\text{Ph}_3$), l'augmentation de la basicité du ligand mène à une diminution de l'activité catalytique et du ratio n/iso (ici aldéhyde γ / aldéhyde β). L'utilisation des ligands diphosphines a permis de mettre en évidence que la formation de l'aldéhyde β est favorisée avec des ligands à petit angle de morsure comme les ligands dppe ou dppp .

Lors de l'hydroformylation des propénylbenzènes fonctionnalisés, les trois aldéhydes ont été observés, signe d'une isomérisation partielle de l'alcène de départ. La formation de l'aldéhyde α est très fortement favorisée, et l'aldéhyde β n'est jamais majoritaire. Les auteurs décrivent une vitesse d'hydroformylation de l'allylbenzène supérieures à celle du propénylbenzène. Les meilleures sélectivités pour l'aldéhyde β sont obtenues avec les allylbenzènes.

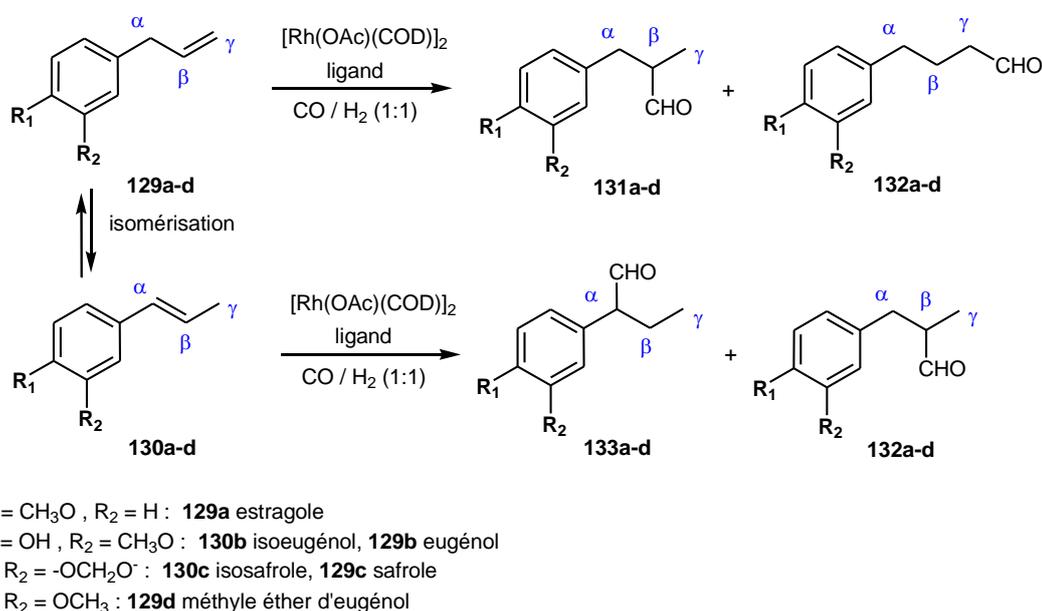


Schéma III. 15. Hydroformylation des allylbenzènes et propénylbenzènes fonctionnalisés

Claver *et al.* ont étudié l'hydroformylation des allylbenzènes **129** et propénylbenzènes **130** fonctionnalisés avec des systèmes rhodium-diphosphites, avec des diphosphites chirales de squelette carbohydrate. En présence de ligands phosphites, moins basiques que les phosphines, l'isomérisation de l'alcène est favorisée et les trois aldéhydes sont observés. Les résultats renforcent les tendances précédemment décrites, et l'influence des différents paramètres de réaction (rapports ligand/rhodium, substrat/rhodium, $p_{\text{CO}}/p_{\text{H}_2}$) a été étudiée. Notamment, l'augmentation du ratio ligand/rhodium (de 1 à 4) permet de limiter l'isomérisation et d'augmenter la sélectivité en aldéhyde β .

D'après ces deux études, il apparaît clairement qu'il est difficile d'obtenir l'aldéhyde β comme produit principal. Les effets électroniques et stériques sont importants pour l'induction de la régiosélectivité, la formation de l'aldéhyde β est favorisée par des ligands phosphines plus basiques, avec un angle de morsure favorisant la coordination du ligand en position axiale-équatoriale.

VI.2. Essais catalytiques

D'après les résultats décrits précédemment et d'après les conditions de température et de pression envisagées, nous avons donc choisi de travailler avec l'alcène de type allylbenzène plutôt que propénylbenzène. Le 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène **125** n'étant pas disponible commercialement à un prix raisonnable pour faire plusieurs essais catalytiques, nous avons dans un premier temps effectué les tests exploratoires avec l'allylbenzène **134** et la *cis*-2,6-diméthylmorpholine, puis nous avons réalisé un essai d'hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène (Schéma III. 16).

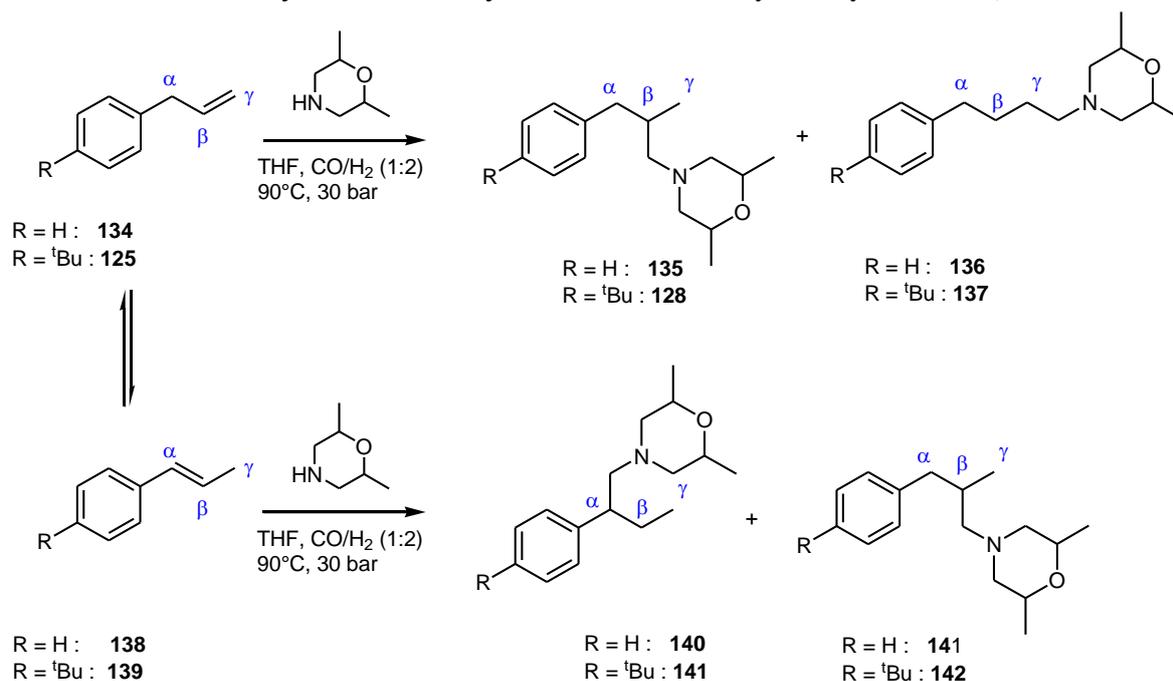


Schéma III. 16. Hydroaminométhylation des allylbenzène et *tert*-butyl-allylbenzène

Hydroaminométhylation de l'allylbenzène

Quelques essais ont été effectués afin de voir si la réaction tandem était possible et d'observer les sélectivités induites en amines. Les résultats sont donnés dans le tableau ci-dessous (Tableau III. 22). Nous avons d'abord utilisé les quelques ligands phosphines non chiraux ($P(^t\text{Bu})_3$, $P(n\text{-Bu})_3$, dppp) repérés lors de l'étude bibliographique, afin d'avoir un point de comparaison quant à la régiosélectivité induite. De plus, cela permettrait pour une étude ultérieure sur ce type d'alcènes au sein de la société Holis, de pouvoir envisager l'utilisation de ligands phosphines monodentes ou bidentes à faible « bite angle » chiraux, en tenant compte de leur basicité.

Dans tous les essais avec l'allylbenzène, les trois amines (Schéma III. 16) sont obtenues. Les systèmes $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ / ligands phosphines testés permettent de réaliser la réaction tandem, sans blocage au niveau de l'une des étapes catalytiques. Les énamines sont observées en faible quantité lors des suivis de réaction par GC, mais en fin de réaction elles ne sont présentes qu'à l'état de traces.

Tableau III. 22. Hydroaminométhylation de l'allylbenzène avec la 2,6-diméthylmorpholine

	Précurseur	Ligand	durée	Conv. (%)	Sélectivités (%)			Distribution amines (%)		
					Alcène hydrogéné*	Aldéhydes	Amines	α	β	γ
1	allylbenzène	-	15h30	100	15	-	84	16	39	45
2	propénylbenzène	-	15h30	100	28	-	72	48	44	8
3	allylbenzène	P(<i>t</i> Bu) ₃	17h	98	8	-	92	20	39	41
4	allylbenzène	P(<i>n</i> -Bu) ₃	13h	97	32	-	68	1	34	65
5	allylbenzène	dppp	15h30	100	16	5	79	6	31	63

Conditions : [Rh(COD)₂]BF₄, alcène (10 mmol), cis-2,6-diméthylmorpholine (10 mmol), S/Rh = 1000, 90°C, 30 bar CO/H₂ (1 : 2), 45 mL THF, L/Rh = 8 pour les ligands monophosphines, L/Rh = 1,2 pour le ligand diphosphine.
*1-propylbenzène

Un essai d'hydroaminométhylation du (prop-1-enyl)benzène a permis de confirmer les attributions analytiques (GC, GCMS, RMN¹H) des amines α , β , et γ . La sélectivité pour l'amine β est légèrement supérieure que dans le cas de l'allylbenzène (entrée 1 et 2, Tableau III. 22), mais la quantité d'alcène hydrogéné, le 1-propylbenzène, est deux fois plus importante. Dans le cas du propénylbenzène, la réaction d'hydrogénation de l'alcène est plus compétitive avec l'hydroformylation que dans celui de l'allylbenzène. Ceci est cohérent avec le fait que lorsque la double liaison C=C est interne, l'encombrement stérique peut rendre l'alcène moins réactif pour l'hydroformylation.

Dans le cas de chaque ligand phosphine, les amines sont obtenues avec des sélectivités supérieures à 68%. Les résultats obtenus avec le ligand P(*t*Bu)₃ sont à prendre avec retenue et ne peuvent être comparés à ceux obtenus avec P(*n*Bu)₃, car nous craignons que le ligand ne se soit oxydé lors de la mise en œuvre de la réaction.

Une sélectivité quasi nulle pour l'amine α était en effet attendue, car l'utilisation d'un ligand plus basique que les ligands P(*n*Bu)₃ et dppp, devrait réduire le phénomène d'isomérisation. La présence de trois régioisomères plutôt que deux lorsque le ligand est oxydé rappelle les résultats observés en hydroformylation décrits par dos Santos *et al.*⁴³ lors de l'utilisation des ligands OPPh₃ et PPh₃.

L'utilisation du ligand P(*n*Bu)₃ permet effectivement de réduire l'isomérisation de l'alcène par rapport à l'utilisation du précurseur [Rh(COD)₂]BF₄ seul, mais par contre l'hydrogénation de l'alcène semble alors favorisée. Cela est compatible avec les considérations déjà détaillées précédemment, concernant les exigences différentes requises par chaque étape en terme de basicité de ligands phosphines: un ligand plus basique défavorise l'hydroformylation et favorise l'hydrogénation.

Dans ces conditions de réaction, avec des temps de réaction assez long (>15h), la conversion de l'alcène est quasiment totale et les intermédiaires aldéhydes ont pu totalement réagir pour former les énamines et amines correspondantes. Les distributions finales en amines sont donc le reflet des régiosélectivités de la réaction d'hydroformylation et du phénomènes d'isomérisation de l'alcène,

contrairement au cas du styrène précédemment décrit pour lequel les 7h de réaction ne permettaient qu'une hydrogénation partielle des énamines, rendant inexact le ratio amine ramifiée/linéaire final.

Dans le cas de l'allylbenzène, les mêmes observations que pour les autres alcènes ont été faites. L'aldéhyde linéaire est formé plus rapidement que les ramifiés, et il réagit plus rapidement pour la condensation avec la *cis*-2,6-diméthylmorpholine. Les seuls aldéhydes observés dans le milieu réactionnel avec le ligand dppp sont les aldéhydes ramifiés (α et β).

Synthèse du Fenpropimorphe

La seule différence de réactivité de l'alcène est due à la présence du groupement *tert*-butyle sur le cycle aromatique. Le groupement *tert*-butyle donneur ne devrait pas favoriser l'isomérisation de la double liaison C=C, contrairement à la présence d'un groupement qui serait attracteur. Les réactivités attendues sont similaires à celles obtenues avec l'allylbenzène.

Pour des raisons de disponibilités de l'alcène, un seul essai d'hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène, précurseur du Fenpropimorphe, a été réalisée avec le système $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$.

Tableau III. 23. Hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène avec la *cis*-2,6-diméthylmorpholine

Conversion alcène (%)	Sélectivité (%)			Distribution aldéhydes (%)			Distribution amines (%)		
	Alcène hydrogéné	Aldéhydes	Amines	α	β	γ	α	β	γ
100	5	12	78	43	57	-	11	30	60
Conditions : $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$, S/Rh = 1000, L/Rh = 1,2, 1- <i>tert</i> -butyl-4-allylbenzène (10 mmol), <i>cis</i> -2,6-diméthylmorpholine (10 mmol), 90°C, 30 bar CO/H ₂ (1 : 2), 28h30, 45 mL THF									

Le système $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$ permet de réaliser l'hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène, avec la formation des trois amines comme produits majoritaires.

Le suivi de réaction montre qu'au bout de 3h30, l'alcène de départ est quasiment totalement converti, mais que le 1-*tert*-butyl-4-(prop-1-ényl)benzène **139**, produit d'isomérisation de l'alcène, et le 1-*tert*-butyl-4-propylbenzène, produit d'hydrogénation de l'alcène de départ, sont présents dans le milieu réactionnel. Au cours du temps, les proportions de produits ramifiés augmentent (aldéhydes/amines), du fait de l'hydroformylation du ^tBu-propénylbenzène, plus lente que celle du ^tBu-allylbenzène. Parmi les aldéhydes, l'aldéhyde β est largement majoritaire, et l'aldéhyde linéaire a presque totalement réagi pour formé l'énamine et l'amine correspondantes. On note qu'en fin de réaction, l'alcène isomère a été converti, et que les énamines sont présentes à hauteur de 5% dans le mélange (RMN ¹H, GC). La distribution finale des amines n'est donc pas le reflet exact des régiosélectivités obtenues lors de l'hydroformylation, puisque comme dans le cas du styrène, il reste des aldéhydes ramifiés et des énamines non hydrogénées dans le milieu réactionnel.

D'après ces premiers résultats, il est évident que l'hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène, et sûrement du 1-*tert*-butyl-4-(prop-1-enyl)benzène, n'est pas la méthode de choix pour accéder au Fenpropimorphe de façon sélective et développable au niveau industriel, avant même de se poser la question de l'énantiosélectivité. Le Fenpropimorphe est effectivement formé au cours de la réaction, mais ses deux isomères amines le sont aussi. L'optimisation des conditions de réaction, et le test des ligands plus basiques, permettraient sans doute de limiter l'isomérisation de l'alcène. Le projet d'accès au Fenpropimorphe par hydroaminométhylation n'a pas été poursuivi, car la voie d'accès par hydrogénation asymétrique directe de précurseurs insaturés semble pour des raisons évidentes beaucoup plus efficace et envisageable industriellement. Cet exemple illustre cependant la démarche suivie pour aborder l'accès par cette réaction à une molécule cible d'intérêt industriel.

Résumé des principaux points du chapitre

L'hydroaminométhylation du styrène en présence de pipéridine a été étudiée afin d'essayer de créer un centre asymétrique lors de la réaction d'hydrogénation.

➤ Approche monométallique

Plusieurs ligands diphosphines, de type diphospholanes, biaryles et ferrocényles, ainsi que des ligands P-N de type phosphine-oxazoline ont été testés pour l'hydroaminométhylation du styrène en présence de pipéridine, et permettent de réaliser la réaction tandem.

Les performances des ligands peuvent être classées par famille, de la façon suivante :

Binapine		BPE		MeO-BIPHEP		Ph-PHOX
Tangphos	>	Duphos	>	Synphos	>	^t Bu-PHOX
Duanphos		Ferrocélane		Tol-BINAP		

L'étape limitante dans l'hydroaminométhylation du styrène est l'hydrogénation de l'énamine ramifiée. Les sélectivités en amines peuvent être améliorées en présence de tamis moléculaire, ou par augmentation de la température de réaction, qui favorise l'étape d'hydrogénation.

Le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / diphosphine est plus performant sur l'ensemble de la réaction (hydroformylation/ hydrogénation) que les complexes cationiques de type $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{BF}_4$ ou $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{diphosphine})]\text{BF}_4$.

➤ Approche bimétallique

L'ajout d'un deuxième métal, iridium ou ruthénium, au système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / Ph-BPE n'a pas permis d'améliorer l'activité du système catalytique. En revanche, dans le cas du ligand P-N, Ph-PHOX, l'ajout d'iridium a permis d'augmenter significativement la sélectivité en amines.

➤ Facteurs intrinsèques à la réaction influençant l'activité catalytique

La présence d'amine en large excès ralentit l'activité d'hydroformylation et influence la régiosélectivité de la réaction en favorisant la formation de l'aldéhyde ramifié. La présence de CO joue un rôle important et ralentit l'activité d'hydrogénation, surtout pour l'énamine ramifiée, plus difficile à hydrogéner que l'énamine linéaire.

➤ Excès énantiomériques

Aucune induction chirale n'a pu être mise en évidence au cours de nos essais catalytiques, quel que soit le ligand testé, et le précurseur métallique utilisé. Cela nous amène à nous poser la question du mécanisme de formation de l'amine dans nos conditions de réaction.

Chapitre 4

Approche mécanistique de la réaction d'hydroaminométhylation

« Le soleil brille toujours au-dessus des nuages... et lorsque ces derniers envahissent le ciel, un bon aiguilleur et un bon moteur suffisent à les traverser pour retrouver un horizon dégagé. »

*Une des nombreuses idées
partagées avec mon pilote préféré*



Chapitre 4 :

Approche mécanistique de la réaction d'hydroaminométhylation

Les études de RMN sous pression ont été menées en collaboration avec l'équipe du Pr Carmen Claver, au sein du Dept. de Química Física i Inorgànica de l'Universitat Rovira i Virgili, à Tarragona.

Les études théoriques ont été menées en collaboration avec l'équipe du Pr Laurent Maron, au sein du LPCNO, UMR 5215, Université de Toulouse-CNRS, INSA, UPS.

Les études catalytiques précédentes ont montré que les précurseurs cationiques et neutres du rhodium combinés à des ligands de type phosphine permettent de catalyser la réaction d'hydroaminométhylation. Les mécanismes des réactions d'hydroformylation¹ et d'hydrogénation² ont été largement décrits, et les espèces actives proposées selon chaque type de système considéré. Dans le cas de l'hydroaminométhylation, la question de la nature des espèces impliquées dans la catalyse se pose : cationiques ou neutres ? Y-a-t-il un équilibre en solution des deux types d'espèces du rhodium ?

Dans des études récentes détaillées précédemment, des systèmes catalytiques ont été développés avec soit des précurseurs neutres soit des précurseurs cationiques, la plupart du temps $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$, combinés avec des ligands diphosphines. En effet, les précurseurs neutres sont souvent utilisés pour l'hydroformylation, puisqu'ils génèrent facilement l'espèce $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$, même si quelques études décrivent l'utilisation de complexes cationiques³. D'un autre côté, les complexes cationiques du rhodium sont reconnus pour leur capacité à générer de bons catalyseurs d'hydrogénation.

¹ P.C.J. Kamer, J.N.H. Reek, P. W.N.M. van Leeuwen, in *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach*. (Eds : B. Heaton), WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 231-270

² R. Giernoth, in *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach*. (Eds : B. Heaton), WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 359-378

³ a) O. Pamies, G. Net, M. Widhalm, A. Ruiz, C. Claver, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 587, 1, 136-147. b) A. Orejon, A.M. Masdeu-Bulto, R. Echarri, M. Dieguez, J. Fornies-Camer, C. Claver, C.J. Cardin, *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 559, 1-2, 23-29. c) M. Rosales, J.A. Duran, A. Gonzalez, I. Pacheco, R.A. Sanchez-Delgado, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2007**, 270, 1-2, 250-256. d) Z. Zhou, G. Facey, B.R. James, H. Alper, *Organometallics* **1996**, 15, 2496-503

Cependant, la présence d'amines et de la pression à la fois de CO et de H₂, peuvent influencer très fortement la formation et le comportement des espèces actives classiquement observées en hydroformylation ou en hydrogénation. Nous avons pu noter des différences d'activités entre les systèmes catalytiques mettant en jeu un précurseur neutre ou un précurseur cationique, et il semble important de déterminer s'il existe des points communs dans les espèces formées ou si les espèces mises en jeu sont différentes dans les deux cas.

Notre étude se concentre tout d'abord sur un système catalytique impliquant un seul précurseur de rhodium combiné à un ligand diphosphine. Nous avons étudié le comportement des deux complexes [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ **1** et [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ **2** (Schéma IV. 1) dans les conditions d'hydroaminométhylation, et leur réactivité en présence des divers réactifs (pression de CO/H₂, amine) a été explorée.

Nous avons en particulier étudié le passage des espèces cationiques du rhodium à l'espèce neutre [RhH(CO)₂(P-P)] dans les conditions de la réaction, à l'aide de calculs DFT. Vice-versa, nous avons également examiné le passage de l'espèce neutre à une espèce cationique. Les études en RMN sous pression nous ont également permis de nous placer dans des conditions proches de celles de la catalyse afin d'identifier les espèces impliquées lors de la réaction d'hydroaminométhylation.

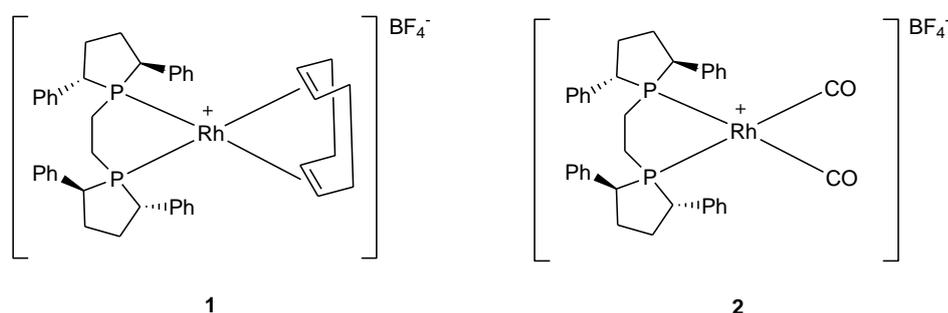


Schéma IV. 1. Complexes cationiques impliqués dans l'étude.

I. Synthèse des complexes [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ et [RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]

I.1. Synthèse du complexe [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄

Le complexe [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ **2** a été synthétisé par bullage de CO dans une solution du complexe [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ **1** dans le CH₂Cl₂. Le ligand COD est rapidement déplacé par les ligands CO pour former le complexe **2**, isolé sous forme de poudre jaune par précipitation dans l'éther. Le complexe **2** avec le contre-anion BF₄⁻ a été totalement caractérisé par RMN ¹H, ¹³C, ³¹P et ¹⁰³Rh (Tableau IV. 1). Sous bullage de CO, les complexes analogues [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]X avec les contre-anions X= NTf₂⁻ et TsO⁻ donnent également les complexes carbonyles correspondants.

La plus haute fréquence à 94,6 ppm du doublet observé en RMN ^{31}P NMR pour le complexe **2** est cohérent avec une densité électronique moins forte sur les atomes de phosphore que dans le complexe **1**, liée à la plus forte rétrocoordination du centre métallique sur les ligands CO que sur le ligand COD. Dans le complexe marqué au ^{13}C , les ligands CO sont caractérisés en RMN ^{13}C par un doublet de doublet à 184,6 ppm.

Le spectre IR du complexe **2** met en évidence deux bandes antisymétrique et symétrique, à 2045 et 2096 cm^{-1} , d'égale intensité. La différence d'intensité de 51 cm^{-1} entre ces deux bandes est classique dans le cas de complexes de géométrie carré plan, avec les deux CO en position *cis*. De plus basses fréquences ont été observées dans le THF à cause d'effets de solvation, avec deux bandes symétriques d'intensités similaires à 2086 et 2039 cm^{-1} . Dans le complexe marqué $[\text{Rh}(^{13}\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$, la fréquence des bandes diminue (2047 et 1999 cm^{-1}), du fait de la masse réduite de la vibration du CO.

Tableau IV. 1. Sélection de données RMN pour les complexes **1** et **2** (298 K)

Complexe	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)	$\delta^{103}\text{Rh}$ (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{J}_{\text{Rh-P}}$ (Hz)	$^1\text{J}_{\text{Rh-C}}$ (Hz)	$^2\text{J}_{\text{Ptrans-C}}$ (Hz)	IR ν_{CO} (cm^{-1})
1	d, 78,4	-8477	-	153 Hz	-	-	-
2	d, 94,6	-8855	dd, 184,6	122 Hz	61 Hz	72 Hz	2096 , 2045

De pâles cristaux jaunes du complexe **2** ont été obtenus dans un mélange CH_2Cl_2 /heptane, dont la structure est représentée ci-dessous (Figure IV. 1). L'atome de rhodium a une conformation plan carré quasiment parfaite, avec les deux ligands CO *trans* aux deux atomes de phosphore. Nous avons trouvé un seul exemple de complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{diphosphine})]^+$ décrit avec deux ligands carbonyles en position *cis*, le dicarbonyl-(1,1'-ferrocenylbis(diphénylphosphine))-rhodium(I) hexafluorophosphate⁴.

⁴ C.Bianchini, W.Oberhauser, A.Orlandini, C.Giannelli, P.Frediani, *Organometallics*, **2005**, 24, 3692-3702

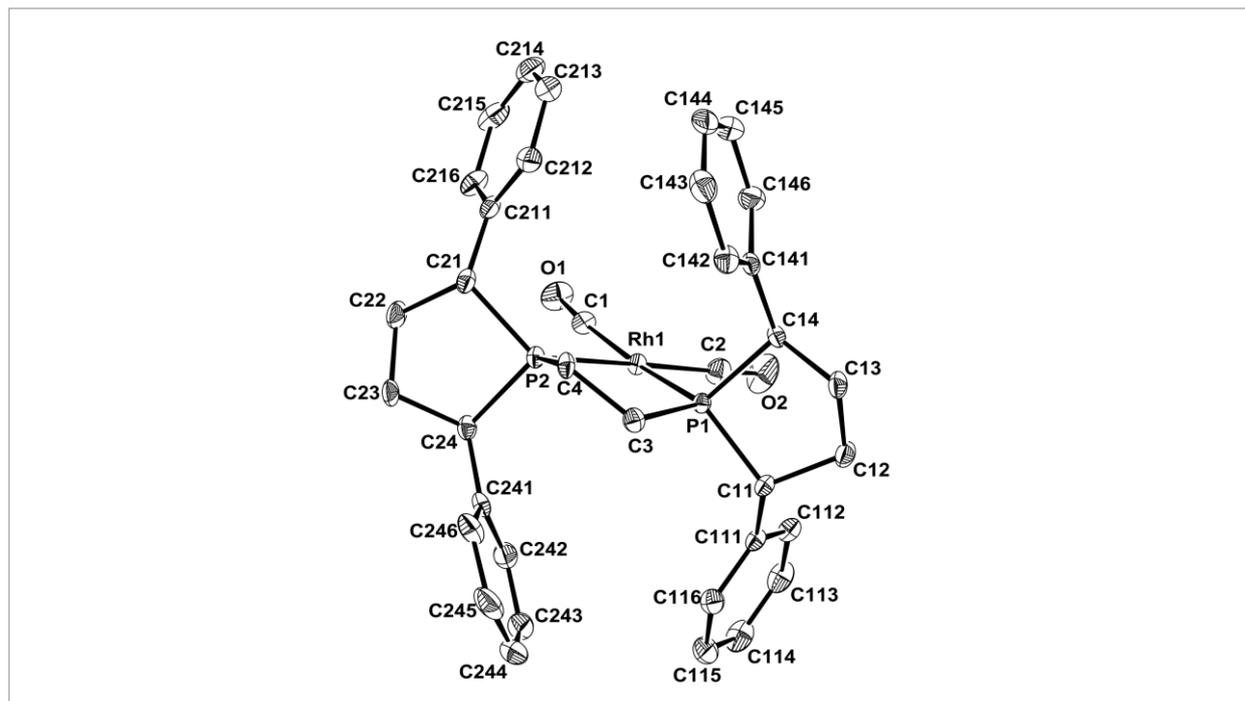


Figure IV. 1. Vue moléculaire du complexe **2** avec le marquage des atomes. Les atomes H ont été omis pour plus de clarté.

I.2. Synthèse et caractérisation du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]$

Nous avons tout d'abord étudié la formation du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ **3** et en particulier le mode de coordination du ligand Ph-BPE, car rien n'avait encore été publié concernant ce ligand au moment de l'étude.

Le complexe **3** a été préparé *in situ* à partir du précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et de 1,1 eq. du ligand diphosphine $(R,R)\text{-Ph-BPE}$ sous 30 bar de CO/H_2 (1:2) dans le THF- d^8 . Nous avons choisi le ratio 1 :2 pour le mélange $\text{CO} : \text{H}_2$ pour éviter la formation des espèces dimères de rhodium $[\text{Rh}_2(\mu\text{-CO})_2(\text{CO})_2(\text{P-P})_2]$ ^{1,5}, souvent observé à plus haute pression partielle de CO. Le doublet caractéristique du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ ⁶ est détecté à 105,72 ppm sur le spectre RMN ³¹P, quelques minutes après la mise sous pression du tube RMN, puis disparaît rapidement avec la formation de **3**.

Deux isomères sont possibles pour la structure bipyramide à base trigonale (tbp) du complexe **3** (Schéma IV. 2). Le ligand diphosphine peut-être coordonné en mode axial-équatorial (isomère *ea*

⁵ A. Castellanos-Paez, S. Castillon, C. Claver, P.W.N.M. van Leeuwen, W.G.J. de Lange, *Organometallics*, **1998**, *17*, 2543-2552

⁶ A.T. Axtell, C.J. Cobley, J.Klosin, G.T. Whiteker, A. Zanotti-Gerosa, K.A. Abboud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834–5838

3a) ou équatorial-équatorial (isomère *ee* **3b**). Selon le « bite angle » et la flexibilité du ligand^{1,7,8}, il est connu qu'un mode de coordination est souvent préféré.

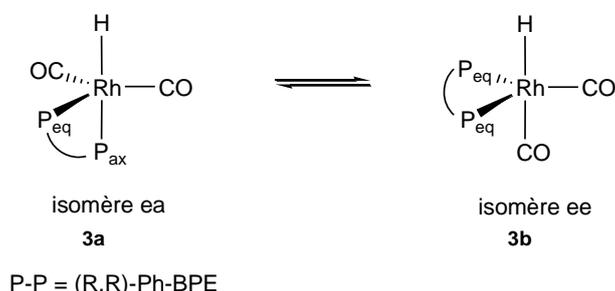


Schéma IV. 2. Isomères ea (3a) et ee (3b) pour la structure bipyramide à base trigonale du complexe 3.

A température ambiante (25 °C), les données RMN obtenues pour le complexe **3** sont cohérentes avec celles d'une espèce pentacoordonnée dans laquelle les deux ligands CO et les deux atomes de phosphore sont équivalents. Les valeurs des constantes de couplage et les signaux observés correspondent à la coordination du ligand en mode axial-équatorial¹, avec un échange rapide des deux atomes de phosphore à l'échelle de temps de la RMN, via un mécanisme de réarrangement décrit par Meakin *et al.*⁹ de l'espèce pentacoordonnée.

A 25 °C, le complexe est caractérisé par un triplet de doublets à -9,78ppm ($^1J_{\text{Rh-H}} = 11$ Hz, $^2J_{\text{P-H}} = 60$ Hz). En RMN ^{31}P , un doublet de doublets apparaît à 98 ppm ($^1J_{\text{Rh-P}} = 119$ Hz, $^2J_{\text{P-H}} = 55$ Hz), et le déplacement chimique du rhodium a été déterminé à $\delta(^{103}\text{Rh}) = -9041$ ppm (Figure IV. 2). Le complexe marqué $[\text{RhH}(^{13}\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]$ a été préparé en suivant la même procédure pour obtenir les données précises concernant les ligands CO. La RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ révèle un doublet de triplets à 196,85 ppm ($^1J_{\text{C-Rh}} = 69.4$, $^2J_{\text{C-P}} = 11.5$ Hz), et la RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ un doublet de triplet à 97,9 ppm du fait du couplage supplémentaire avec les deux noyaux ^{13}C . Une petite quantité du complexe partiellement marqué $[\text{RhH}(\text{CO})(^{13}\text{CO})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]$ est produite lors de la synthèse, caractérisé par un doublet de doublet à 97,9 ppm à cause du couplage avec un ligand ^{13}CO . Cette espèce résulte de l'utilisation du précurseur $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ non marqué au ^{13}CO pour former le complexe sous pression de $^{13}\text{CO}/\text{H}_2$.

Les essais de RMN sous pression à température variable ont permis de déterminer la vitesse d'échange des deux atomes de phosphore et de confirmer le mode de coordination axial-équatorial du ligand Ph-BPE dans **3**.

⁷ C.P. Casey, G.T. Whiteker, *Isr.J.Chem.*, **1990**, 30, 299

⁸ P. Dierkes, P.W.N.M. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.: Inorganic Chemistry*, **1999**, 10, 1519-1530

⁹ a) P. Meakin, J.P. Jesson, F.N. Tebbe, E.L. Muetterties, *J.Am.Chem.Soc.*, 1971, 93,1797 . b) P. Meakin, E.L. Muetterties, J.P. Jesson, *J.Am.Chem.Soc.*, 1972, 94,5271

A basse température, le processus d'échange relatif aux ligands est ralenti. En RMN ^1H , le triplet de doublets du signal hydrure s'élargit quand la température diminue de 25 °C à -90 °C (Figure IV. 2). La coalescence des signaux apparaît autour de -50 °C, et on obtient à -90 °C un doublet de pseudo triplets clairement résolu. A -90 °C, la RMN $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ montre un doublet à -9,69 ppm, avec une $^1J_{\text{Rh-H}} = 11,4$ Hz. Le couplage entre l'hydrure et le phosphore en position *trans* peut donc être déterminé avec une $^2J_{\text{Pax-H}} = 130$ Hz. Le signal attendu dans le cas d'un mode de coordination axial-équatorial de la diphosphine serait un doublet de doublets de doublets, puisque l'hydrure couple avec deux atomes de phosphore inéquivalents et l'atome de rhodium, mais dans le cas de valeurs similaires des constantes $^1J_{\text{Rh-H}}$ et $^1J_{\text{H-Peq}}$, le signal peut apparaître comme un doublet de pseudo triplet.

En RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, le doublet à 25 °C s'élargit jusqu'à atteindre la coalescence, et à -90 °C, deux doublets de doublets sont clairement observés à 100,9 ppm ($^1J_{\text{P-Rh}} = 98$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 22$ Hz) et 99,0 ppm ($^1J_{\text{P-Rh}} = 138$ Hz, $^2J_{\text{P-P}} = 22$ Hz), respectivement attribués aux atomes de phosphore en positions axiale et équatoriale (Figure IV. 2). En effet, le spectre ^{31}P couplé avec l'hydrure permet de distinguer le signal attribué au phosphore axial de celui attribué au phosphore équatorial, car les changements les plus importants dus au couplage avec l'hydrure en position *trans* par rapport au noyau phosphore apparaissent sur le signal à 100,9 ppm.

L'équation d'Eyring¹⁰ permet d'établir la corrélation entre la vitesse d'échange des ligands et les paramètres d'activation ($\Delta G^\ddagger = 47,1$ kJ.mol⁻¹; $\Delta H^\ddagger = 26,8$ kJ.mol⁻¹; and $\Delta S^\ddagger = -67,9$ kJ.mol⁻¹).

L'analyse IR d'une solution du complexe **3** dans le THF¹¹ a révélé deux bandes à 1987 et 1943 (de plus forte intensité) cm⁻¹. Pour un complexe de type bipyramide à base trigonale, avec un ligand diphosphine en position *ea*, et montrant un échange rapide des deux atomes de phosphore, deux bandes sont en effet attendues avec une $\nu_{\text{asymétrique}} > \nu_{\text{symétrique}}$, et avec une bande symétrique de plus forte intensité. Les fréquences de vibration d'élongation des ligand carbonyles sont typiquement observées entre 1920 et 2030 cm⁻¹ pour de tels complexes^{12,13}, alors que pour les géométries de type *ee*, les ν_{CO} sont à plus hautes fréquences. L'ensemble de ces résultats confirment la structure proposée pour le complexe **3**.

¹⁰ Le détail des mesures de $k(\text{s}^{-1})$ en fonction de la température et la méthode de calcul des paramètres d'activation est donné en partie expérimentale.

¹¹ Le complexe **3** est suffisamment stable sans pression pour permettre de réaliser rapidement l'analyse IR liquide.

¹² G.J.H., Buisman, L.A. van der Veen, P.C. Kamer, P.W.N.M van Leeuwen, *Organometallics*, **1997**, *16*, 5681

¹³ J.E. Babin, G.T. Whiteker, W.O. 9303839, U.S. Pat. 911 518, 1992 (Union Carbide Corporation)

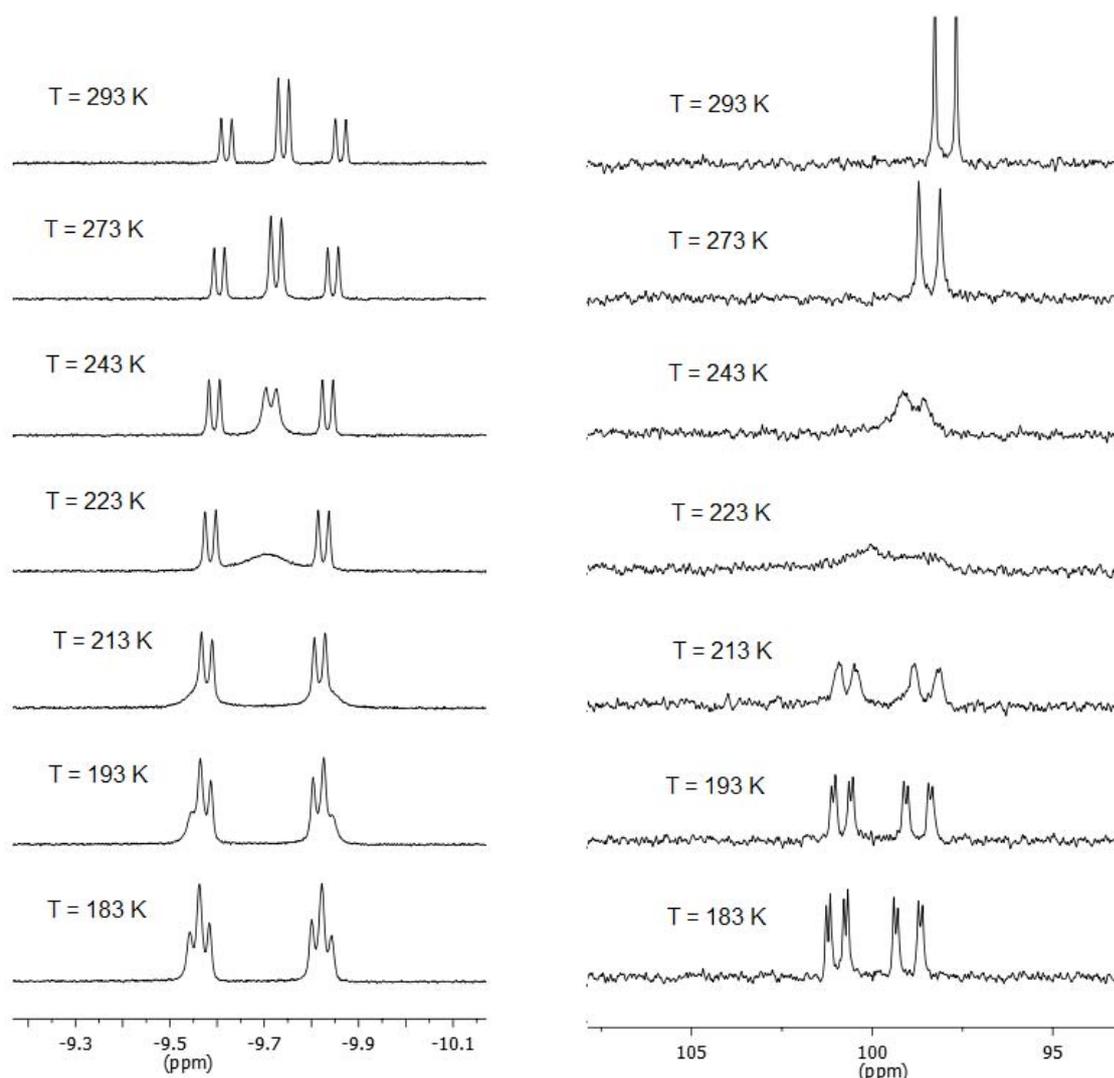


Figure IV. 2. Etude RMN ^1H (gauche) et RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (droite) à température variable du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ **3a**

La géométrie des deux isomères (**3a** et **3b**) du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ a été optimisée par calculs DFT, à la fois en phase gaz et en solution dans le THF, en tenant compte de l'environnement solvant, à l'aide du modèle PCM (Polarizable Continuum Model). Les structures ont été optimisées pour un modèle du système expérimental complet (double prime) et pour un modèle plus simple (simple prime) contenant le ligand Me-BPE au lieu du ligand Ph-BPE. (énergies données en italique dans la Figure IV. 3). Les énergies calculées sont cohérentes avec les données expérimentales pour les deux systèmes, complet (') et simplifié (''). Le complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ **3** est plus stable lorsque le ligand est coordonné en mode axial-équatorial.

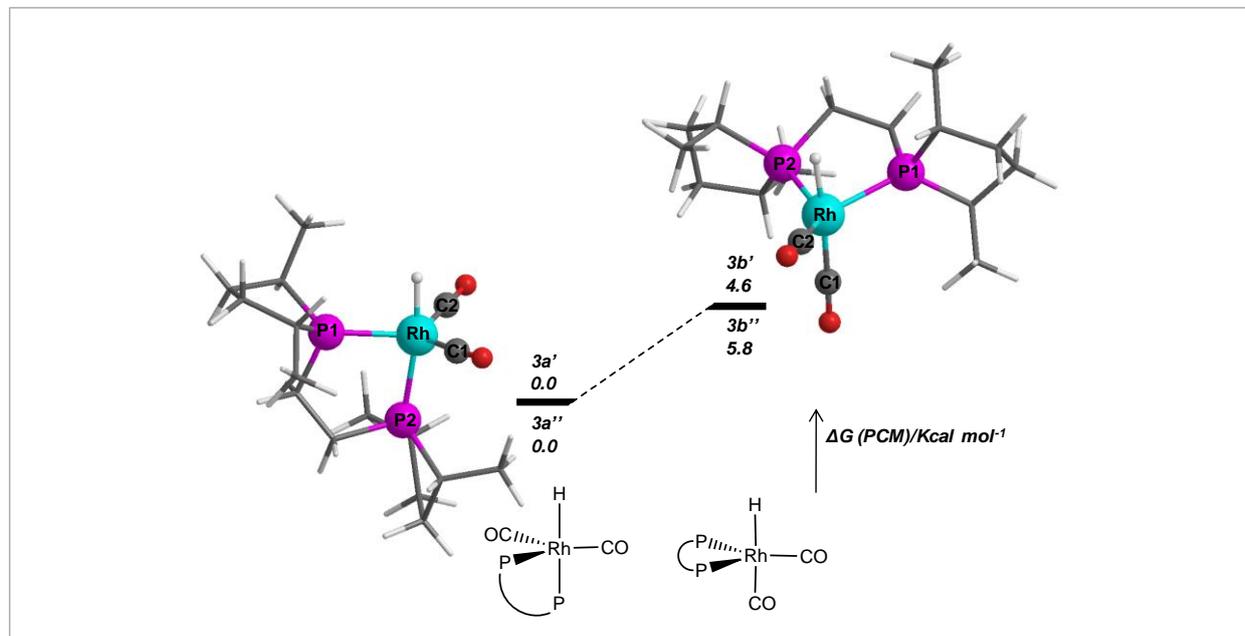


Figure IV. 3. Optimisations des géométries de **3a** et **3b**, modélisées pour les systèmes réduit, **3a'** et **3b'**, et complet, **3a''** et **3b''**. Les énergies libres en kcal.mol⁻¹ sont données en italique pour la phase THF

D'après les calculs et en cohérence avec les résultats expérimentaux, l'isomère *ee* est moins stable que l'isomère *ea*, respectivement de 4,6 et 5,8 kcal.mol⁻¹ pour les modèles réduit et complet. L'isomère **3a** étant la seule espèce formée en solution, ce ΔG positif calculé suggère que l'isomérisation de **3a** à **3b** n'a pas lieu dans les conditions expérimentales. Les distances, angles et ν_{CO} des complexes **3a'**, **3a''**, **3b'** et **3b''** optimisés sont donnés en partie expérimentale (chapitre 5). Nous avons vérifié expérimentalement que le ligand (R,R)-Me-BPE **75** se coordonne en mode axial-équatorial, en suivant le même mode opératoire que pour le ligand Ph-BPE **76**.

II. Réactivité du complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ vis-à-vis de CO, H₂, d'une amine et en conditions d'hydroaminométhylation

Des essais RMN sous pression ont été réalisés dans des conditions proches de celles de l'hydroaminométhylation ([Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄, P=30 bar CO/H₂ (1 : 2), T= 25 à 50°C) afin de vérifier si une espèce neutre pouvait être formée à partir du complexe cationique **2**. La réaction a été effectuée dans le THF deutéré en présence de pipéridine et de styrène. L'analyse RMN ³¹P a révélé la présence, parmi celle d'autres espèces, du complexe monohydrure **3** et la disparition du complexe **2** (Figure IV. 4). Nous nous sommes attachés à déterminer la nature et les mécanismes de formation de ces espèces à partir du complexe à 16 e⁻ **2**, en tenant compte du rôle possible de chaque réactif.

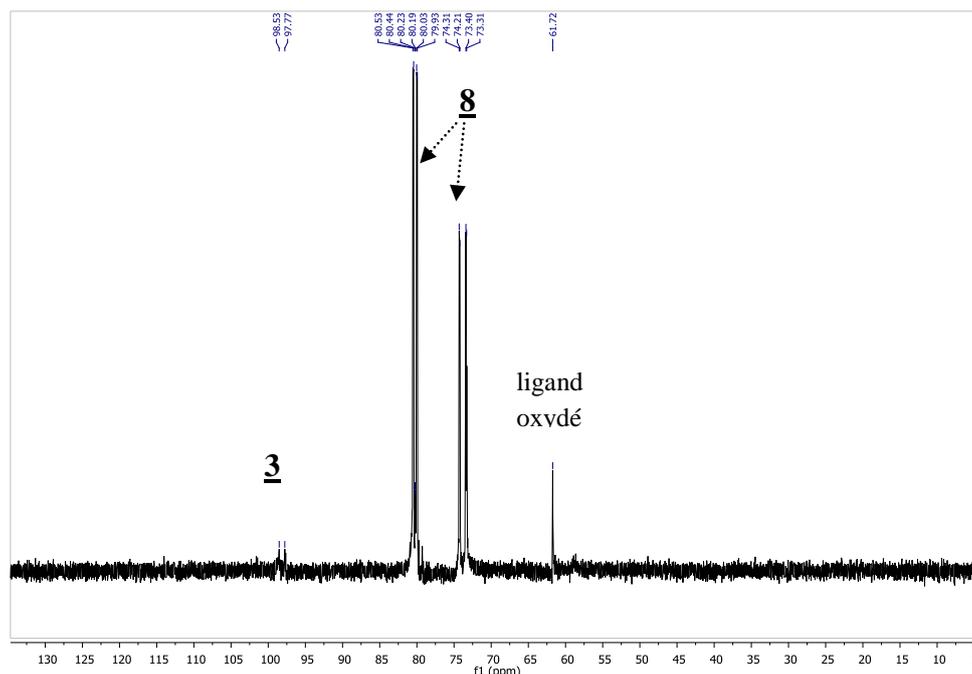


Figure IV. 4. RMN ^{31}P NMR de la solution de **2** avec la pipéridine (100 eq.) et styrène (100 eq.) après 5 min sous 30 bar CO/H_2 (THF-d^8 , 25 °C)

Nous avons choisi de travailler principalement avec le précurseur cationique dicarbonyle **2**, surtout pour les réactivités sous H_2 et avec l'amine, pour nous affranchir de la présence du ligand COD dans le milieu. Dans les conditions de concentration du tube RMN et notamment pour les analyses sans pression, le COD peut en effet venir perturber la formation des complexes du rhodium en venant se recoordonner au centre métallique.

II.1. Réactivité sous CO

Comparativement aux données du complexe de départ, les études RMN et IR ont montré que le complexe **2** ne réagit pas sous simple bullage de CO. En revanche, les études RMN ^{31}P sous pression ont montré qu'en augmentant progressivement la pression de CO jusqu'à 50 bar, un déplacement progressif du doublet caractéristique du complexe **2** de 94,5 à 102,15 ppm se produit avec une diminution de la constante de couplage $^1J_{\text{Rh-P}}$ de 122 à 110 Hz (Figure IV. 5). Des observations similaires ont été décrites pour des complexes cationiques du rhodium pentacoordinnés porteurs de deux ligands phosphines et deux ou trois ligands CO^{14,15,16}.

¹⁴ H-S Lee, J-Y. Bae, J. Ko, Y.S. Kang, H.S. Kim, S-J. Kim, J-H. Chung, S.O. Kang, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 614–615, 83–91

¹⁵ a) J. Kuwabara, C.L. Stern, C.A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10074–10075. b) J. Kuwabara, M.V. Ovchinnikov, C.L. Stern, C.A. Mirkin *Organometallics* **2008**, 27, 789–792

¹⁶ F.M. Dixon, M.S. Masar, P.E. Doan, J.R. Farrell, F.P. Arnold Jr., C.A. Mirkin, C.D. Incarvito, L.N. Zakharov, A.L. Rheingold, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 3245–3255

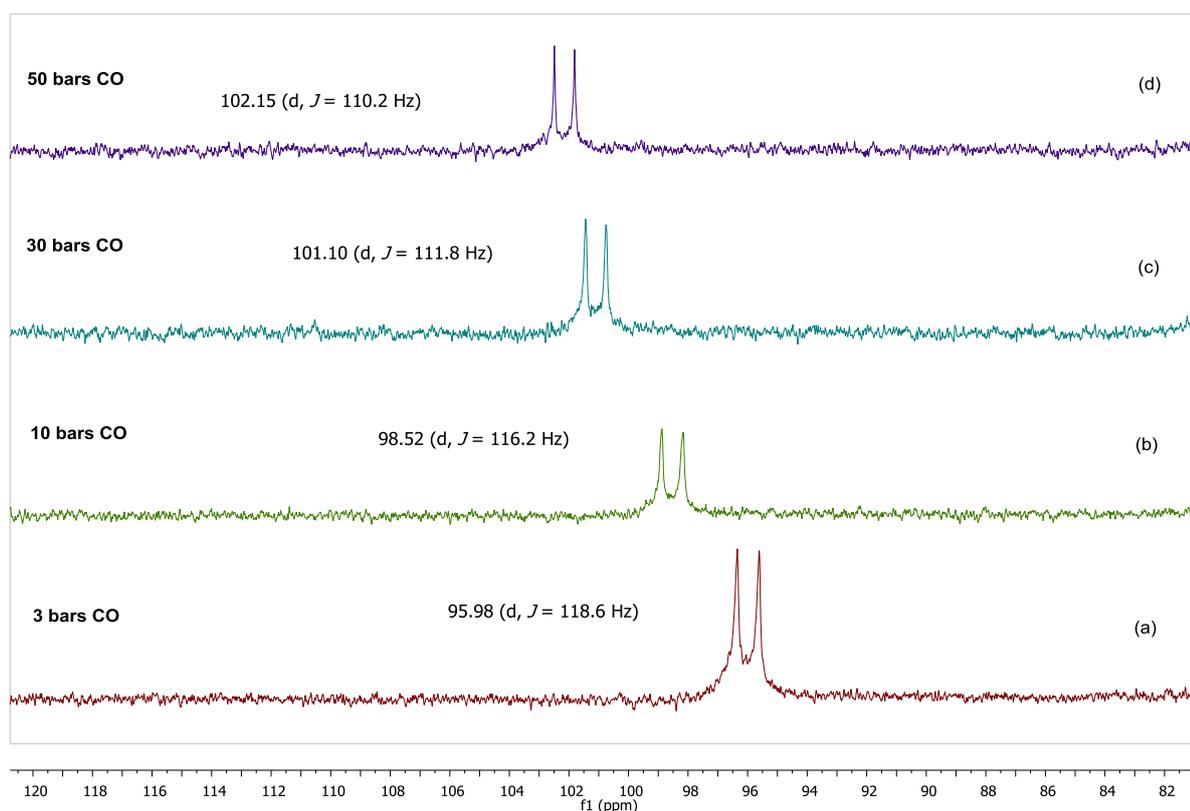
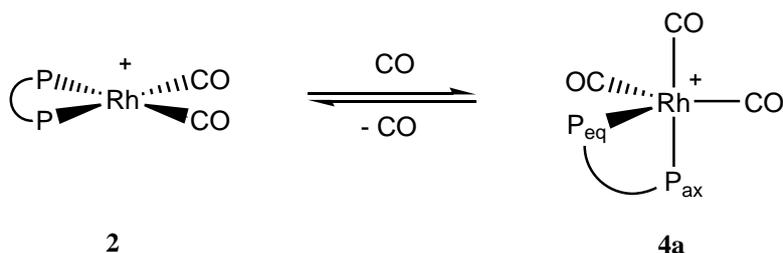


Figure IV. 5. RMN ^{31}P de la solution du complexe **2**, dans le THF- d^8 , à 25 °C, sous différentes pression de CO (a) 3 bar (b) 10 bar (c) 30 bar (d) 50 bar.

Les résultats de RMN sous pression sont cohérents avec la formation d'une espèce pentacoordonnée $[\text{Rh}(\text{CO})_3((\text{R},\text{R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **4** de structure non-rigide, dans laquelle les ligands changent de position à une vitesse plus grande que l'échelle de temps de la RMN (Schéma IV. 3). Les atomes de phosphore semblent équivalents, et on observe donc un doublet en RMN ^{31}P , dû au couplage avec le rhodium. De plus, un signal ^{31}P est attendu à plus hautes fréquences pour le complexe **4**, car la coordination d'un troisième ligand CO devrait induire une densité électronique plus faible sur les atomes de phosphore. A notre avis, nous observons ici un spectre moyen entre les espèces dicarbonyles **2** et tricarbonyles **4**. Plus la pression de CO est haute, plus la proportion de complexe **4** formé augmente, induisant une augmentation du déplacement chimique.

La tentative de cristallisation du complexe **2** sous atmosphère de CO dans un mélange dichlorométhane/heptane nous a permis d'isoler des cristaux jaune pâle dont la structure RX est représentée ci-dessous. L'analyse a révélé la présence du complexe **2**, mais également la présence partielle (environ 30%) d'un complexe proche d'une pyramide à base carrée avec un troisième CO coordonné en position apicale. L'analyse IR de ces cristaux a montré non seulement les deux bandes caractéristiques du complexe **2** à 2096 et 2045 cm^{-1} , mais également une bande symétrique à 2073 cm^{-1} et une bande E dégénérée à 2034 cm^{-1} . Le spectre IR en analyse d'absorbance a confirmé une proportion de 30% du complexe contenant les trois ligands CO.



2, 4 : P-P = (R,R)-Ph-BPE

Schéma IV. 3. Formation du complexe 4 à partir de 2 sous pression de CO

Etonnamment, bien que les deux structures RX aient le même groupe d'espace et des paramètres de maille relativement proches, les deux structures sont différentes. Dans le composé **2**, l'atome de rhodium a une structure carré-plan avec les deux ligands CO en *trans* des deux atomes de phosphore, alors que dans la structure **4**, la position axiale du complexe carré-plan est partiellement occupée (1/3) par un CO, résultant en une coordination du rhodium de type pyramide à base carrée.

Il est intéressant de noter que lorsqu'un CO est coordonné en position axiale, un des CO en position équatoriale est décalé par rapport à la position initiale, avec un facteur d'occupation de 2/3. Une telle déformation d'un des CO pourrait être en faveur de la formation d'une solution solide résultant d'un mélange de complexes de type carré plan (Figure IV. 6b, complexe **2**) et de type pyramide à base carrée (Figure IV. 6a, complexe **4**). Nous n'avons pas trouvé d'exemple décrit de complexe du rhodium tricarbonyle Rh(CO)₃ avec une coordination de type pyramide à base carrée.

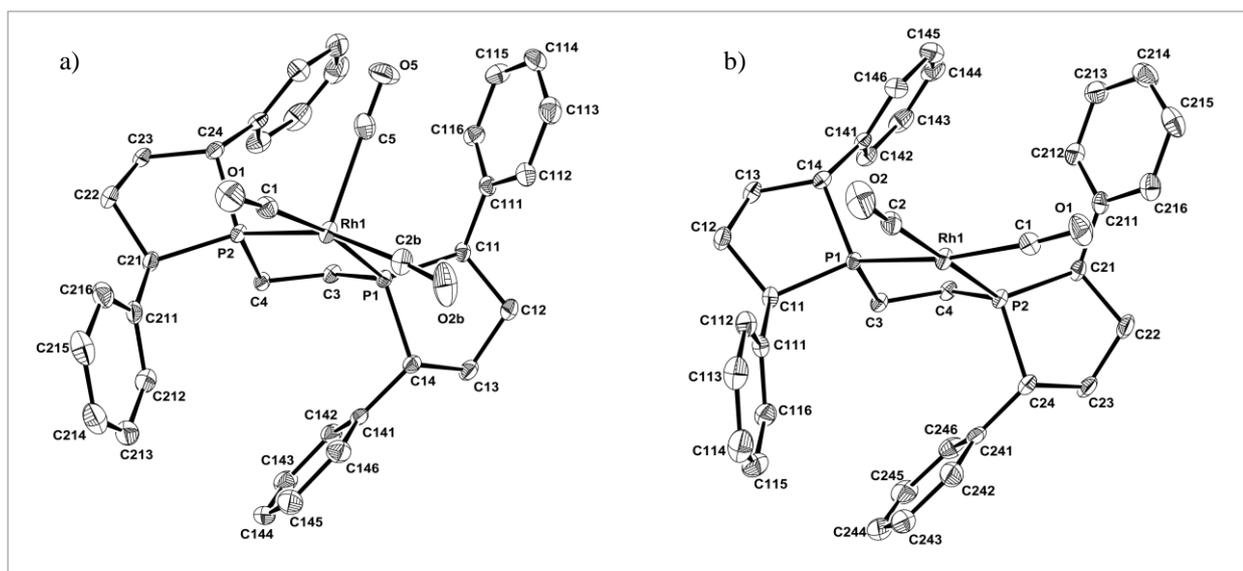


Figure IV. 6. Les deux environnements du rhodium **4** obtenus par structure RX sont représentés ci-dessus (a) représente l'environnement pyramide à base carrée et (b) l'environnement carré-plan

Comme les complexes d⁸ pentacoordonnés peuvent adopter deux géométries possibles, nous avons eu recours aux calculs DFT pour étudier l'espèce pentacoordonnée **4** et pour déterminer sa géométrie optimisée (Figure IV. 7).

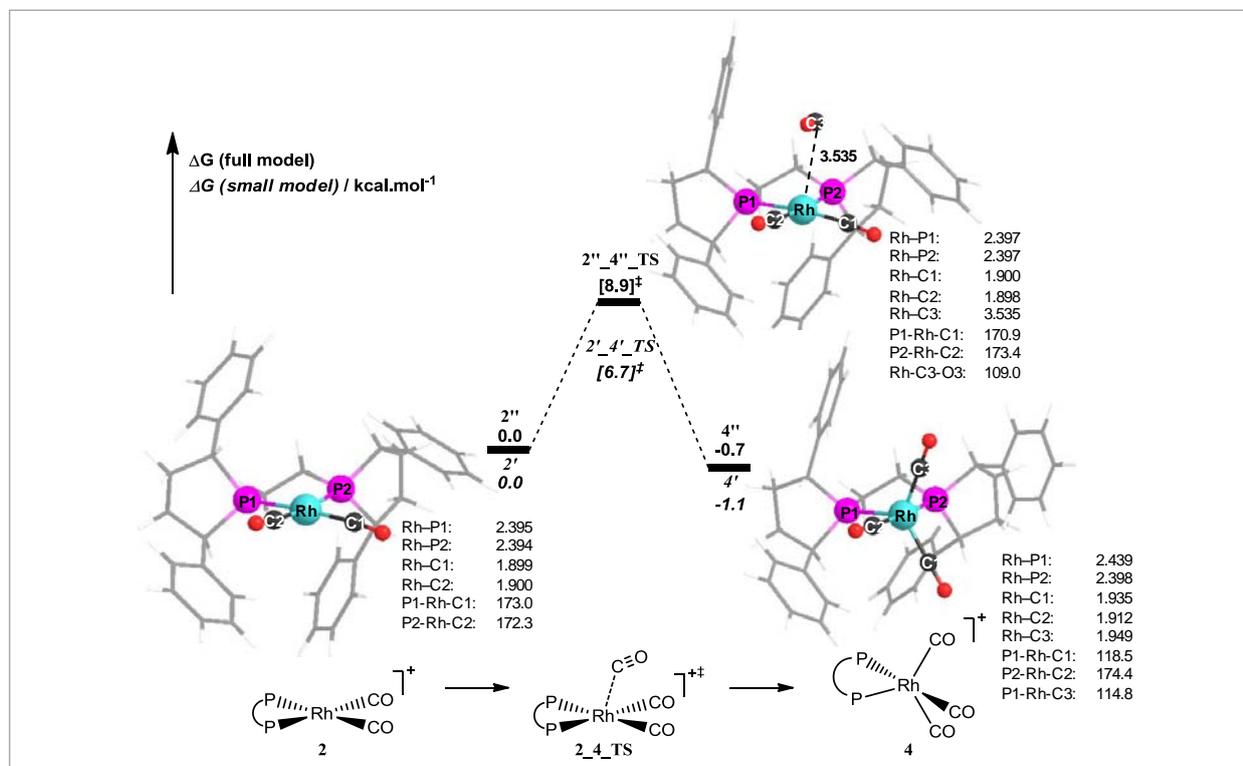


Figure IV. 7. Addition de CO au complexe **2**, modélisée avec le ligand Ph-BPE (2'') et le ligand Me-BPE (2-), avec la description des distances (Å) et des angles (°) pour le complexe 2''.

L'addition de CO au complexe **2** a été calculée pour les deux modèles, celui avec le ligand Ph-BPE (double prime), et celui avec le modèle réduit avec le ligand Me-BPE (simple prime). Comme décrit ci-dessus, les énergies libres calculées ont été cohérentes entre les deux modèles, avec les deux ligands. Le complexe **2''** a été optimisée et en accord avec la structure obtenue par analyse RX, une géométrie de type carré-plan déformée, avec des angles P-Rh-C moyens de 172,7° est obtenue. Le processus d'addition de CO a été déterminé comme proche de la thermoneutralité, où $\Delta G = -1,1$ et $-0,7$ kcal.mol⁻¹ pour **4'** et **4''** respectivement. Cela est cohérent avec l'équilibre trouvé expérimentalement, qui est déplacé vers la formation de **4** en fonction de la pression CO.

La barrière énergétique relative à l'addition de CO a été déterminée avec des $\Delta G^\ddagger = +6,7$ et $+8,9$ kcal.mol⁻¹ pour les états de transition (TS) **2'_4'_TS** et **2''_4''_TS** respectivement. L'état de transition est plus tôt en terme de géométrie que le complexe cristallisé, avec une distance Rh-C3 relativement longue à 3.535 Å dans **2''_4''_TS** (1.949 Å dans **4''**) et l'angle couplé P1-Rh-C1 décroît seulement légèrement à 170.9° dans **2''_4''_TS** depuis 173.0° dans **2''**. L'angle Rh-C3-O3 est relativement aigu à 109.0° dans l'état de transition, cohérent avec une interaction entre le rhodium et le système π du CO. Une géométrie bipyramide trigonale a été trouvée pour **4''**, dans laquelle le ligand diphosphine est coordonné de façon équatoriale-axiale et les ligands carbonyles

équatoriaux sont inéquivalents. La liaison Rh–C3 de 1.949 Å relativement longue (cf. Rh–C1 = 1.935), le petit angle P1-Rh-C3 de 114.8° (cf. P1-Rh-C1 = 118.5°) et la faible barrière and low barrier de dissociation (9.6 kcal.mol⁻¹) sont cohérents avec le fait que ce ligand CO soit faiblement coordonné.

Les angles de liaison expérimentaux dans [4], Rh1–C5–O5 = 166.3°, P2–Rh1–C5 = 100.1°, P2–Rh1–C1 = 163.9° et la distance Rh1–C5 de 2.219 Å suggère que par comparaison avec le profile calculé, la structure cristallographique se situe entre 2''_4''_TS et 4''. Le désordre vu au niveau cristallographique pour la position du ligand carbonyle C1–O1 est cohérent avec cette suggestion, puisque le mouvement de ce ligand est couplé avec l'addition de CO. [4] peut donc être considéré comme une forme partiellement décomposée (par dissociation de CO) de 4, qui a été "capturé" au niveau cristallographique, et est mieux décrit comme un adduit de 2 avec CO.

II.2. Réactivité sous H₂

La réactivité et la coordination de H₂ avec les complexes de métaux de transition a été largement décrite par Kubas *et al.*¹⁷, mais peu d'exemples concernent les complexes du rhodium, et à notre connaissance, aucun exemple de complexe cationique du rhodium (III) dihydruure et porteur de deux ligands carbonyles et d'une diphosphine n'a été décrit. Nous avons étudié le comportement du complexe 2 sous pression de H₂ afin de déterminer si ce dernier pouvait donner lieu à l'addition oxydante de H₂, ou si l'action de H₂ seule pouvait conduire à l'espèce monohydruure 3.

L'approche d'une molécule de H₂ à proximité du centre métallique peut amener à plusieurs possibilités : (i) la coordination de H₂ comme ligand, formant un complexe η²-H₂ (ii) l'addition oxydante de H₂, ou clivage homolytique, menant à une espèce dihydruure, (iii) le clivage hétérolytique de H₂, menant à une espèce monohydruure (Schéma IV. 4).

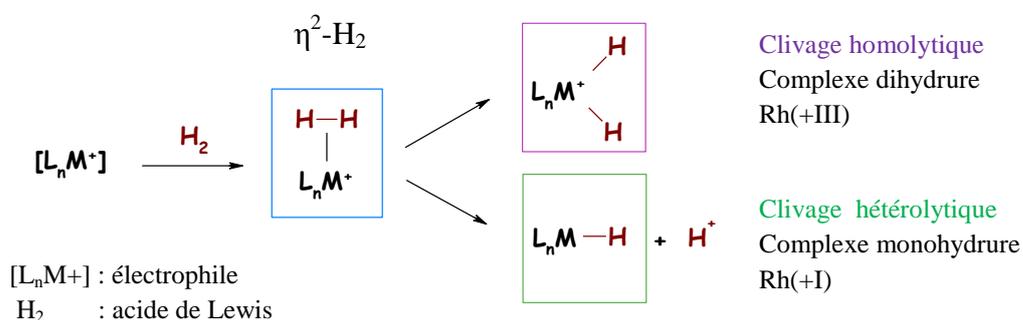


Schéma IV. 4. Réactivité du complexe cationique avec H₂

¹⁷ a) G.J. Kubas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4152-4205. b) G.J. Kubas, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *635*, 37-68

La coordination et le clivage de la molécule de H₂ dépend fortement de l'équilibre de la densité électronique dans le complexe, et donc des propriétés donneur/accepteur des ligands coordonnés. La capacité de rétrocoordination du métal de transition joue en particulier un rôle crucial, et dans le cas du complexe **2**, la densité électronique du centre métallique est équilibrée par la présence de la charge positive, des ligands CO π -accepteurs et du ligand diphosphine bon σ -donneur.

Les études RMN sous pression ont révélé que sous 20 bar de H₂ et dans le THF-d⁸, bien que le complexe cationique de départ reste l'espèce majoritaire en solution, une nouvelle espèce **5** est formée, différente du monohydrure **3** décrit précédemment. Afin d'identifier cette espèce, nous avons répété les essais dans un tube de 5mm pressurisable sous 7 bar, permettant de réaliser l'ensemble des caractérisations RMN 1D et 2D avec une bonne résolution. Ces essais ont ainsi révélé en RMN ¹H la présence de deux autres espèces, le complexe [Rh- η^2 H₂], et un deuxième complexe **6** formé en même temps que l'espèce **5**.

La première espèce est observée en RMN ¹H, caractérisée par un pic large à -5,56 ppm qui est cohérent avec une espèce η^2 H₂. Ce signal n'est pas observé sans pression de H₂. La mesure du temps de relaxation T1¹⁸ n'a pas donné de résultats satisfaisants, à cause de la largeur du signal. A basse température, le signal s'élargit plus encore qu'à 298K, rendant les mesures difficiles.

L'espèce **5** est un dimère, attribuée au complexe [Rh₂(μ -H)(μ -CO)(H)₂(CO)₂((R,R)-Ph-BPE))₂]BF₄, et le complexe **6** est un monomère qui pourrait correspondre au complexe [Rh(H)₂(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄. Les caractérisations de ces espèces et les structures des complexes associées sont décrites ci-dessous.

II.2.1 - Caractérisation de l'espèce monomère formée

La structure exacte de la seconde espèce formée **6** est difficile à déterminer. Comme **5**, cette espèce est stable seulement sous pression, et l'analyse IR de la solution s'est révélée infructueuse.

Les études RMN ¹H sous pression ont montré à 298K la présence d'un triplet de doublet de doublets partiellement superposé au signal hydrure du dimère **5**. En RMN ¹H{³¹P}, le signal est réduit à un doublet de doublet, dont nous pouvons extraire une ¹J_{Rh-H} de 11Hz. Le complexe contient deux atomes de phosphore équivalents à 298K, avec une constante de couplage ²J_{P-H}=61 Hz (Figure IV. 10).

Le spectre ³¹P révèle un doublet large à 94,9 ppm, avec une constante ¹J_{Rh-P} de l'ordre de 113 Hz. Le signal ressemblerait à un doublet de doublet, mais l'espèce n'étant pas majoritaire, il est difficile de distinguer l'allure exacte du signal (Figure IV. 11). La HMQC ¹H-³¹P{¹H} montre une corrélation entre l'hydrure et le doublet à 94,9 ppm.

¹⁸ E. Martinez Viviente, P.S. Pregosin, D. Schoot, dans *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach*. (Eds : B. Heaton), WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 1-80

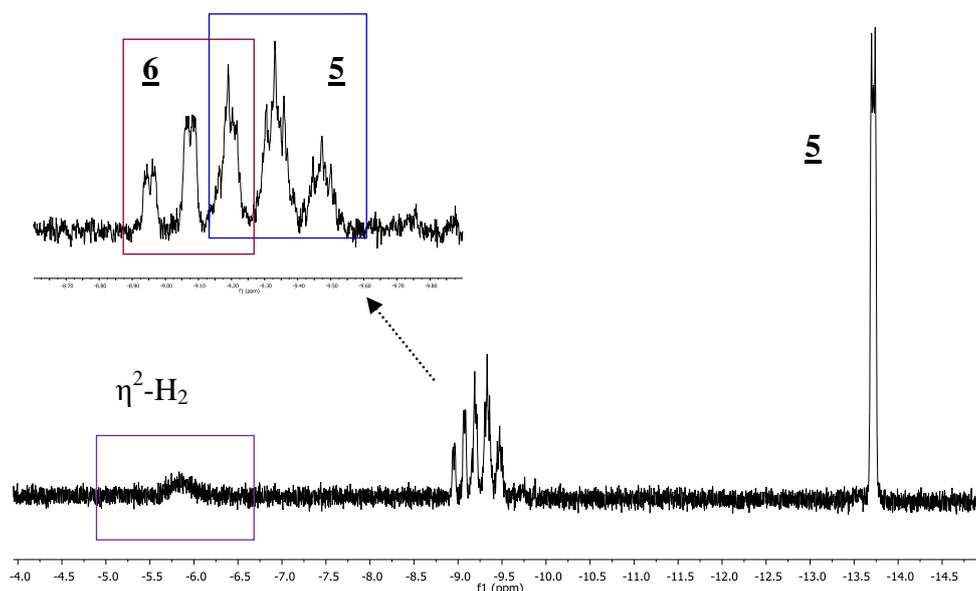


Figure IV. 8. Spectre RMN ^1H , réactivité du complexe 2 sous H_2 (THF-d^8 , 25 °C K). Signaux hydrures des complexes 5 et 6.

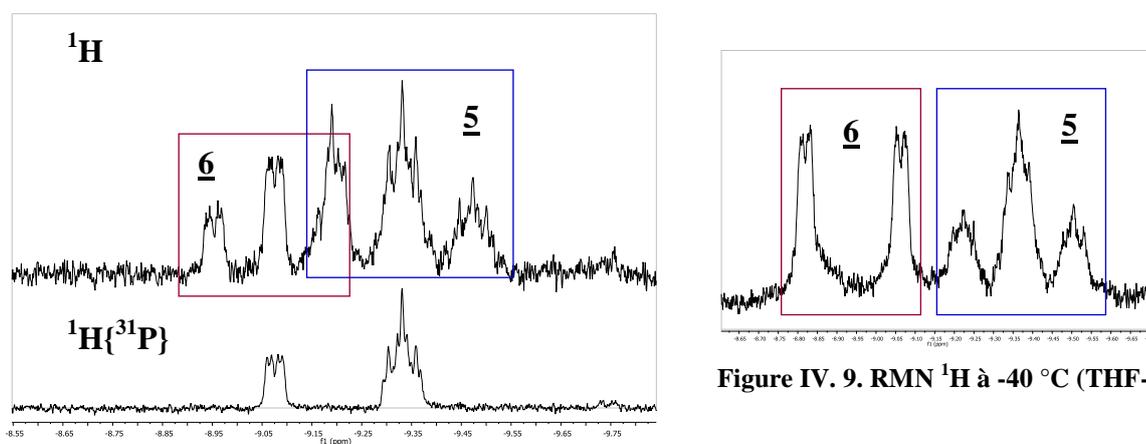


Figure IV. 9. RMN ^1H à -40 °C (THF-d^8)

Figure IV. 10. Spectre RMN ^1H (haut) et $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (bas) de la zone hydrure de l'espèce 6 (THF-d^8 , 25 °C).

A 233 K, le spectre ^1H révèle un doublet de doublets ($^2J_{\text{P-H}} = 122\text{Hz}$, $^1J_{\text{Rh-H}} = 10\text{Hz}$) à -8,95 ppm, réduit à un doublet en RMN $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$, chaque composante des doublets étant un multiplet résultant de faibles constantes de couplage (Figure IV. 9). En RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ un doublet cohérent avec la présence de deux atomes de phosphore équivalents apparaît à 103,6 ppm, avec une $^1J_{\text{Rh-P}} = 108\text{Hz}$. L'analyse HMBC $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ révèle une corrélation entre l'hydrure à -8.95 et un seul signal ^{13}CO large à 193,15 ppm.

L'ensemble de ces données permet de suggérer que les signaux observés en RMN correspondent à une espèce mononucléaire, contenant un atome de rhodium, le ligand diphosphine, un (ou deux) hydrures (s), et un (ou deux) ligands CO. Nous allons voir dans les paragraphes suivants que cette espèce a également été observée lors d'essais effectués dans le CD_2Cl_2 , et en présence de CO et d'ammine (§ III.2).

Les déplacements chimiques ne sont pas affectés par la nature du solvant, donc l'hypothèse d'une espèce solvatée peut être écartée. En recoupant toutes les informations fournies par les essais RMN sous pression, à basse température et à 298K, nous pensons que les données de l'espèce **6** seraient compatibles avec le complexe cationique dihydrure de formule générale $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$. Les propositions possibles pour les différentes structures du complexe dihydrure sont représentées ci-dessous (Schéma IV. 5).

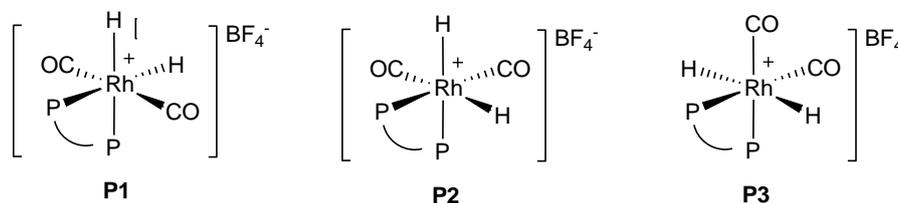


Schéma IV. 5. Structures possibles pour le complexe $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$

A 233 K, les données RMN correspondent au complexe **P1**, où les deux hydrures sont en *trans* des phosphores équivalents. En revanche, le comportement du complexe à 298K n'est pas le même. Les observations RMN ne sont pas compatibles avec le complexe **P2**, produit cinétique de l'addition oxydante de H_2 sur le rhodium, puisque l'on attendrait non seulement deux signaux hydrures, mais également deux signaux en RMN ^{31}P puisque les deux phosphores ne sont pas équivalents. Les signaux observés pourraient être dus à une inter-conversion rapide des différentes configurations **P1-P2-P3**, comme le suggère la constante de couplage moyenne $^2J_{\text{P-H}} = 61$ Hz observée, souvent décrite dans le cas d'échange rapide de la position des ligands, lié à un réarrangement du complexe. De plus, selon l'environnement stérique apporté par le ligand, les deux hydrures pourraient ne pas être exactement équivalents dans un octaèdre déformé, ce qui expliquerait le dédoublement du signal en RMN.

Cette interconversion n'est vraisemblablement pas liée à une décoordination-recoordination des CO, qui serait défavorisée puisque nous sommes sous pression d'hydrogène. Cependant, pour ce type de complexe, un échange rapide hydruure-hydruure entre deux hydrures voisins peut se produire¹⁹ via la formation transitoire d'un ligand $\eta^2\text{-H}_2$, et dans la plupart des cas, un seul signal hydruure est observé en RMN ^1H pour ces complexes. Dans ce mécanisme les deux hydrures

¹⁹ J.W. Tye, M.Y. Darensbourg, M.B. Hall, in *Activation of Small Molecules*, (Ed: W.B. Tolman), WILEY-VCH, Weinheim, 2006, pp 121-158

interagissent pour former le ligand $\eta^2\text{-H}_2$, qui subit une rotation autour de l'axe métal- H_2 , avant de redonner les deux ligands hydrures²⁰ (Schéma IV. 6).

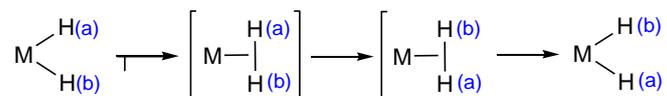


Schéma IV. 6. Echange hydruure-hydruure dans un complexe (adapté de la référence [19])

Aucun exemple de complexe cationique du rhodium diphosphine-dicarbonyle-dihydruure n'a été décrit. L'analyse de la littérature révèle par contre des exemples de complexes de l'iridium^{21,22}. Les observations faites dans le cas de l'iridium sont souvent généralisées aux complexes du rhodium mais sans que les complexes aient été caractérisés^{21,23}. Bianchini *et coll.* ont décrit les exemples de complexes d'iridium et de rhodium disolvatés $[\text{M}(\text{H})_2(\text{PBz}_3)_2(\text{Solv})_2]^+$ et dicarbonyles $[\text{M}(\text{H})_2(\text{PBz}_3)_2(\text{CO})_2]^+$, avec deux ligands monophosphine PBz_3 (tribenzylphosphine). Dans le cas de l'iridium, les complexes ont pu être isolés et caractérisés. Dans le cas du rhodium, les complexes solvatés ont pu être observés seulement en solution, et seulement sous atmosphère de H_2 , et le complexe dicarbonyle $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{PBz}_3)_2(\text{CO})_2]^+$ décrit comme instable n'a pas été caractérisé. L'iridium étant en effet un métal de densité électronique plus grande que le rhodium, il favorise l'addition oxydante de H_2 et les complexes obtenus sont plus stables.

Les observations décrites et les exemples de la littérature confirment nos hypothèses quant à l'espèce que nous observons en RMN sous pression. La pression de H_2 supérieure à 1 atm pourrait permettre de déplacer l'équilibre vers la formation de l'espèce dihydruure et la stabiliser suffisamment pour que l'on puisse l'observer. Dans notre cas, parmi les essais qu'il serait intéressant d'effectuer, nous pouvons ainsi proposer :

- (i) de modifier le contre-ion BF_4^- utilisé, pour un anion plus encombré, plus coordinant, qui permettrait de stabiliser le complexe formé.
- (ii) de réaliser un essai analogue à partir du complexe cationique d'iridium $[\text{Ir}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ sous 7 bar H_2 .

Nous n'avons pas eu le temps de poursuivre les investigations sur ce complexe, qui sont d'autant plus difficiles que l'espèce formée n'est pas majoritaire et n'est stable que sous pression d'hydrogène. La proposition de la structure $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ à l'espèce **6** est renforcée par les essais menés en présence d'amine qui seront détaillés dans les paragraphes suivants (§ III.2.1).

²⁰ C.A. Bayse, M. Couty, M.B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8916-8919.

²¹ V.R. Landaeta, M. Peruzzini, V. Herrera, C. Bianchini, R.A. Sanchez-Delgado, A.E. Goeta, F. Zanobini, *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 1039-1050

²² P.J. Albietz, J.F. Houllis, R. Eisenberg, *Inorg. Chem.*, **2002**, *41*, 2001-2003

²³ M. Rosales, J.A. Duran, A. Gonzalez, I. Pacheco, R.A. Sanchez-Delgado, *J. Mol. Cat. A : Chemical*, **2007**, *270*, 250-256

II.2.2 - Caractérisation du complexe dimère

Les résultats des analyses RMN ^1H , ^{31}P , and ^{13}C NMR combinées aux HMBC ^1H - $^{13}\text{C}\{^{31}\text{P}\}\{^1\text{H}\}$ et COSY $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ ont permis d'identifier et de caractériser l'espèce **5** comme une espèce dimère monocationique de formule $[\text{Rh}_2(\mu\text{-H})(\mu\text{-CO})(\text{H})_2(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]_2^+\text{BF}_4^-$ (Schéma IV. 7).

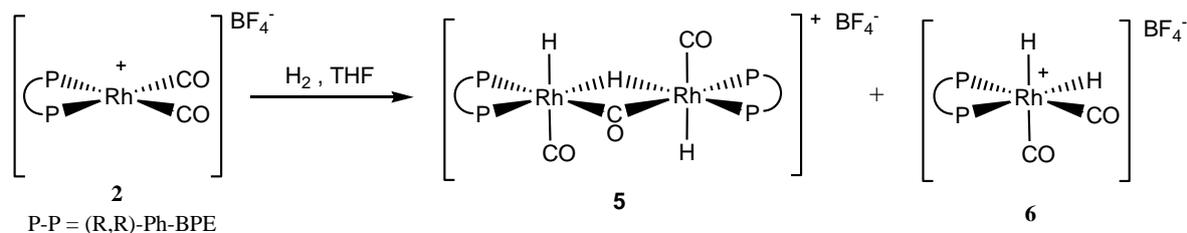


Schéma IV. 7. Réactivité de **2** sous pression de H_2 (7 bar, 25 °C, THF-d^8)

Analyses RMN

En RMN ^1H , le signal à -9,3 ppm de l'hydrure en pont entre les deux atomes de rhodium apparaît comme un triplet de triplet de triplets (Figure IV. 8). L'analyse $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ avec découplage large bande permet de simplifier le signal, réduit à un triplet de triplets ($^2J_{\text{H-Ptrans}}=70$ Hz), du fait du couplage avec les deux atomes de rhodium et les deux hydrures terminaux équivalents ($^1J_{\text{Rh-H}}=14$ Hz; $^2J_{\text{H-H}}=5$ Hz).

Ces données sont cohérentes avec un fragment plan $\text{P-Rh}(\mu\text{-H})\text{-Rh-P}$ dans lequel les atomes de phosphore sont en position *trans* de l'hydrure en pont. Un second signal hydrure intégrant pour deux H est observé à -13,8 ppm, montrant une corrélation en RMN COSY avec l'hydrure en pont à -9,3 ppm. Le signal montre un doublet, issu du couplage Rh-H ($^1J_{\text{Rh-H}}=20$ Hz). Chaque branche du doublet apparaît comme un multiplet mal défini, à cause des faibles constantes de couplage entre l'hydrure et les phosphores en position *cis* (< 5 Hz).

A partir du complexe marqué au ^{13}C , sous 7 bar H_2 , les signaux caractéristiques des CO ont été déterminés par RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ (Figure IV. 12) et la position des atomes de phosphore a été vérifiée. En effet, le signal caractéristique d'un CO en pont apparaît en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ comme un triplet à 255,3 ppm, avec un couplage à deux atomes de rhodium équivalents ($^1J_{\text{Rh-C}}=28$ Hz). A plus haut champ, le signal des deux CO terminaux apparaît comme un doublet à 186 ppm ($^1J_{\text{Rh-C}}=46$ Hz). Dans les analyses $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, l'effet le plus marqué sur le signal à 255,3 ppm, dû au couplage avec des phosphores, révèle le couplage entre le CO en pont et les deux atomes de phosphore *trans* ($^2J_{\text{Ptrans-C}}=63$ Hz, $^2J_{\text{Pcis-C}}<5$ Hz), situant ces deux phosphores dans le plan équatorial du complexe.

Le signal hydrure à -13.8 ppm révèle un couplage avec le ^{13}C ($^2J_{\text{C-H}}=55$ Hz). Cette constante de couplage est caractéristique d'un arrangement *trans* de l'hydrure et des CO terminaux. Les deux

différents atomes de phosphore donnent deux multiplets en RMN ^{31}P (Figure IV. 11, Schéma IV. 8) à 54.2 (A) et 96.8 ppm (B), avec les caractéristiques d'un spectre d'ordre deux de type AA'BB'XX' (X = Rh).

Les atomes de phosphore notés B sont en *trans* de l'hydrure en pont (Schéma IV. 8). Les analyses RMN $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ avec découplage sélectif du phosphore à 96,8 ppm montrent en effet un effet plus important sur le signal ^1H à 9,3 ppm ($^2J_{\text{P-H}} = 70$ Hz). Les essais à température variable jusqu'à 193K n'impliquent pas de changement significatif sur l'allure du spectre, excluant un comportement fluxionnel du complexe 5.

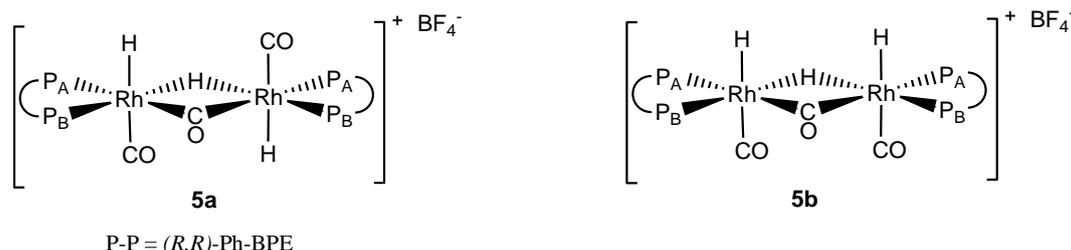


Schéma IV. 8. Isomères du dimère de rhodium 5 avec les H terminaux en *trans* (5a) ou du même côté (5b)

La possibilité d'une structure A-frame dans laquelle les deux ligands diphospholanes se positionneraient en pont entre les deux atomes de rhodium peut être écartée, car même si un système de spin de type AA'BB'XX' serait attendu pour les deux environnements inéquivalents des rhodium, cela ne permettrait pas d'envisager un ligand hydrure en *trans* de deux atomes de phosphore.

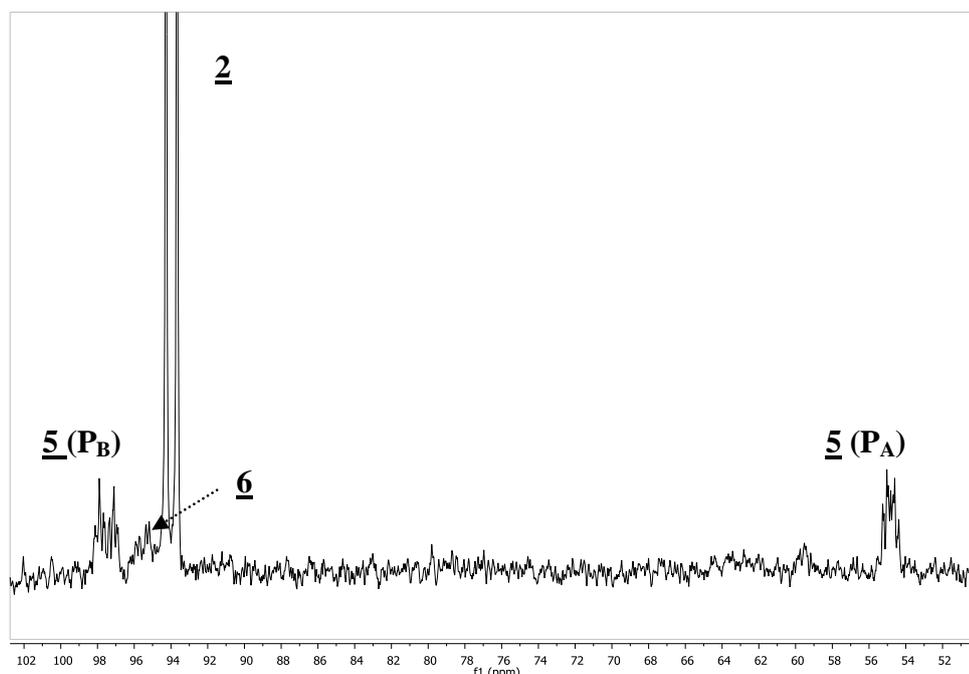


Figure IV. 11. Spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, réactivité du complexe 2 sous H_2 (THF-d_8 , 25 °C).

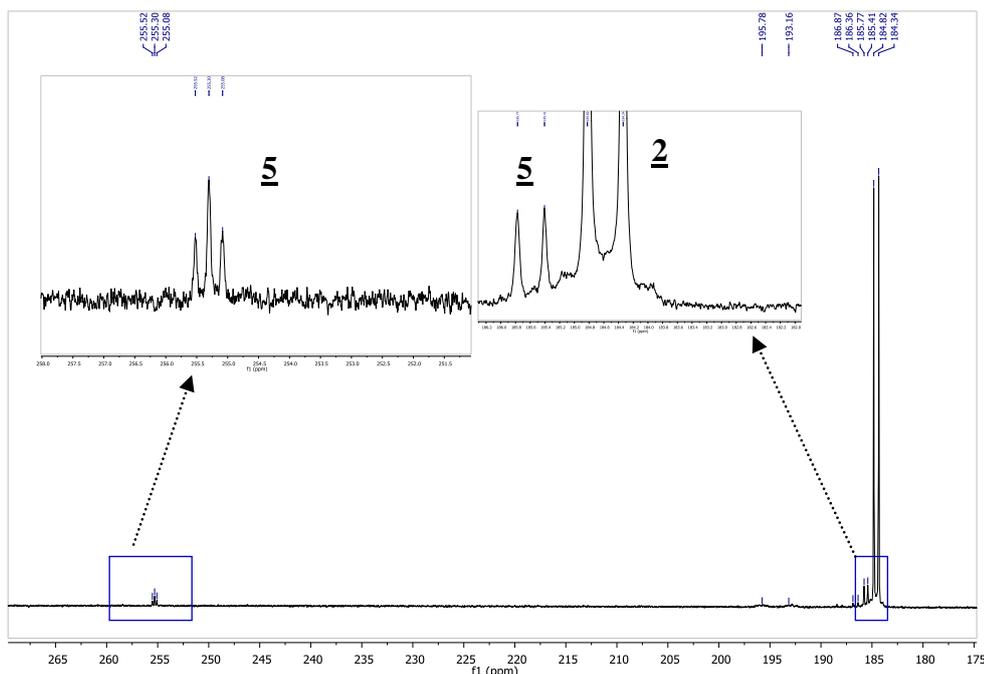


Figure IV. 12. Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}[^{31}\text{P}]$, réactivité du complexe **2** $[\text{Rh}(^{13}\text{CO})_2(\text{Ph-BPE})]\text{BF}_4$ sous H_2 (THF-d^8 , -40°C).

Analyses IR et MS

L'espèce dimère **5** est seulement stable sous pression de H_2 . Les tentatives d'analyses IR du complexe **5** sans cette surpression ne nous ont pas permis d'obtenir les bandes ν_{CO} permettant d'identifier si un des deux isomères **5a** ou **5b** est préférentiellement formé (Schéma IV. 8), à cause de la décomposition du complexe dans la cellule d'analyse.

Les analyses par spectroscopie de masse en mode FAB^+ effectuées rapidement après la formation du complexe **5** sous pression de H_2 ont mis en évidence deux signaux principaux à $m/z = 1275$ et 1247 avec les figures isotopiques correctes, cohérentes avec la perte d'un CO et de deux atomes d'hydrogène à partir du pic moléculaire attendu à $m/z = 1305$, et ensuite celle d'un second CO. La présence d'un squelette dinucléaire pour le complexe **5** est donc confirmée par MS.

Les données RMN principales des complexes **5** et **6** sont résumées ci-dessous (Tableau IV. 2).

Tableau IV. 2. Sélection de données RMN et IR pour les complexes **3**, **5** et **6**

Complexe	$\delta^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (ppm)	$\delta^{103}\text{Rh}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^{13}\text{CO}$ (ppm)	ν_{CO} (cm^{-1})
3	d, 97.9 ^(a) $^1J_{\text{Rh-P}} = 119 \text{ Hz}$;	-9041	td, -9.78 $^1J_{\text{Rh-H}} = 11 \text{ Hz}$; $^2J_{\text{P-H}} = 60 \text{ Hz}$	dt, 196.9 ^(b) $^1J_{\text{Rh-C}} = 69.4 \text{ Hz}$	1987, 1943 (THF)
5	m, 54 (P _A) m, 97 (P _B)	-8386	ttt, -9,3 (H _{point}) $^1J_{\text{Rh-H}} = 14 \text{ Hz}$; $^2J_{\text{H-Ptrans}} = 70 \text{ Hz}$; $^2J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$ m, -13,8 (H _{terminal}) $^1J_{\text{Rh-H}} = 20 \text{ Hz}$; $^2J_{\text{H-Ctrans}} = 55 \text{ Hz}$	d, 185,6 ^(b) (CO _{terminal}) $^1J_{\text{Rh-C}} = 46 \text{ Hz}$ t, 255,3 (CO _{point}) $^1J_{\text{Rh-C}} = 28 \text{ Hz}$ $^1J_{\text{Ptrans-C}} = 63 \text{ Hz}$	n.d ^(c)
6	d, (broad) 94.9	n.d	tdd, -9,05 $^2J_{\text{P-H}} = 62 \text{ Hz}$	193,15 (large)	n.d ^(c)

(a) RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, THF, 25 °C, (b) déterminé en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ du complexe marqué au ^{13}CO , (c) non déterminé car complexe seulement stable sous pression

Calculs DFT

Des calculs théoriques par DFT ont été effectués pour déterminer les stabilités relatives des deux isomères **5a** et **5b** possibles qui n'ont pu être identifiés par RMN. Un système modèle (noté par un simple prime) a été utilisé, dans lequel le ligand (R,R)-Ph-BPE a été modélisé par la (R,R)-Me-BPE. D'après les calculs (Figure IV. 13), le complexe **5a'** est plus stable que le **5b'** en phase gaz avec un $\Delta G_{\text{gas}} = 2,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et en phase solvant avec un $\Delta G_{\text{THF}} = 2,3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (calculé avec le *Polarized Continuum Model* (PCM), avec solvant = THF, voir partie expérimentale). La différence d'énergie calculée peut être attribuée à l'augmentation apparente de la contrainte stérique au sein de la molécule **5b'** par rapport à **5a'**.

Dans les deux espèces, le ligand diphosphine sur chaque centre métallique est incliné de façon à s'écarter du ligand CO. Dans **5a'**, cette inclinaison, $\theta = 100,8^\circ$ (où θ est défini comme l'angle C1-Rh1-c et c comme le centroïde du fragment P...P de la diphosphine adjacente). Dans le complexe **5b'**, $\theta = 96,2^\circ$, suggérant une structure moins flexible. La déformation relative à la géométrie octaédrique a pour effet une rotation des ligands diphosphines de façon parallèle en **5a'**, mais l'un vers l'autre dans **5b'**, menant à des espaces plus contraints entre les substituants et éléments du ligand diphosphine dans ce dernier. Ces effets stériques sont à l'origine de la formation de **5a** plutôt que **5b**, d'après les observations liées au modèle avec la (R,R)-Me-BPE, représentant le ligand plus encombré (R,R)-Ph-BPE.

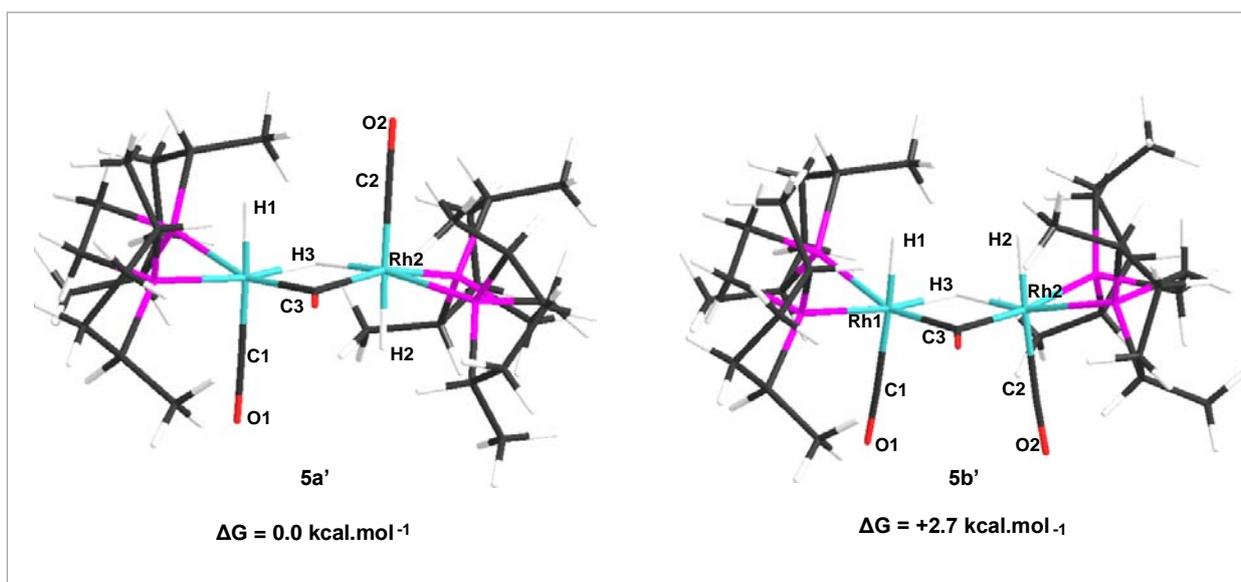


Figure IV. 13. Comparaison des géométries optimisées pour les complexes 5a' et 5b' (ligand diphosphine = (R,R)-Me-BPE)

II.2.3 - Mécanisme de formation de l'espèce dimère

L'analyse de la structure du complexe et des conditions dans lesquelles il se forme nous a poussés à nous interroger sur le mécanisme de formation de l'espèce dimère **5**. En effet, dans les mêmes conditions de température et de pression, mais dans le CH_2Cl_2 , les espèces **5** et **6** ne sont pas observées. Cette différence de réactivité entre les deux solvants CH_2Cl_2 et THF nous a permis de proposer une voie de formation du dimère.

Les essais expérimentaux qui seront discutés plus en détails dans les paragraphes suivants ont montré que dans le dichlorométhane, sous pression de CO/H_2 (1 :2) le complexe cationique **2** demeure inchangé. Cependant, dans le THF, sous 30 bar CO/H_2 , de faibles quantités de monohydrure neutre **3** sont détectées par RMN ^1H et ^{31}P . Le rôle du THF dans le clivage hétérolytique de H_2 a été décrit précédemment^{17,19,24,25}. A l'approche du centre métallique électrophile du complexe cationique, le ligand H_2 devient fortement acide²⁶ et la liaison H-H devient polarisée $\text{H}^{\delta+}-\text{H}^{\delta-}$, ce qui favorise le départ d'un H^+ par interaction avec une base aussi faible que le THF et la formation d'un complexe monohydrure.

²⁴ a) C. Bianchini, S. Moneti, M. Peruzzini, F. Vizza, *Inorg. Chem.*, **1997**, *36*, 5818. b) C. Bianchini, W. Oberhauser, A. Orlandini, *Organometallics*, **2005**, *24*, 3692-3702

²⁵ W. Bruns, W. Kaim, E. Waldhor, M. Krejčík, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 663

²⁶ Le pKa de H_2 dissous dans le THF est de 49, et lorsque H_2 est coordonné à un centre métallique cationique pauvre en électrons, le pKa peut descendre jusqu'à -6. La formation d'un complexe $(\eta^2-\text{H}_2)$ permet d'augmenter l'acidité cinétique de la molécule d' H_2 . (références 17, 19)

Ce complexe **5** à 34 électrons peut-être considéré comme une entité mixte rhodium(III)-rhodium(I) plutôt qu'une espèce dinucléaire de rhodium (II), même si la structure proposée est symétrique. Le dimère pourrait provenir de l'association des deux complexes monohydure **3** et dihydure **6** formés in situ dans le THF sous H₂ (Schéma IV. 9). Nous avons donc étudié la voie de synthèse du complexe dimère **5**, en fonction des conditions qui le stabilisent et permettent de l'observer.

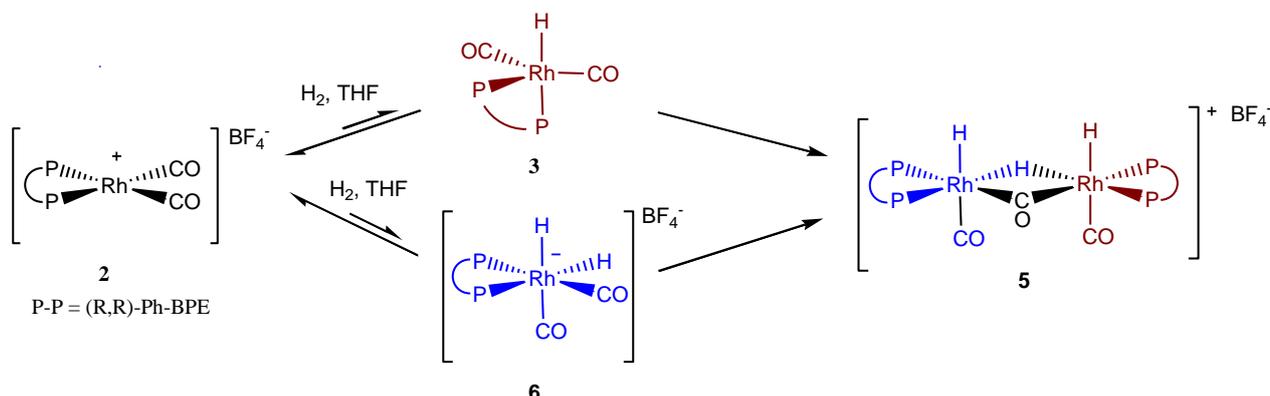


Schéma IV. 9. Proposition d'une voie de formation de l'espèce dimère **5** par association de **3** et **6**

Dans le cas où le dimère est formé sous H₂ à partir de **2** seulement, le complexe monohydure **3** n'est pas observé (Figure IV. 8), comme si le peu de complexe **3** formé dans le THF réagissait tout de suite pour former le dimère **5**. Nous avons vérifié que le complexe **3** sous 7 bar de H₂ seulement reste inchangé et ne mène ni au dimère **5** ni au complexe **6**.

Les essais RMN sous pression ont montré que le mélange du complexe **3**, préformé au préalable, et du complexe **2**, a effectivement mené sous 7 bars de H₂ à la formation du dimère de rhodium **5** comme espèce majoritaire (Schéma IV. 10). Les analyses RMN ¹H et ³¹P de la solution sous pression révèlent la présence des complexes **3**, **5** et de traces du complexe **6** décrit précédemment (Figure IV. 14). Nous avons utilisé le CD₂Cl₂ comme solvant, car le complexe **3** étant déjà préformé, d'après notre raisonnement, le dimère **5** devrait se former sans la présence de THF.

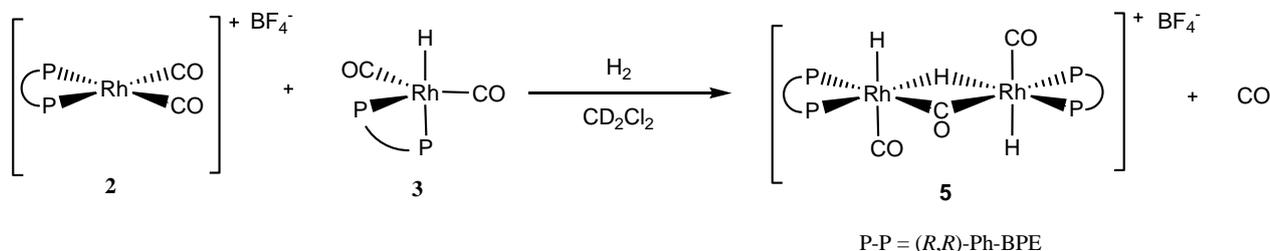


Schéma IV. 10. Formation du dimère **5** à partir des complexes **2** et **3** sous H₂ dans CD₂Cl₂ (25 °C)

Afin d'essayer de comprendre un peu plus précisément le mécanisme, nous avons réalisé le même essai à partir du complexe marqué $[\text{Rh}({}^{13}\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et du complexe monohydrure **3** non marqué. Les spectres ${}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ et HMBC ${}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-}^1\text{H}$ NMR ont en particulier révélé la présence des signaux correspondant aux ${}^{13}\text{CO}$ en pont et au ${}^{13}\text{CO}$ terminal. Si aucun phénomène de scrambling ne se passe, la perte de CO devrait provenir du complexe **3**, préformé sans marquage ${}^{13}\text{CO}$.

L'énergie libre de la réaction du complexe cationique dihydrure et du monohydrure neutre pour donner le dimère **5** a été déterminée par calculs théoriques à $\Delta G_{\text{gas}} = +4.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ et $\Delta G_{\text{THF}} = +9.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. La perte de CO par libération du gaz de la solution résulte en une contribution en énergie libre de *ca.* $-11 \text{ kcal.mol}^{-1}$, et comme aucune pression de CO n'a été utilisée expérimentalement, il est vraisemblable que la formation du dimère et la libération de CO constituent la force motrice thermodynamique de la réaction de formation de **5**.

L'influence de la pression de CO a été vérifiée expérimentalement. La figure ci-dessous (Figure IV. 15) représente l'influence de la présence de CO lors de la mise sous pression de 7 bar du tube RMN. Le dimère est préparé comme décrit précédemment, puis le tube RMN est pressurisé des trois façons suivantes : H_2 seul, CO/H_2 (1 :2), CO.

La présence de CO dans le mélange gazeux utilisé pour mettre le tube sous pression favorise la dissociation de l'espèce dimère **5** pour donner les espèces **3** et **6**. Sur la figure ci-dessus (Figure IV. 15), on observe la présence de traces du dimère **5** avec le mélange $\text{CO} : \text{H}_2$, mais sous CO seulement, les signaux correspondant au dimère ($-9,3 \text{ ppm}$, et $-13,8 \text{ ppm}$) ont complètement disparu. Cela est cohérent avec les données obtenues par DFT décrites précédemment.

Un essai analogue avec préformation du dimère sous 30 de CO/H_2 au lieu de 30 bar H_2 a été effectué, et les spectres RMN ^1H et ^{31}P ont révélé que le mélange ne contenait pas de dimère **5**, des traces du complexe **6**, et le complexe **3** en large majorité.

Conclusion

Sous pression de H_2 , le complexe cationique **2** réagit pour former l'espèce dimère **5** et le complexe **6**. La formation du complexe **3** seul n'est pas observé, puisque celui-ci semble réagir immédiatement pour former le dimère **5**. La pression de CO inhibe la formation du dimère, qui ne doit vraisemblablement pas se former dans les conditions de la catalyse.

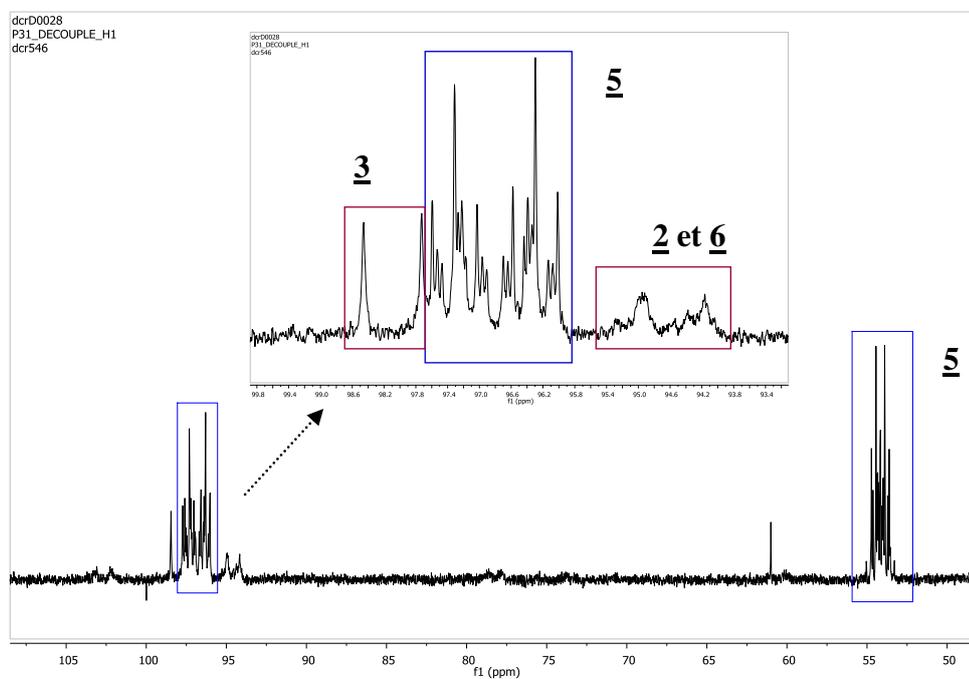
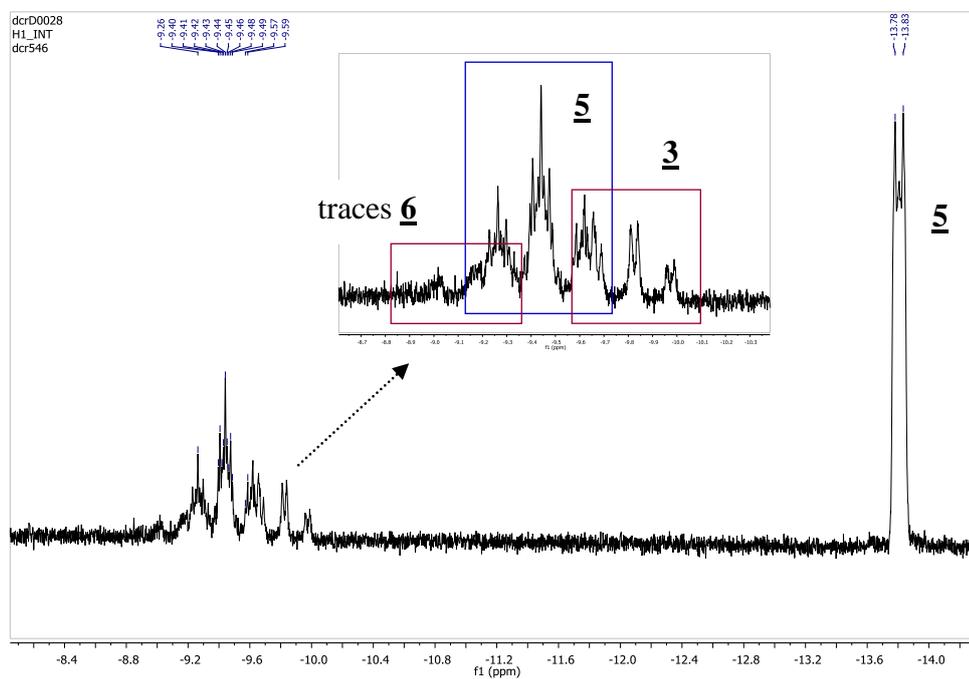


Figure IV. 14. Spectres RMN ^1H et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, formation du complexe **5** à partir des complexes **2** et **3** sous pression de H_2 (25 °C, CD_2Cl_2)

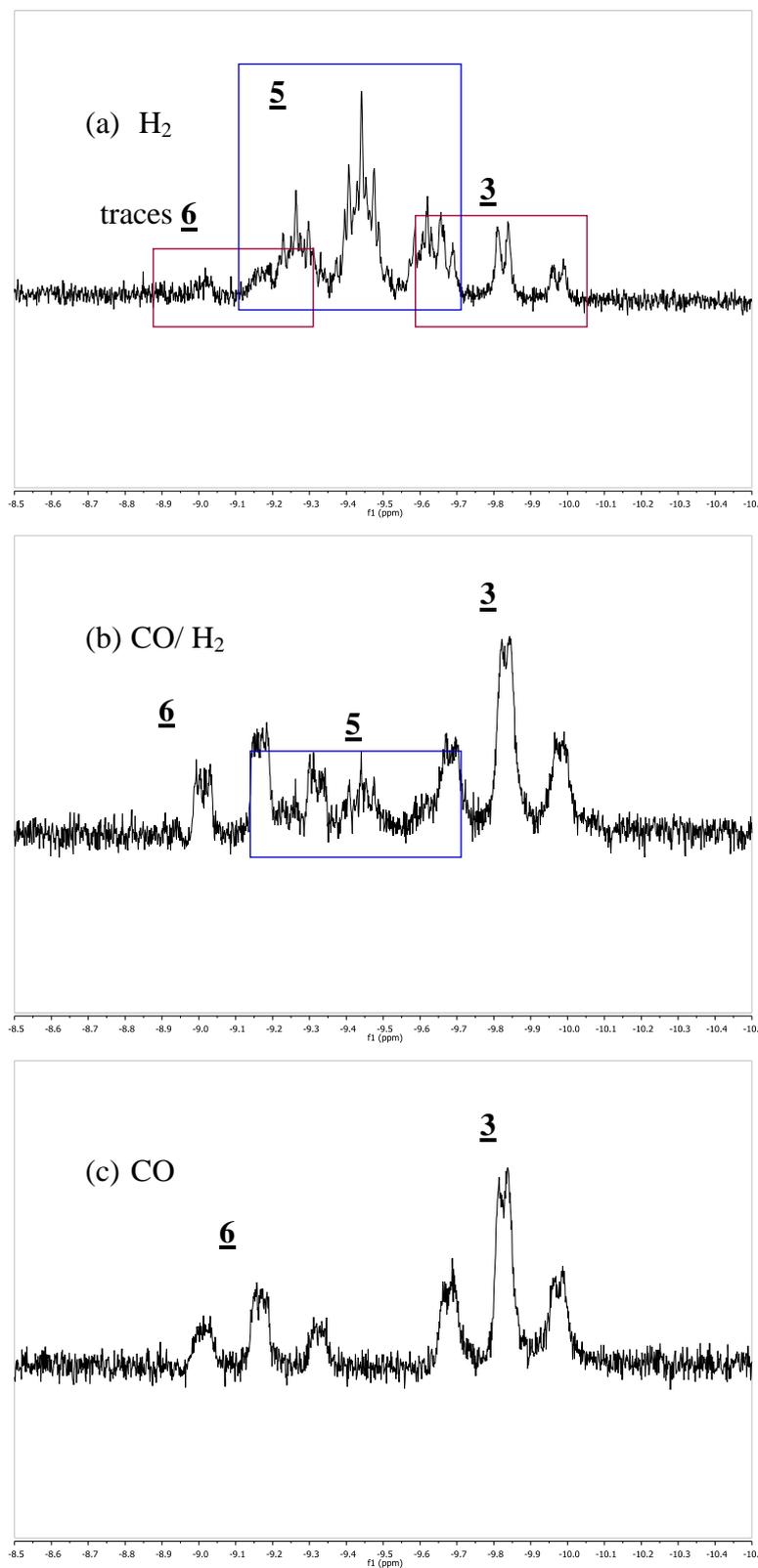
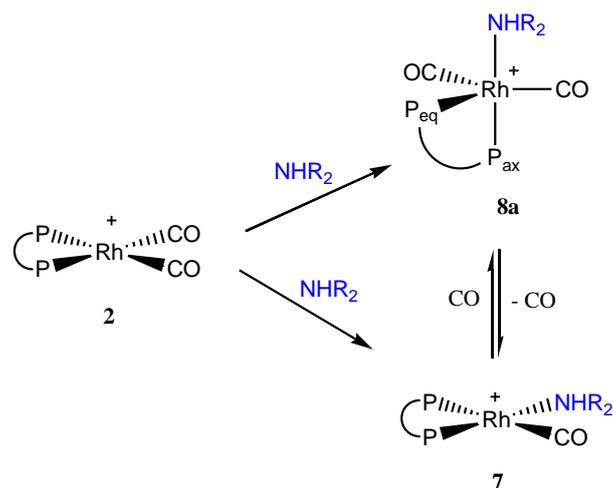


Figure IV. 15. Influence de la présence de CO sur la stabilité du dimère $\underline{5}$ préformé, en pressurant le tube sous (a) 7 bar H_2 , (b) 7 bar CO/H_2 , (c) 7 bar CO . Zoom sur la zone hydrure en RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 25 °C, analyse au bout de 20 min).

II.3. Réactivité avec une amine

En présence de pipéridine, le complexe cationique **2** subit une attaque nucléophile et la coordination du ligand amine (pipéridine) purement σ -donneur sur le centre métallique, pour donner soit le complexe carré-plan $[\text{Rh}(\text{CO})(\text{NHC}_5\text{H}_{10})((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **7** par substitution d'un ligand CO, ou le complexe bipyramide à base trigonale $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{NHC}_5\text{H}_{10})((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **8**, avec les deux atomes de phosphore en position axiale-équatoriale (Schéma IV. 11).



2, 7, 8a : P-P = (R,R)-Ph-BPE, NHR₂ = pipéridine NHC₅H₁₀

Schéma IV. 11. Coordination d'une amine sur le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$.

Les études RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans le THF- d^8 ont révélé qu'après l'ajout d'un excès de pipéridine (5 à 100 équivalents molaires/Rh), le complexe **2** réagit immédiatement pour donner un mélange des espèces cationiques **7** et **8** (Schéma IV. 11). Le doublet caractéristique du complexe **2** à $\delta = 94,6$ ppm n'est plus observé. Dans les deux complexes formés, une molécule d'amine est coordonnée au rhodium, et les deux atomes de phosphore sont inéquivalents, caractérisés en RMN ^{31}P par deux doublets de doublets.

Lorsque le mélange est placé sous 10 bars de CO, le complexe carré plan **7** disparaît pour donner exclusivement le complexe **8**. La dépressurisation du tube RMN permet d'observer la formation réversible d'un mélange des espèces **7** et **8** (Figure IV. 16).

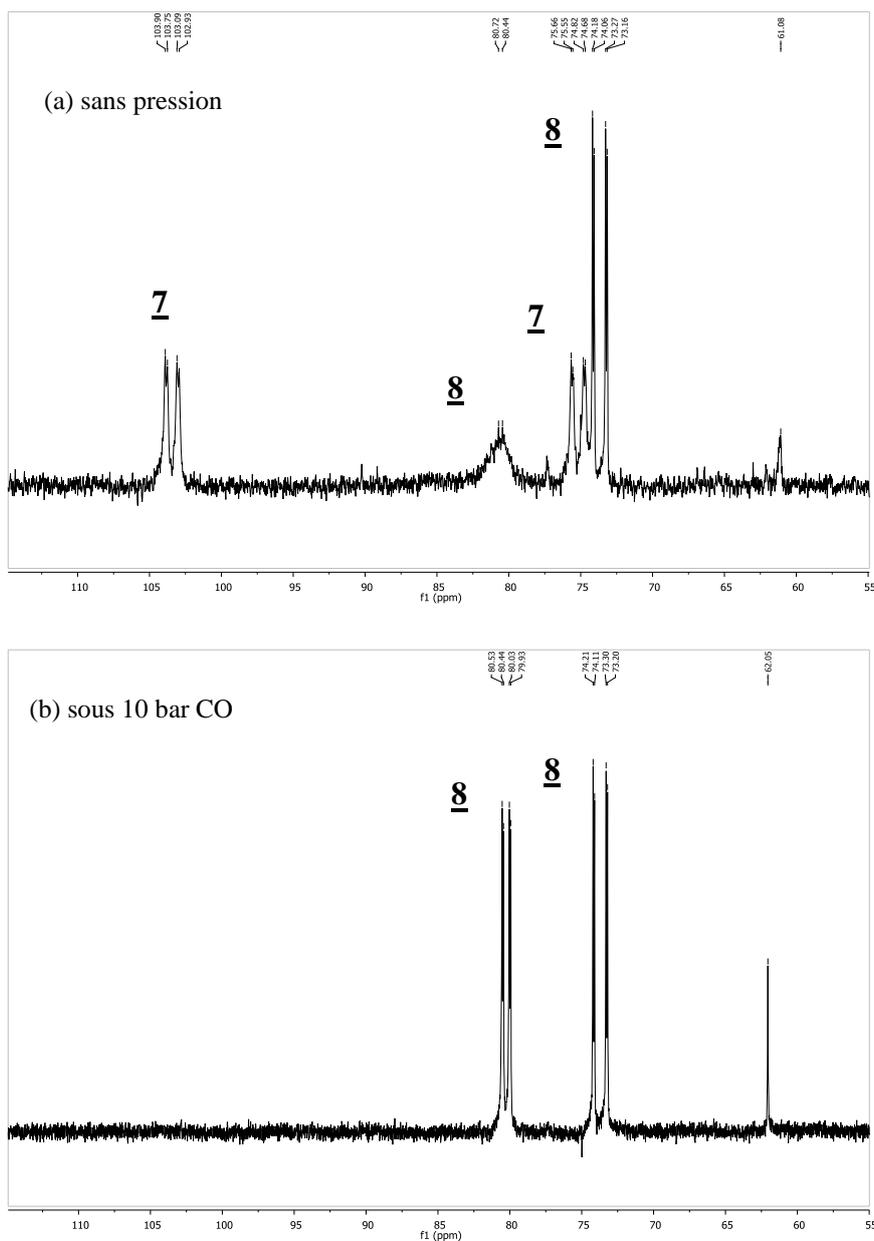


Figure IV. 16. Spectre RMN ^{31}P des complexes **7** et **8** formés à partir d'une solution du complexe **2** en présence de 100 eq./Rh de pipéridine (a) sans pression (b) sous 10 bars de CO (THF- d^8 , 25 °C)

Sous pression de CO, le doublet de doublet en RMN ^{31}P à $\delta = 80$ ppm attribué au phosphore en position équatoriale dans le complexe pentacoordonné **8a** est bien résolu, alors que sans pression (un bar d'atmosphère de CO ou d'argon) un signal élargi est observé. Cela est probablement dû à un phénomène dynamique. Sans pression, un ligand CO est en effet progressivement libéré pour donner le complexe carré plan **7**, ce qui est cohérent avec l'équilibre d'échange des ligands.

Les résultats RMN ont été confirmés par une étude IR²⁷, qui montre que le complexe **2** réagit immédiatement avec la pipéridine. Les deux complexes **7** et **8** sont présents en solution et sont caractérisés par deux bandes d'égale intensité à 1941 cm⁻¹ et 1988 cm⁻¹ pour le complexe **8**, et une simple bande à 1999 cm⁻¹ pour le complexe **7**. L'évolution du mélange a été suivie tout au long du temps de réaction (14h) : elle montre la disparition du complexe **8** présente majoritairement pour donner exclusivement par décooordination d'un ligand CO le complexe monocarbyle **7** (Figure IV. 17).

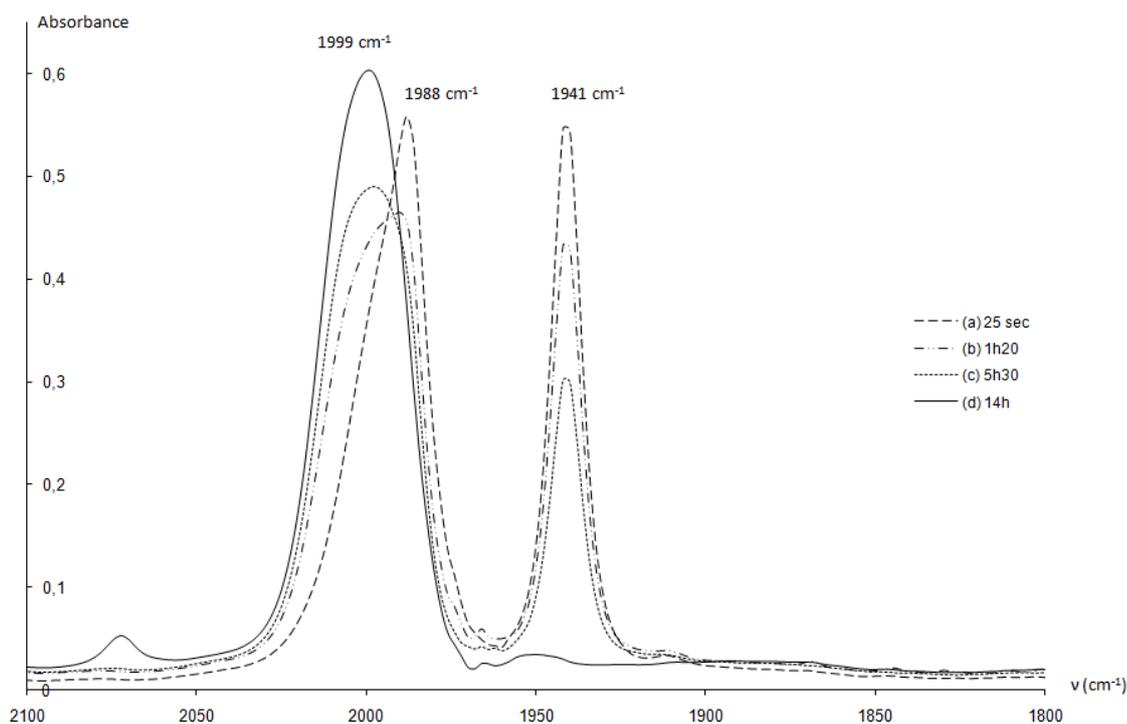


Figure IV. 17. Suivi en absorbance IR des bandes ν_{CO} après addition de pipéridine (20 eq./Rh) dans une solution de $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **2** dans le THF à 25 °C, après (a) 25 sec (b) 1h20 (c) 5h30 (d) 14h00

Dès le départ de la réaction, on observe que la bande à 1988 cm⁻¹ caractéristique du complexe **8** n'est pas parfaitement symétrique, du fait de la présence de la bande à 1999 cm⁻¹ dessous, caractéristique du complexe **7** déjà présent de façon minoritaire dans le mélange. Les bandes du complexe **8** disparaissent ensuite progressivement, pour ne permettre d'observer finalement que la seule bande à 1999 cm⁻¹ du complexe **7**.

Les données de RMN sous pression et IR sont compatibles avec une géométrie bipyramide à base trigonale pour le complexe **8**, avec l'amine en position *trans* par rapport à un atome de phosphore. La présence de ligands π -acides stabilise le complexe *tbp* **8**, que nous pouvons observer même sans pression de CO. Nous avons pu noter que plus la concentration d'amine était élevée, plus la réaction

²⁷ La solution du complexe **2** dans le THF est préparée sous argon, puis la pipéridine est ajoutée. La solution est ensuite prélevée et introduite rapidement dans la cellule IR liquide thermostatée à 25 °C permettant d'effectuer le suivi IR de la réaction.

de substitution était rapide. Le mécanisme le plus probable pour la substitution rapide d'un CO par une molécule d'amine dans le complexe **2** pour former **7** est donc un mécanisme de type associatif²⁸, dont l'intermédiaire est le complexe **8**. Ce mécanisme est souvent adopté pour les complexes plan carré à $16e^-$, car l'intermédiaire est un complexe à $18e^-$. La basse ν_{CO} observée à 1984 cm^{-1} pour le complexe isolé (1999 cm^{-1} en solution dans le THF) est cohérente avec le fait que le ligand amine σ -donneur coordonné au rhodium induit une plus forte rétrocoordination sur les CO que dans le complexe **2**. Les fréquences de vibration CO de **8** sont plus basses que dans les complexes plan carré **2** et **7**, ce qui est cohérent avec la coordination d'un cinquième ligand sur les complexes **2** ou **7**.

Synthèse du complexe cationique $[Rh(CO)(NHC_5H_{10})((R,R)\text{-Ph-BPE})]BF_4$

Afin de vérifier l'attribution faite par RMN sous pression au complexe **7**, ce dernier a bien sûr été préparé de façon indépendante par ajout de $(R,R)\text{-Ph-BPE}$, $AgBF_4$ et pipéridine à une solution du dimère de rhodium $[Rh(\mu\text{-Cl})(CO)_2]_2$ synthétisé au préalable²⁹ (Schéma IV. 12). Ce complexe a été isolé et complètement caractérisé par RMN 1H , ^{31}P , ^{13}C , ^{103}Rh et IR (Tableau IV. 3). La nature du solvant utilisé est importante. Dans le CH_2Cl_2 , le complexe majoritairement formé observé par RMN est le complexe cationique **2**, et le complexe **7** attendu n'est qu'une espèce minoritaire. En revanche, la synthèse du complexe dans l'acétone conduit au complexe **7** majoritairement²⁹.

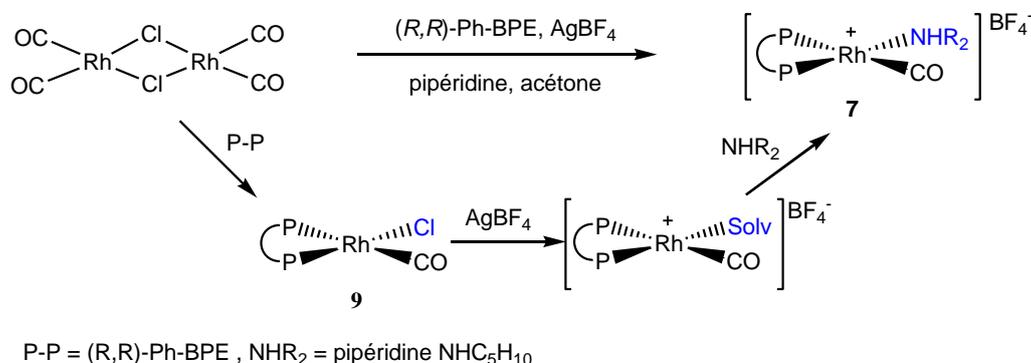


Schéma IV. 12. Synthèse du complexe $[Rh(CO)(NHC_5H_{10})((R,R)\text{-Ph-BPE})]BF_4$ **7**

L'analyse RMN ^{31}P de la solution après ajout du ligand Ph-BPE à une solution du complexe $[Rh(\mu\text{-Cl})(CO)_2]_2$ a révélé la formation du complexe $[RhCl(CO)((R,R)\text{-Ph-BPE})]$ **9** (Schéma IV. 12), qui réagit ensuite avec $AgBF_4$ et la pipéridine pour former le complexe **7** attendu. Lorsque $AgBF_4$ est ajouté à la solution, juste avant l'addition de pipéridine, on observe la formation du précipité d' $AgCl$. L'espèce intermédiaire est vraisemblablement l'espèce $[Rh(CO)(Solv)((R,R)\text{-Ph-BPE})]BF_4$ (Solv = acétone) qui en présence de l'excès d'amine conduit au complexe **7**. Cela explique la

²⁸ R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of The Transition Metals, Fourth Edition*, 2005, John Wiley & Sons, Inc., pp.109-112

²⁹ Voir partie expérimentale, chapitre 5.

nécessité du caractère coordonnant du solvant et les résultats obtenus dans le CH_2Cl_2 . Les caractéristiques RMN et IR des deux complexes **7** et **9** sont très proches (Tableau IV. 3), mais ont pu être confirmées sans ambiguïté lors de la mise au point de la synthèse de **7**, l'un des essais en schlenck ayant donné un mélange des deux espèces à cause d'un problème avec le sel d'argent AgBF_4 ajouté en défaut par rapport au rhodium.

Tableau IV. 3. Sélection de données RMN et IR pour les complexes **7**, **8**, et **9** (25 °C, n.d : non déterminé)

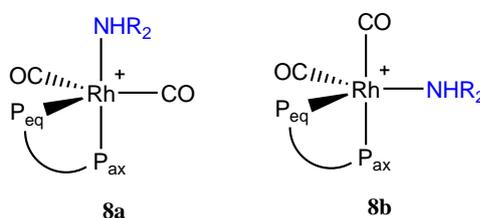
Complexe	$\delta^{31}\text{P}$ (ppm)	$^1\text{J}_{\text{Rh-P}}$ (Hz)	$^2\text{J}_{\text{P-P}}$ (Hz)	$\delta^{103}\text{Rh}$ (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	ν_{CO} (cm^{-1})
7	dd, 103.4 ($\text{P}_{\text{trans-CO}}$)	133	25	-8326	185,2	1984 (poudre) 1999 (THF)
	dd, 75.1 ($\text{P}_{\text{trans-N}}$)	139				
8a	dd, 80.2 (P_{eq})	81	16	n.d	n.d	1941, 1988 (THF)
	dd, 73.7 (P_{ax})	146				
9	dd, 102,4 ($\text{P}_{\text{trans-CO}}$)	165,5	28	n.d	n.d	1985 (poudre)
	dd, 78,8 ($\text{P}_{\text{trans-Cl}}$)	129,1				

Calculs DFT

Les calculs DFT ont été menés afin d'élucider la thermodynamique de la réaction.

La formation des complexes **7** et **8** à partir de **2** a été réalisée à partir du modèle simplifié des complexes **7'**, **8'** et **2'** en solution dans le THF, en tenant compte de l'environnement solvant grâce au modèle PCM (les énergies sont données en italique dans la figure). La diméthylamine a été utilisée comme modèle pour la pipéridine.

A partir du complexe **2'**, la substitution d'un ligand carbonyl par l'amine donne le complexe **7'**, alors que l'addition d'une molécule d'amine donne le complexe **8'**. Les deux différents isomères de **8'** contenant le ligand diphosphine en position axiale-équatoriale a été modélisée, et sont notés **8a'** et **8b'**, avec l'amine et le CO en position apicale respectivement. L'espèce **8a'** est plus stable que **8b'** de 3,4 kcal.mol^{-1} . Cela est cohérent avec les observations expérimentales.



NHR_2 = pipéridine $\text{NHC}_5\text{H}_{10}$
8a, 8b : P-P = (R,R)-Ph-BPE
8a', 8b' : P-P = (R,R)-Me-BPE

Schéma IV. 13. Isomères possibles pour **8** avec le ligand diphosphine en position *ea*

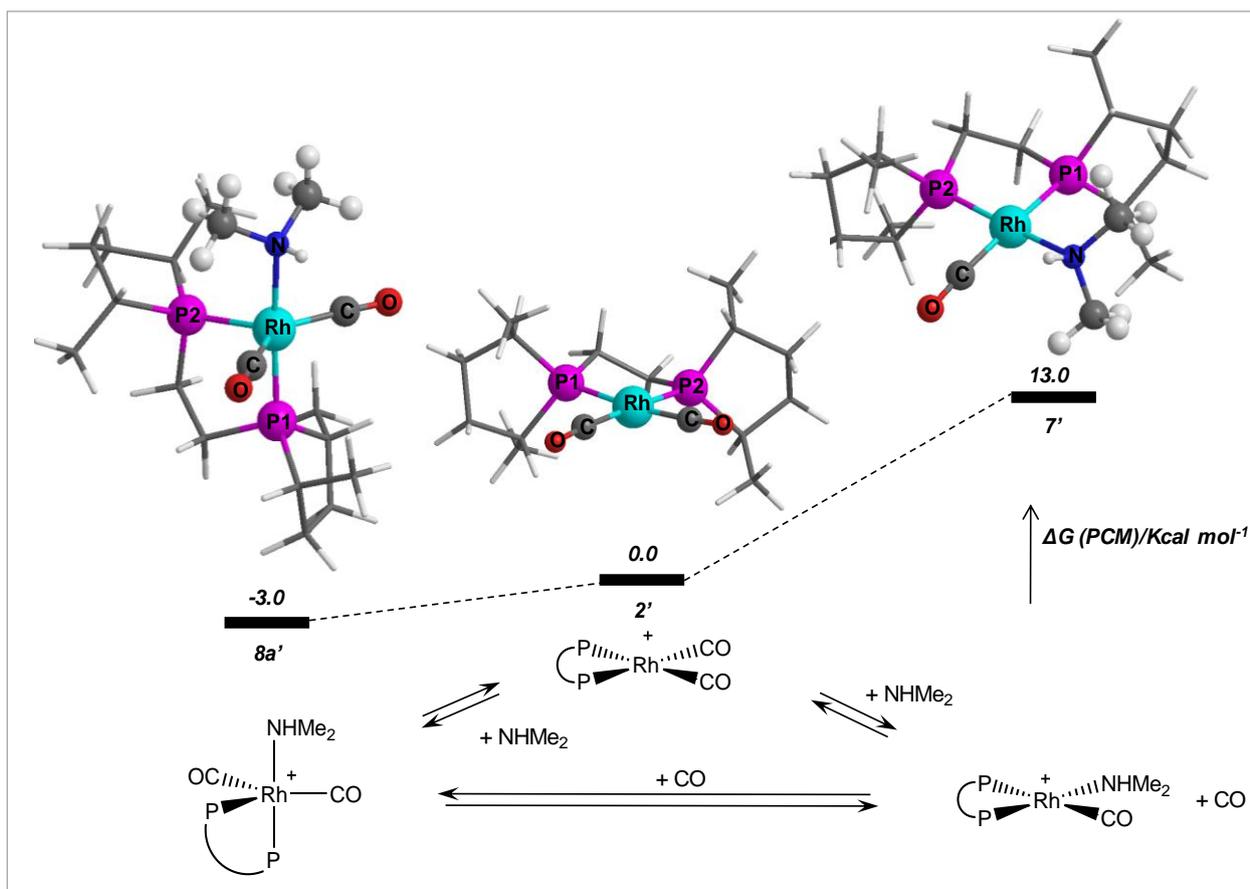


Figure IV. 18. Optimisation de la géométrie des complexes **8**, **2** et **7** (ligand *(R,R)*-Ph-BPE), modélisés par les complexes **8'**, **2'** et **7'** (ligand *(R,R)*-Me-BPE). Les énergies libres en kcal.mol⁻¹ sont données en italique pour la phase THF.

Le processus de substitution du CO pour former le complexe **7'** est endergonique ($\Delta G = +13.0$ kcal.mol⁻¹) alors que la formation de **8a'** est légèrement exoergonique ($\Delta G = -3.0$ kcal.mol⁻¹). Sous pression de CO, l'addition d'amine au complexe **2** en solution devrait mener à la formation du complexe **8a'**. Dans ces conditions, la formation du complexe **7'** est hautement défavorisée ($\Delta G = +16$ kcal.mol⁻¹ par rapport à **8a'**). Le relâchement de la pression de CO devrait déplacer partiellement l'équilibre de **8a'** vers **7'**. Cela est dû par le phénomène de désolubilisation de CO, car le CO est plus stable de *ca.* 11.0 kcal.mol⁻¹ en phase gaz qu'en solution, permettant alors effectivement de stabiliser le complexe **7'** de 13 kcal. mol⁻¹ à 2 kcal.mol⁻¹ par rapport au complexe **2'**. Cela est cohérent avec l'équilibre trouvé expérimentalement, qui est déplacé vers la formation du complexe **8a** sous pression de CO.

Conclusion

Le précurseur cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **2** à 16e⁻ est très réactif envers les ligands donneurs présents dans le milieu réactionnel. En présence de CO, et d'amine, les complexes **4**, **7** et **8** ont été identifiés. Le complexe **8** est le complexe observé dès la mise sous pression de la solution lors de l'étude réalisée avec le complexe cationique **2** en conditions catalytiques (Figure

IV. 4). L'étude de la réactivité de **2** sous pression d'hydrogène a permis de mettre en évidence l'activation de H₂ par clivage homolytique et hétérolytique, pour former les complexes **5** et **6**.

Les calculs DFT ont permis de confirmer et d'approfondir les résultats expérimentaux concernant la réactivité et la géométries des complexes. L'ensemble des espèces pentacoordinées sont de géométrie bipyramide à base trigonale, avec le ligand diphosphine Ph-BPE en position axiale-équatoriale. Dans les complexes **3** et **8** (§ I. et II.), les ligands hydruure et amine σ -donneurs se positionnent préférentiellement en *trans* de l'atome de phosphore axial.

La formation du complexe monohydrure **3** seul n'a pas été observé sous H₂. D'après nos observations faites en RMN sous pression en conditions d'hydroaminométhylation, ce complexe se forme à partir du complexe cationique **2**. Nous détaillons dans la prochaine partie l'étude du passage du complexe cationique **2** au monohydrure neutre **3**.

III. Passage du complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ au monohydrure neutre [RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]

La formation du complexe monohydrure neutre **3** à partir de l'espèce cationique **2** requiert l'approche de H₂ sur le centre métallique coordinativement insaturé, suivi d'un clivage hétérolytique de la liaison H-H, ou homolytique (addition oxydante de H₂) avec réaction du dihydrure formé. Pour le clivage hétérolytique de H₂ lié à un centre métallique cationique, Kubas *et al.* ont décrit deux voies possibles d'accès à une espèce monohydrure : (i) une hétérolyse intramoléculaire avec transfert d'un proton à un ligand en position *cis* ou au contre-anion ; ou (ii) une hétérolyse intermoléculaire, avec la migration d'un proton sur une base de Lewis externe (Schéma IV. 14).

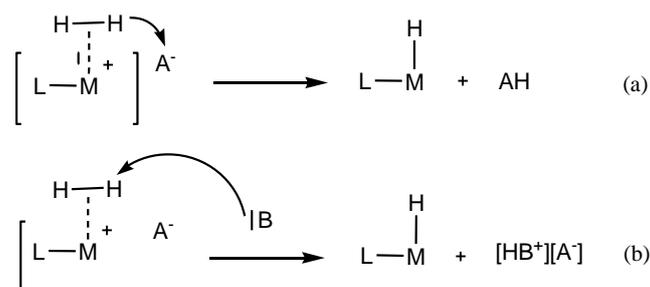


Schéma IV. 14. Hétérolyse (a) Intra- et (b) intermoléculaire menant à la formation d'une espèce monohydrure à partir du précurseur cationique **2** via coordination de H₂ (adapté de la référence [])

Comme nous l'avons décrit précédemment, sous pression de H₂ et sans aucune base, partir du complexe **2** ne permet pas de former le monohydrure **3**. La réactivité de **2** sous pression de CO/H₂ et en présence de l'amine, a donc été explorée.

III.1. Réactivité de $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et $[\text{Rh}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ sous pression de CO/H_2

La réactivité du complexe **1** sous CO/H_2 a été étudiée dans les trois solvants utilisés communément dans la réaction d'hydroaminométhylation (tétrahydrofuranne, méthanol et toluène) ainsi que dans le dichlorométhane. A température ambiante, sous une pression de 30 bar de CO/H_2 (1:2), le complexe **1** est transformé en complexe **2**, quel que soit le solvant utilisé. A plus haute température (343K, après 14h), seul le complexe **2** a été observé en RMN lorsque le toluène, le méthanol ou le dichlorométhane sont utilisés. Dans le THF par contre, les deux espèces **2** et **3** ont été observées avec un rapport **2** : **3** de 70 : 30. Contrairement aux essais menés sous pression de H_2 dans le THF, la formation du dimère **5** n'a pas été observée. Le rôle du THF dans le clivage de H_2 a été expliqué dans le paragraphe II.2.3. Ces résultats permettent de montrer que le clivage hétérolytique de H_2 sur le centre métal rhodium n'est pas assisté par le contre-anion BF_4^- ou le ligand Ph-BPE. D'après ces observations, la formation du monohydrure **3** ne s'effectue pas par hétérolyse intramoléculaire du ligand H_2 (Schéma IV. 14a).

Considérant que dès que le complexe **1**, dérivé en cyclooctadiène, est placé sous pression de CO, le complexe **2** est immédiatement et exclusivement formé, nous pouvons supposer que des résultats similaires seraient obtenus à partir du complexe **2**.

III.2. Réactivité des complexes cationiques sous pression de CO/H_2 et en présence d'amine

Dans les conditions d'hydroaminométhylation, un large excès d'amine (réactif et produit) est présent dans le milieu réactionnel. Comme ces amines peuvent agir comme bases, nous avons étudié le comportement des précurseurs de rhodium $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **1** et $[\text{Rh}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **2** en présence de CO, H_2 et d'amine, pour vérifier si cela induit un déplacement vers la formation des espèces neutres. Le rôle des amines dans la déprotonation des complexes des métaux de transition formé avec H_2 a souvent été décrit, mais peu d'études concernent les complexes du rhodium³⁰.

III.2.1 - Etudes RMN sous pression

Les études RMN ^1H et ^{31}P sous pression ont montré qu'en présence de 5 eq./Rh de pipéridine, sous 30 bar de CO/H_2 (1 :2), le complexe monohydrure **3** est immédiatement formé et de façon quantitative à partir des précurseurs **1** ou **2**, et ce quel que soit le solvant utilisé (méthanol, toluène, THF, ou dichlorométhane). A partir du complexe **2**, nous avons vérifié que la présence de CO n'est pas nécessaire pour former le complexe **3**, en effectuant un essai similaire seulement sous 20 bar de H_2 (Schéma IV. 15).

³⁰ W.C. Chan, C-P Lau, Y-Z Chen, Y-Q Fang, S-M Ng, *Organometallics*, **1997**, 16, 34-44

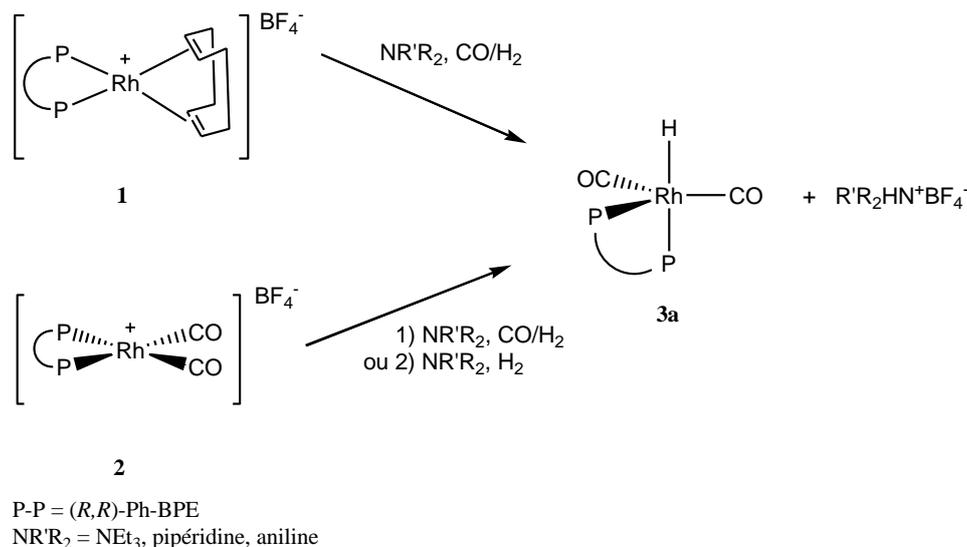


Schéma IV. 15. Formation du complexe monohydrure **3 à partir des complexes **1** et **2** en présence d'amine, sous 30 bar CO/H₂ (25°C, THF-d⁸, CD₂Cl₂, toluène-d⁸ ou CD₃OH)**

Dans le méthanol, nous avons observé un phénomène d'échange H/D entre l'hydrogène H₂ et le solvant deutéré MeOD, catalysé par le complexe de rhodium. En effet, dans l'essai avec CD₃OD comme solvant, les spectres RMN ³¹P{¹H} ont révélé la présence à 298K des signaux d'un mélange de **3** et de son analogue deutéré [RhD(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)], caractérisé par un doublet de triplets (¹J_{Rh-P} = 118 Hz, ²J_{P-D} = 8 Hz). Ce doublet n'est plus observé lorsque la réaction est réalisée dans CD₃OH. Cette réaction d'échange H/D entre solvants deutérés et H₂ impliquant des complexes avec le dihydrogène a déjà été décrit³¹.

Nous avons aussi étudié le comportement du complexe **7** sous pression de CO/H₂. Le monohydrure **3** a été obtenu de façon majoritaire, et des traces de produits de dégradation ont été observées par RMN ³¹P. L'amine se décoordonne donc pour permettre de former le complexe monohydrure. A partir de **7**, nous sommes obligés d'utiliser le mélange CO/H₂, puisqu'un CO est nécessaire pour former **3**.

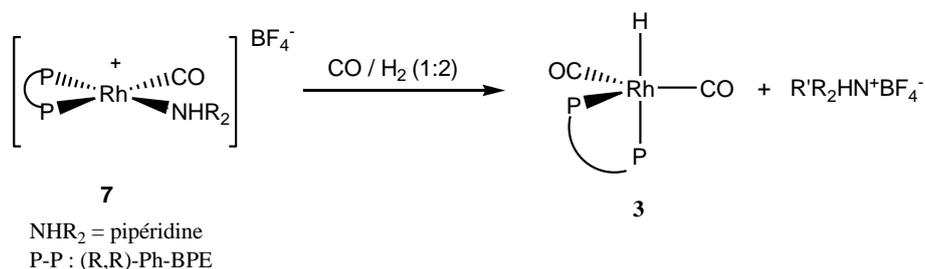


Schéma IV. 16. Réactivité de **7 sous 30 bar CO/H₂ (25 °C, THF-d⁸ ou CD₂Cl₂)**

³¹ a) A.C. Albeniz, D.H. Heinekey, R.H. Crabtree, *Inorg. Chem.*, **1991**, *30*, **3632**. b) C.P. Lau, L. Cheng, *Inorg. Chim. Acta* **1992**, *195*, **133**. c) C.P. Lau, L. Cheng, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, **39** d) E.P. Cappellani, S.D. Drouin, G. Jia, P.A. Maltby, R.H. Morris, C.T. Schweitzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, **3375**

Influence de l'amine

Différentes amines, primaire, secondaire, tertiaire, ont été testées pour vérifier si la basicité de l'amine utilisée avait une influence sur le déroulement de la réaction. Des résultats similaires ont été obtenus avec NEt_3 , la pipéridine et l'aniline, à partir du complexe **1** sous CO/H_2 (Schéma IV. 15), et le complexe cationique de départ n'est plus présent en solution.

La triéthylamine a été choisie pour modéliser l'amine tertiaire formée au cours de la réaction. La pipéridine est l'amine secondaire utilisée comme réactif dans les essais catalytiques décrits précédemment (chapitre 2 et 3), et l'aniline a été choisie pour modéliser le fragment amine de la 2-isopropénylaniline utilisée en version intramoléculaire de la réaction (chapitre 2).

Un point important pour faire lien avec les systèmes décrits dans la littérature est que des résultats similaires ont été obtenus avec le système $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4 / (\text{R,R})\text{-Ph-BPE}$. Sous pression de CO/H_2 , la RMN ^{31}P a révélé la seule présence du complexe **2**, et en présence de 5 eq. de pipéridine, sous CO/H_2 , le complexe **3** est également formé de façon quantitative.

Influence du contre-anion sur la réactivité du complexe cationique

Des résultats similaires ont également été obtenus en changeant le contre-anion BF_4^- du complexe **1** pour les contre-anions NTf_2^- et TsO^- . L'espèce monohydrure **3** a été formée de façon largement majoritaire dans chaque cas. Les complexes **1** et **2** ne sont plus présents en solution, puisque leurs doublets caractéristiques ne sont plus observés en RMN ^{31}P .

Même si les résultats obtenus au final en présence d'un excès d'amine sous CO/H_2 ont donné des résultats similaires à partir des complexes **1** et **2**, dérivés en COD et dicarbonyle respectivement, nous avons pu observer quelques différences de réactivité entre ces deux types de précurseurs en fonction du contre-ion lors de l'ajout de 5 eq. d'amine.

Les essais de RMN sous pression de 30 bar ont en effet été réalisés tous de la même façon :

- (i) Introduction dans le tube RMN de la solution du complexe étudié, ajout des 5 eq. d'amine/Rh et analyses RMN ^1H et ^{31}P sans pression de la solution de départ
- (ii) Pressurisation du tube sous 10 bar de CO , complété à 30 bars par ajout de 20 bar d' H_2 et analyses RMN

La différence de réactivité des précurseurs a pu être observée grâce à ce protocole.

Lors des analyses RMN préliminaires de la solution du complexe **1** auquel 5 eq./ Rh de pipéridine ont été ajoutés, aucun changement n'a été détecté en RMN ^{31}P par rapport au spectre ^{31}P de référence du complexe **1** lorsque les contre-anions sont BF_4^- et NTf_2^- . Dans ces conditions, et quelques minutes après la préparation du tube RMN, la pipéridine ne se coordonne pas au centre métallique.

Par contre, dans le cas du contre-anion TsO^- nous avons observé en RMN ^{31}P , la présence de signaux appartenant à une autre espèce **10**, et la disparition du complexe **1** dès la préparation du

tube RMN sans pression,. Après la mise sous pression de 30 bar CO/H₂, d'après les spectres RMN ³¹P, les signaux caractéristiques des deux complexes **3** et **8** sont présents en solutions, le monohydrure **3** étant largement majoritaire (Figure IV. 19, Schéma IV. 17).

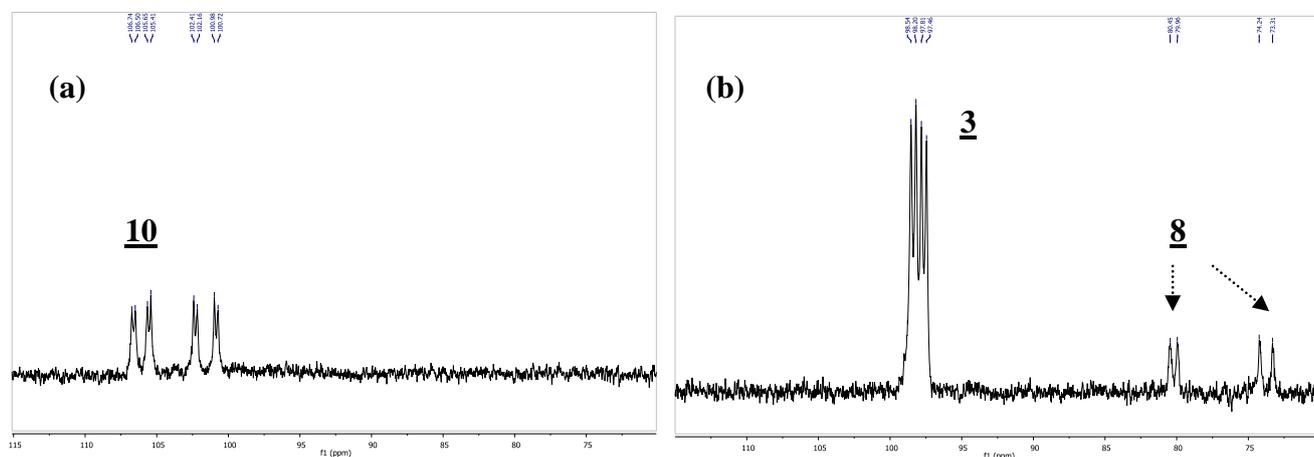
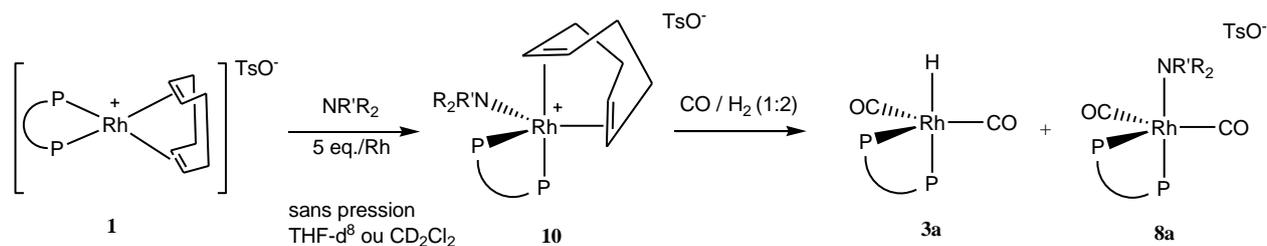


Figure IV. 19. Spectres RMN ³¹P (THF-d⁸, 25 °C) de la solution du complexe [Rh(COD)(Ph-BPE)]OTs en présence de 5 eq. de pipéridine (a) sans pression (b) sous 30 bar CO/H₂ (après 5 min)

Le complexe formé en présence de pipéridine sans pression est caractérisé en RMN ³¹P par deux doublets de doublets à $\delta = 106,1$ ppm ($^2J_{P-P} = 39$ Hz et $^1J_{Rh-P} = 177$ Hz) et $\delta = 101,5$ ppm ($^2J_{P-P} = 39$ Hz, $^1J_{Rh-P} = 235$ Hz) dans le THF-d⁸. Les mêmes observations ont été effectuées dans le CD₂Cl₂. Le précurseur **1** est toujours présent de façon majoritaire en solution, caractérisé par son doublet à 94,6 ppm. Les données sont cohérentes avec la formation d'une espèce dans laquelle les deux phosphores sont inéquivalents. Après la mise sous pression de CO/H₂, ces signaux ont disparu, mais les signaux caractéristiques du complexe **8** apparaissent à côté de ceux de **3**. L'ensemble de ces observations nous permettent de proposer que l'espèce formée est le complexe **10** représenté ci-dessus (Schéma IV. 17), dans le lequel une molécule d'amine vient se coordonner au rhodium dans le complexe **1**. La pression de CO permet de déplacer le ligand COD en le remplaçant par deux ligands carbonyles, ce qui formerait le complexe **8**. Nous n'avons pas approfondi les analyses sur cette espèce **10**, car ce n'était pas l'objectif de l'étude, puisque cette espèce a peu de chances d'être présente lors de la catalyse.



P-P = (R,R)-Ph-BPE
 $\text{NR}'\text{R}_2$ = pipéridine

Schéma IV. 17. Réactivité du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{OTs}$ en présence de pipéridine, sans et avec pression de CO/H_2 (THF-d^8 ou CD_2Cl_2 , 25°C)

Approche expérimentale du mécanisme de formation du complexe monohydrure

Des essais RMN sous pression ont été également menés avec des quantités d'amine sous-stœchiométriques par rapport au rhodium. Nous avons utilisé le CD_2Cl_2 pour nous affranchir du rôle de base du THF qui favorise la formation du complexe monohydrure **3**.

La solution du complexe **1** a d'abord été placée sous 30 bars CO/H_2 (1 :2) afin de former le complexe **2**. Puis le tube est dépressurisé, ouvert sous argon, et 0,25 eq. de pipéridine/Rh sont ajoutés avant de pressuriser le tube à 30 bar CO/H_2 (1 :2). Les additions suivantes de pipéridine pour atteindre ensuite 0,5 eq., 0,75 eq. et 1 eq./Rh de pipéridine ont été réalisés de la même façon (Figure IV. 20).

Etonnamment, les spectres RMN ^1H sous pression ont montré la présence des deux espèces **3** et **6**. L'espèce **6** est la première formée et disparaît progressivement au profit de l'espèce **3** lorsque la quantité d'amine augmente. Les spectres RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ confirment que lorsque 1 eq./Rh d'amine est atteint, la seule espèce détectable est le complexe **3**. Ces essais confirment la nécessaire présence d'une base pour former l'espèce monohydrure **3**.

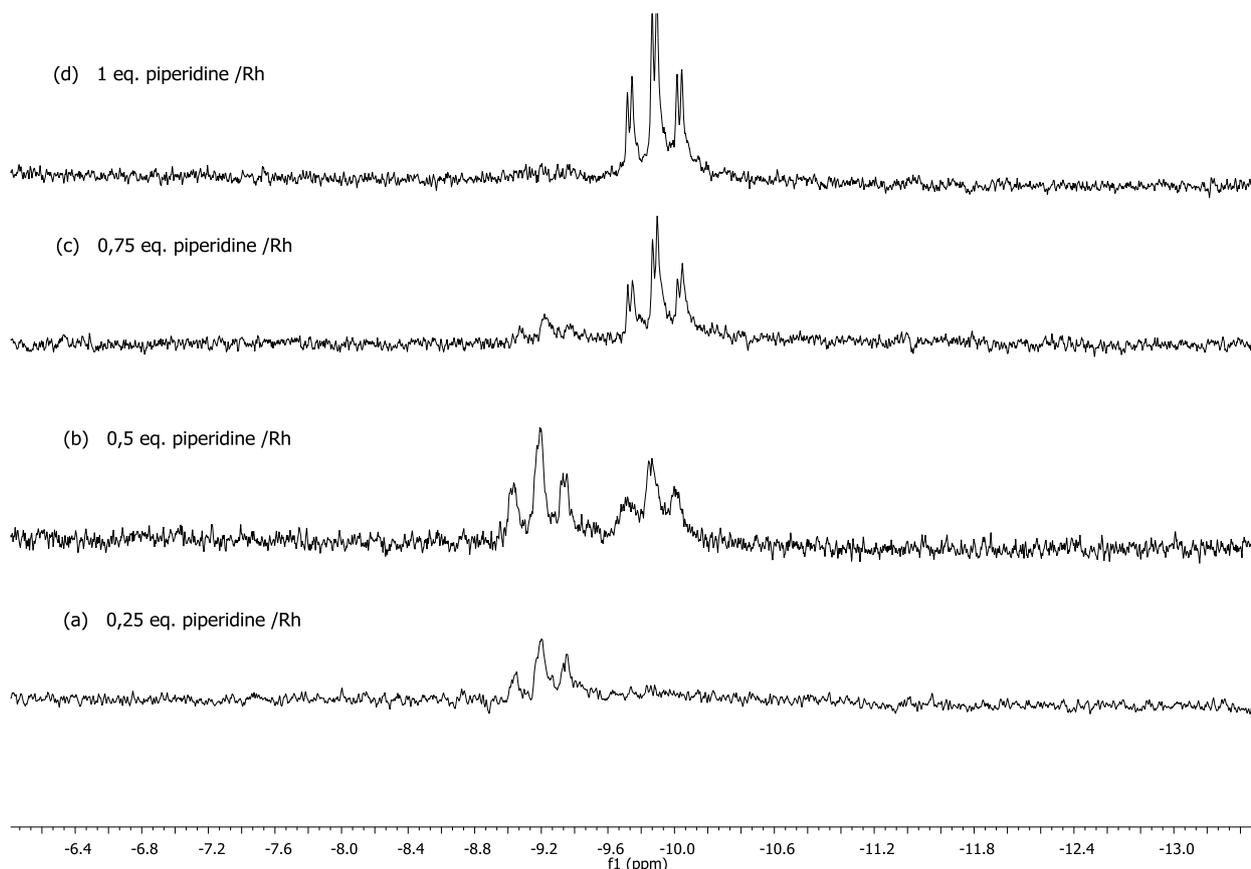


Figure IV. 20. Spectres RMN ^1H correspondant à une addition progressive de pipéridine de 0,25 eq. à 1 eq./Rh à la solution du complexe **2** sous 30 bar CO/H_2 (CD_2Cl_2 à 25°C)

III.2.2 - Calculs DFT

Des calculs DFT ont été menés afin d'élucider le mécanisme de cette réaction de formation de l'espèce monohydrure **3** à partir du complexe cationique **2**.

Le mécanisme « inner sphere », dans lequel l'amine est coordonnée au rhodium, et le mécanisme « out sphere » dans lequel l'amine réagit de façon externe avec un complexe rhodium-dihydrure **6** ont été envisagés. Le modèle simplifié a été utilisé, en partant du complexe **2'** avec le ligand (*R,R*)-Me-BPE, et NHMe_2 comme amine.

A partir de **2**, le mécanisme par voie interne requiert la substitution d'un CO par l'amine pour donner le complexe **7**, suivie de l'addition de H_2 , qui devrait donner l'addition oxydante pour former le complexe hexacoordiné $[\text{Rh}((R,R)\text{-Ph-BPE})(\text{CO})(\text{amine})\text{H}_2]^+$. Le couplage de l'amine avec un hydrure, pourrait mener à **3** et à l'ammonium. Ce mécanisme a été écarté, car à partir du complexe hexacoordiné $[\text{Rh}((R,R)\text{-Ph-BPE})(\text{CO})(\text{amine})\text{H}_2]^+$ (déterminé à $\Delta G = +19.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ par rapport à **2'**), la formation de l'ammonium n'a pas pu être déterminée. De plus, la substitution

CO/amine est endergonique (d'environ 10 kcal.mol⁻¹) et la présence de CO en large excès suggère que ce processus ne serait pas favorisé dans les conditions expérimentales.

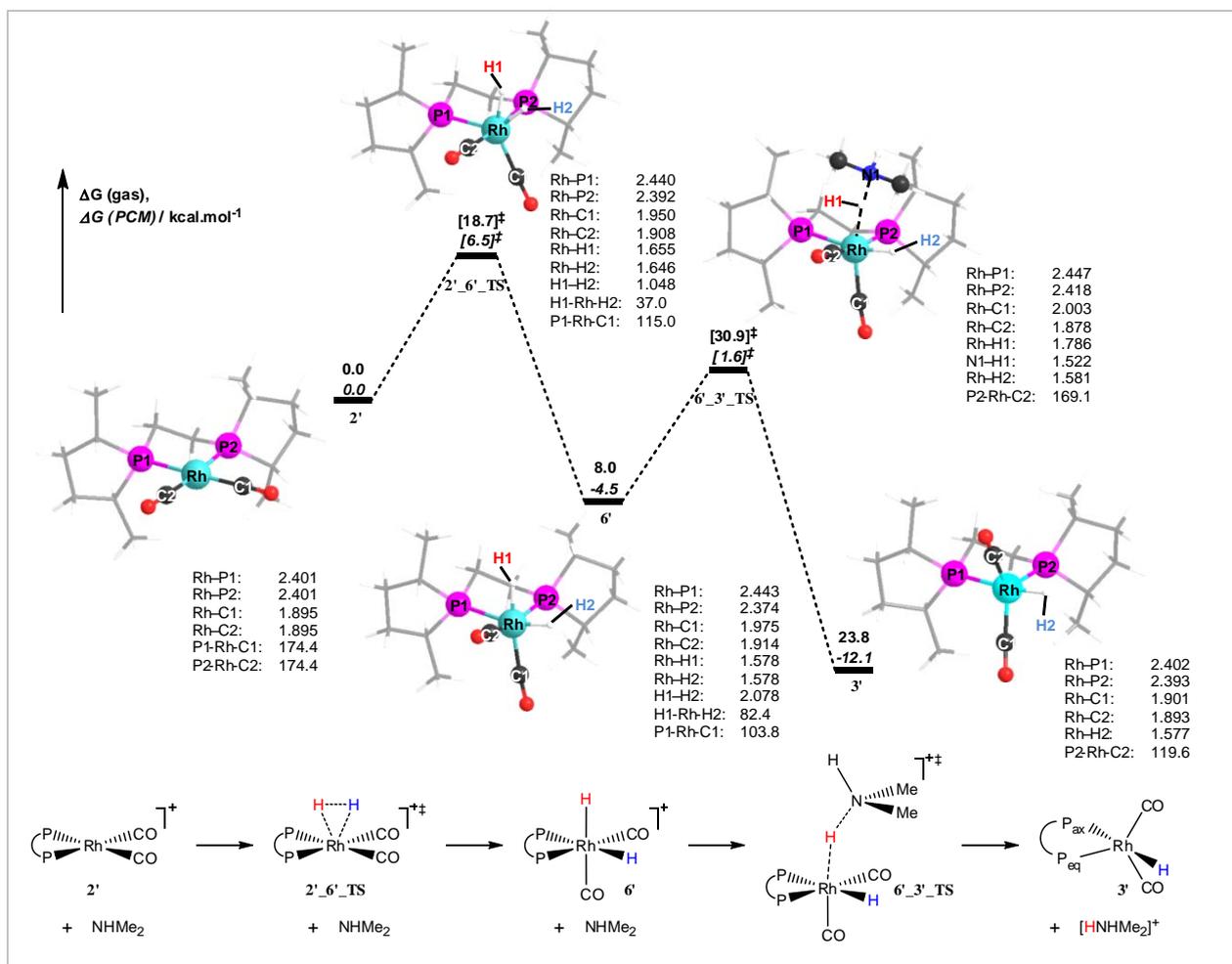


Figure IV. 21. Formation de **3'** à partir de **2'** via l'addition oxydante de H₂ et la déprotonation intermoléculaire par l'amine avec les distances appropriées en (Å) et angles (°). Profil dessiné pour les valeurs en phase solvant, dont les énergies libres en kcal.mol⁻¹ sont écrites en italique (énergies non italiques correspondant aux énergies libres en phase gaz).

Le mécanisme externe est représenté sur la Figure IV. 21. A partir de **2'**, l'addition oxydante de H₂ a été calculée avec un $\Delta G^\ddagger = +18.7$ kcal.mol⁻¹ pour donner **6'** à $\Delta G = +8.0$ kcal.mol⁻¹. L'approche externe de l'amine a révélé une attaque de H₁, *trans* à un CO, pour l'étape de déprotonation. L'état de transition **6'_3'_TS**, a été trouvé à $\Delta G^\ddagger = +22.9$ kcal.mol⁻¹ et donne **3'** et [NH₂Me₂]⁺ à $\Delta G = +23.8$ kcal.mol⁻¹ à partir de **2'** plus amine. Cette valeur élevée et positive de ΔG calculée en phase gaz est en contradiction avec la formation de **3** observée expérimentalement.

Les calculs ont donc été effectués en tenant compte de l'environnement solvant, à travers le modèle PCM avec le THF comme solvant (énergies données en italique dans la Figure IV. 21). Cela a

permis d'abaisser considérablement la barrière de l'addition oxydante de H₂ (de $\Delta G^\ddagger = +22.9$ à $+6.1$ kcal.mol⁻¹). Le ΔG global de la réaction est diminué de façon significative, passant de $+23.8$ kcal.mol⁻¹ à -12.1 kcal.mol⁻¹ lorsque le solvant THF est pris en compte, du fait de la stabilisation de l'ammonium formé. Cela est cohérent avec les effets de solvant observé expérimentalement : lorsque des solvants de plus basse polarité sont utilisés, un excès d'amine est nécessaire pour former le complexe **3**, et sans amine, **3** peut se former dans le THF. Les essais suggèrent le besoin d'un environnement polaire pour que la réaction s'effectue, et corroborent le passage d'une valeur calculée positive à négative de ΔG .

III.3. Passage du complexe neutre [RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)] au complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄

La protonation des complexes métal-hydrure décrite à travers plusieurs exemples de complexes des métaux de transition^{32,33}. Dans notre cas, le complexe **2** a été obtenu quantitativement à partir du complexe **3** par addition d'acides de Lewis ou de Brønsted, tels que AgBF₄, HBF₄.H₂O, ou l'APTS.

Un point intéressant de notre étude a été de vérifier si la présence de l'amine protonée pouvait induire une réaction réversible vers les espèces cationiques à partir de l'espèce neutre. L'addition de pipéridinium (R₂H₂N⁺TsO⁻) à une solution de **3** dans le THF n'a pas permis d'obtenir le complexe cationique **2** après une nuit à température ambiante.

Conclusion

Les études RMN sous pression mettent en évidence que les complexes cationiques [Rh(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ et [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ réagissent rapidement en présence d'amine (5 eq./Rh) sous pression de CO/H₂, pour former l'espèce monohydrure neutre [RhH(CO)₂(P-P)] **3**. Les calculs DFT ont permis de démontrer que le mécanisme de formation de cette espèce monohydrure passe par une étape d'addition oxydante de H₂ sur le complexe cationique, puis par la déprotonation du complexe par action externe de l'amine.

³² A. M. Trzeciak, Z. Olejnik, J. J. Ziolkowski, T. Lis, *Inorganica Chimica Acta*, **2003**, 350, 339-346

³³ M. Besora, A. Lledos, F. Maseras, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 957-966

IV. Comparaison des systèmes rhodium cationique / rhodium neutre en conditions catalytiques d'hydroaminométhylation

Des études RMN sous pression ont été menées afin de comparer les deux systèmes catalytiques impliquant le précurseur neutre, $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ / (R,R)-Ph-BPE, et le précurseur cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R})\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$. L'étude a été réalisée dans des conditions proches de celles de la catalyse, c'est-à-dire en effectuant la réaction au sein du tube RMN de 10mm, sous 30 bar de CO/H_2 (1 : 2) dans le THF-d^8 , en présence des substrats, le styrène (100 eq./Rh) et la pipéridine (100 eq./Rh).

IV.1. Espèces formées à partir du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / (R,R)-Ph-BPE

Nous avons étudié les complexes formés en début de réaction à partir du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ / (R,R)-Ph-BPE. Un essai a été réalisé dans les conditions d'hydroaminométhylation à partir du complexe $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ et 1,1 eq./Rh du ligand (R,R)-Ph-BPE, et en ajoutant les substrats (pipéridine, styrène, 100 eq./Rh).

Le tube RMN de 10 mm est préparé sous atmosphère d'argon, puis fermé. La solution sans pression est analysée rapidement par RMN ^1H et ^{31}P , puis le tube est mis sous pression de 30 bar CO/H_2 (1 : 2) et la solution analysée après 15 min.

L'analyse RMN ^{31}P préliminaire de la solution sans pression a révélé sur les spectres ^{31}P que l'espèce majoritaire est le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]$ **11**, caractérisé par un doublet à 105,7 ppm ($^1J_{\text{Rh-P}} = 201$ Hz) accompagnée du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{NHC}_5\text{H}_{10})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]^+$ **8a**. En effet, nous avons noté la présence des signaux caractéristiques déjà observés précédemment et attribués au complexe **8a** sans pression de CO.

L'analyse RMN ^{31}P de la solution sous 30 bar de CO/H_2 (1 : 2) révèle la présence du doublet de doublets du monohydrure **3**, et des deux doublets de doublets clairement résolus à 73,8 ppm et 80,2 ppm de l'espèce cationique **8a**. Le doublet du complexe **11** est encore présent mais disparaît après quelques minutes en faveur du complexe **3**. Les signaux du complexe monocarbonyl plan carré **7** n'ont pas été observés, mais ceux d'autres espèces, liées certainement à la réactivité avec le styrène présent en solution ont été observées. (Figure IV. 22)

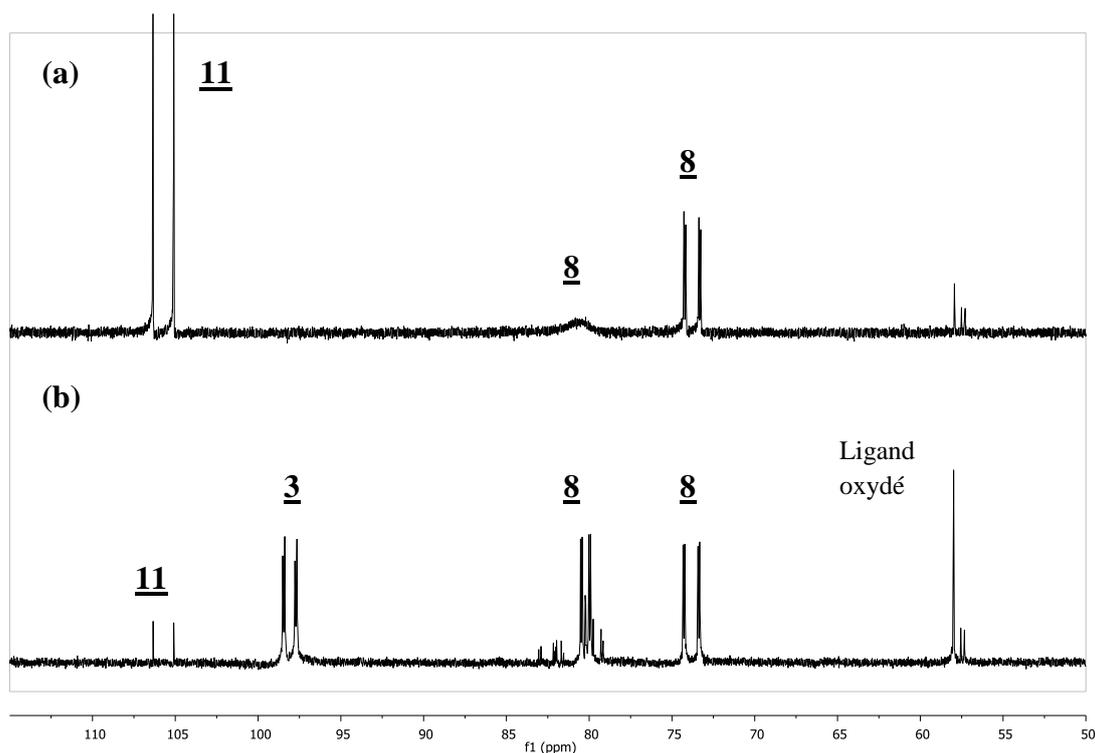


Figure IV. 22. Spectre RMN ^{31}P de la solution du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/(R,R)\text{-Ph-BPE}$ en présence de styrène (100 eq.) et de pipéridine (100 eq.) dans le THF- d^8 à 25 °C (a) sans pression, atmosphère d'argon (b) sous 30 bar CO/H_2 (1:2)

Un essai RMN sous pression similaire a été mené sans styrène, et seulement sous pression de CO, pour confirmer les signaux attribués au complexe **8a** formé *in situ*. L'essai est similaire à celui décrit pour le complexe **2** dans le § II.3 (Figure IV. 16). Sans pression, on observe le doublet caractéristique du complexe **11**, et les signaux caractéristiques de **8** sans pression, qui évoluent vers les deux doublets de doublets bien résolus sous 10 bar de CO (Figure IV. 23).

Le complexe cationique **8** peut donc également se former à partir du précurseur du rhodium neutre $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$. L'acétylacétonate joue ici le rôle de contre-anion. La formation d'espèces cationiques du rhodium *in situ* avec des ligands diphosphines et acac^- comme contre-ion a déjà été décrite^{34,35}. Les tentatives pour isoler le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{NHC}_5\text{H}_{10})((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{acac}$ ont échoué, puisque l'espèce pentacoordonnée est seulement stable sous atmosphère, voire sous pression de CO. En outre, les espèces formées avec acac^- semblent moins stables qu'avec BF_4^- comme contre-ion.

³⁴ a) C.J. Scheuermann, C. Jaekel, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2708-2714. B) C. Jäkel, R. Paciello, dans *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Challenges, Approaches, and Solutions*, 2nd Ed. (Eds : H-U. Blaser, H-J. Federsel), Wiley-VCH, **2010**, pp 187-205

³⁵ M. Rosales, A. Gonzalez, Y. Guerrero, I. Pacheco, R. A. Sanchez-Delgado, *J. Mol. Cat. A : Chemical*, **2007**, 270, 241-249

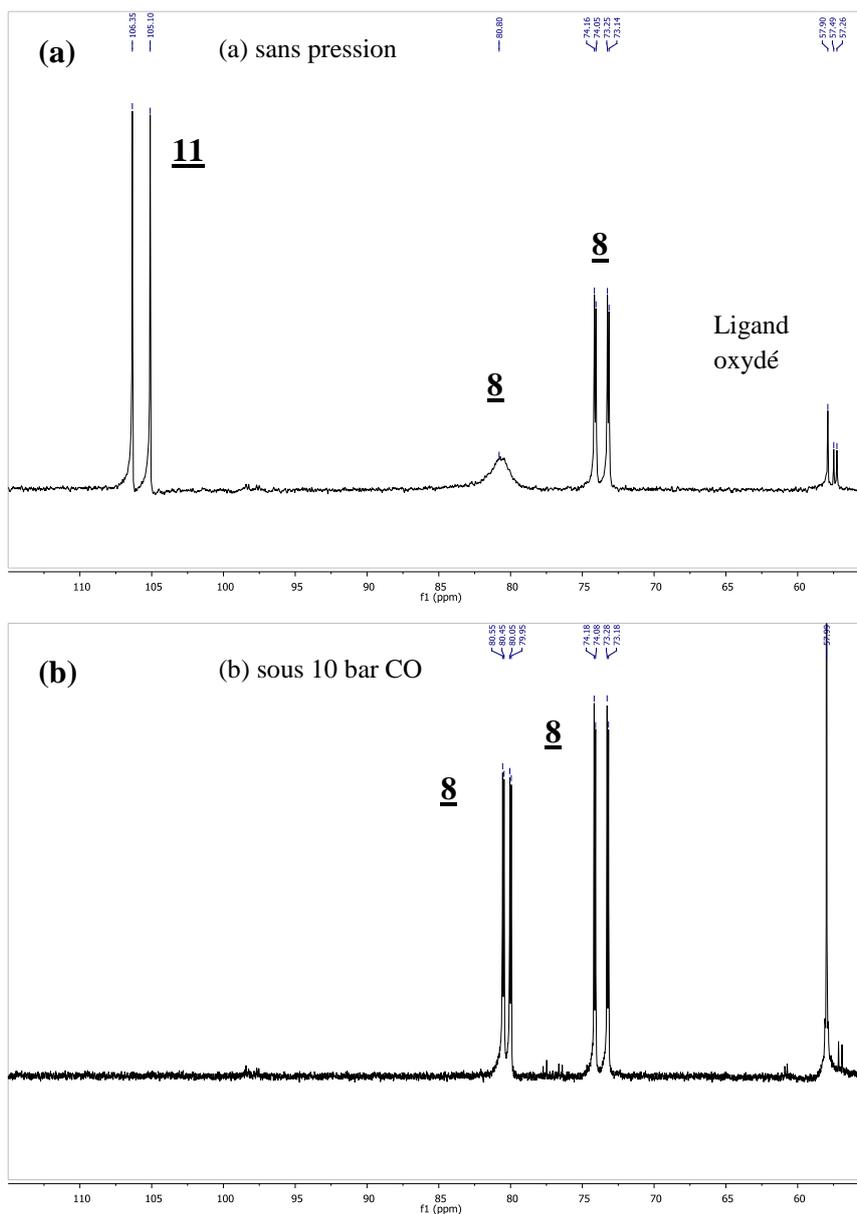


Figure IV. 23. Spectre RMN ^{31}P du complexe **8** formé à partir d'une solution de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]/(R,R)\text{-Ph-BPE}$ en présence de 100 eq./Rh de pipéridine (a) sans pression (b) sous 10 bar de CO (THF-d^8 , 25 °C)

IV.2. Espèces formées à partir du complexe cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$

De façon similaire, nous avons étudié les complexes formés en début de réaction à partir du complexe cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **2**, dans les conditions d'hydroaminométhylation, en ajoutant les substrats (pipéridine, styrène, 100 eq./Rh). Le protocole d'analyse sans et sous pression est le même que décrit précédemment.

L'analyse RMN ^{31}P (Figure IV. 24a) révèle que immédiatement après la préparation du tube et l'analyse sous argon de la solution, on remarque que le complexe **2**, n'est plus présent et qu'il a

immédiatement réagit avec l'amine présente en large excès pour former les complexes **7** et **8a**. Le pic à environ 60 ppm correspond au ligand diphosphine oxydé.

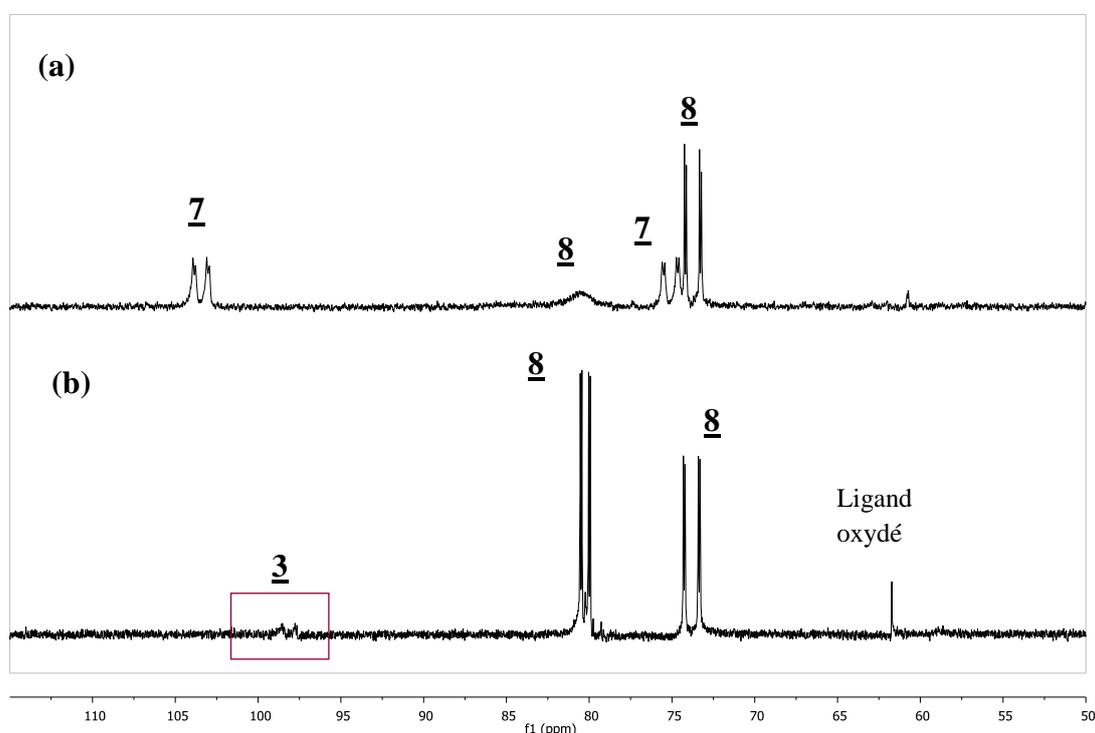


Figure IV. 24. Spectre RMN ^{31}P de la solution du complexe **2** en présence de styrène (100 eq.) et de pipéridine (100 eq.) dans le THF- d^8 à 25 °C (a) sans pression, atmosphère d'argon (b) sous 30 bar CO/H_2 (1:2)

Sous 30 bar de CO/H_2 (1 : 2), les signaux du complexe **7** disparaissent au profit du complexe **8a**, dont on observe les doublets de doublets caractéristiques à 73,8 ppm et 80,2 ppm. Le doublet de doublet du complexe monohydrure **3** apparaît à 98 ppm (Figure IV. 24b), dont la présence est confirmée par la présence du triplet de doublets à -9,78 ppm en RMN ^1H . Les spectres RMN ^{31}P obtenus sont proches de ceux décrits précédemment dans l'étude de la réactivité de **2** en présence d'amine et sous CO (Figure IV. 16). La différence est qu'en présence d' H_2 , on observe la formation du complexe monohydrure **3**.

La concentration en amine présente dans le milieu réactionnel joue un rôle crucial, puisqu'en présence de 5 eq. de pipéridine, le complexe **3** avait été formé de façon quantitative à partir du complexe **2** $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$, et le complexe **8** n'avait pas été observé (§ III.2.1). En présence de 100 eq. d'amine, l'espèce majoritairement formée après 15 minutes est le complexe **8** alors que le complexe monohydrure **3** n'est formé qu'en faible quantité. Nous pouvons supposer que lors des essais catalytiques, mettant de 500 à 1000 eq./ Rh de pipéridine, les proportions des divers complexes sont analogues.

Nous avons effectué le même essai avec le complexe **1**, et des résultats similaires ont été obtenus. Les deux complexes, **8** en large majorité, et **3** en faible quantité, sont formés sous 30 bar de CO/H_2 .

Là encore l'importance de la quantité d'amine présente dans le milieu est mise en évidence, puisque nous avons décrit qu'avec le contre-ion BF_4^- , avec 5 eq./Rh d'amine, nous n'observons pas de coordination de la pipéridine.

Activité du complexe cationique pour l'hydroformylation

Ce paragraphe, un peu à part dans le raisonnement, apporte une suite logique à notre étude en catalyse et est lié à la réactivité du complexe **2**. Nous avons vu au chapitre 3 que le complexe cationique seul permet de réaliser la réaction d'hydroformylation (§ IV.1.1). Nous avons souhaité approfondir quelque peu l'étude et réaliser l'hydroformylation du styrène avec le complexe **2** dans le THF-d^8 , afin d'étudier la différence entre les espèces formées en présence ou non d'amine. Les essais sont analogues à ceux présentés en catalyse (chapitre 3), mais réalisés dans le THF-d^8 et dans des conditions de concentration (quantités de substrats et volume de solvant) différentes.

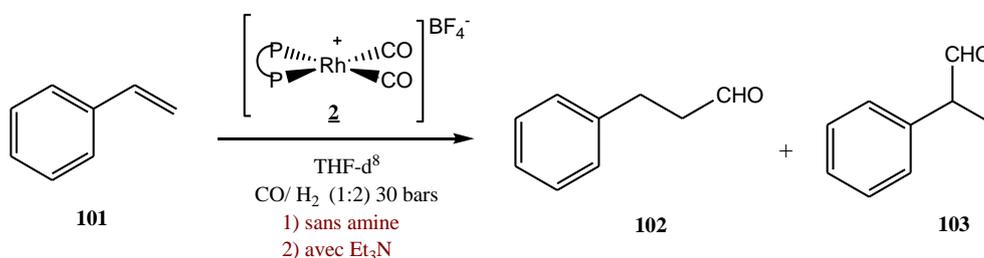


Schéma IV. 18. Hydroformylation du styrène avec le complexe **2**

Lorsque la réaction est effectuée dans le THF-d^8 , l'analyse de la solution après la réaction montre la seule présence du complexe de départ **2**. Aucune trace du complexe monohydrure **3** n'est détectée tant en RMN ^{31}P qu'en RMN ^1H . Lors de l'analyse de l'essai en présence de triéthylamine, la RMN ^{31}P et ^1H permet de montrer que le complexe **3** est présent en solution, ainsi que d'autres espèces non identifiées, alors que le complexe **2** n'est pas présent.

Nous retrouvons les mêmes résultats que ceux décrits dans le chapitre 3. En présence d'amine le ratio iso : n est plus élevé, de 93:7 au lieu de 87:13 sans amine. La réaction a été effectuée à 40 °C et nous pouvons remarquer l'influence de la température. A 40°C les ratios iso : n sont en effet plus élevés qu'à 90°C (Figure III.2), confirmant que la formation de l'aldéhyde ramifié est favorisée lorsque la température augmente.

Tableau IV. 4. Hydroformylation du styrène avec le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Ph-BPE})]\text{BF}_4$

Conditions	durée	résultat	espèces observées en RMN ^1H et ^{31}P (*)
Pas d'amine	8h	Conversion styrène : 100% Ratio iso : n = 87 :13	$[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{Ph-BPE})]\text{BF}_4$ (2) seulement
Et_3N (200 eq./Rh)	2h30	Conversion styrène : 82 % Ratio iso : n = 93 :7	Pas de complexe 2 $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{Ph-BPE})]$ et autres espèces

Conditions: $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{R,R-Ph-BPE})]\text{BF}_4$, styrène (200 eq./Rh), 6mL, THF- d^8 , 90°C pendant 20 minutes puis 40°C (*) sans pression

Au cours de nos études sur le complexe **3**, nous avons pu remarquer que celui-ci est assez stable pour être observé en solution sans pression et après quelques heures. S'il s'était formé au cours de la réaction, nous aurions dû l'observer lors de l'analyse, sauf si la quantité est trop faible pour permettre de le distinguer du bruit de fond des spectres. La réaction étant réalisée dans le THF- d^8 , nous pouvons nous attendre à ce qu'une petite quantité de monohydrure neutre soit formée, sauf si lors de la préparation de la solution, l'alcène vient immédiatement se coordonner au centre métallique. Ce dernier est en effet très réactif avec tout ligand nucléophile, comme nous l'avons décrit précédemment.

En présence de triéthylamine dans le milieu, le mécanisme est vraisemblablement celui classiquement décrit via l'espèce $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ formée *in situ*. En revanche, à partir du complexe cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{BF}_4$, le mécanisme de l'hydroformylation doit être différent du mécanisme dissociatif (décrit dans le chapitre 2) via l'espèce monohydrure **3** (Schéma II.3). Rosales *et al.* ont proposé un cycle catalytique³⁶ à partir de l'espèce dihydrure $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$, générée à partir du complexe de départ $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$. Le complexe $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$ permettrait de générer l'espèce active insaturée $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]^+$ par dissociation d'un ligand CO, permettant la coordination de l'alcène. L'aldéhyde est ensuite produit par enchaînement des étapes classiques, formation de l'espèce alkyl-rhodium, insertion de CO, puis élimination réductrice, permettant de régénérer l'espèce $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$.

Ce mécanisme pourrait être cohérent avec nos observations, puisque le complexe dihydrure $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2(\text{Ph-BPE})]\text{BF}_4$ **6** n'est stable que sous pression. Si le mécanisme passe par cette espèce **6**, l'espèce attendue lorsqu'il n'y a plus de pression est l'espèce **2**. L'analyse de la solution finale s'est faite par canulation de la solution vers le tube RMN sous atmosphère de CO/H₂, mais sans pression. L'étude du mécanisme de l'hydroformylation à partir du complexe cationique n'était pas l'objectif de notre étude, mais il serait intéressant d'approfondir ce résultat par une étude RMN sous pression des espèces formées au cours de la réaction³⁷.

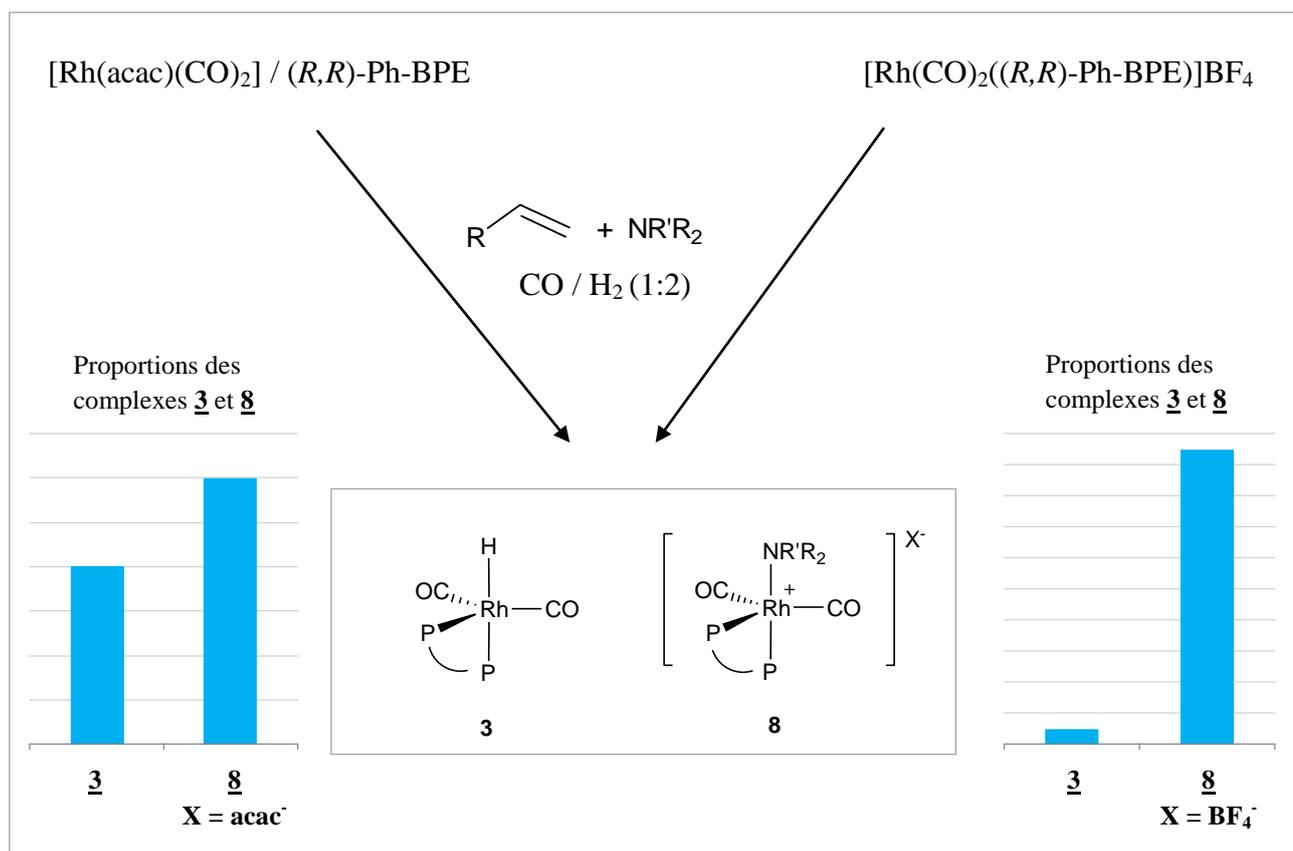
³⁶ M. Rosales, J.A. Duran, A. Gonzalez, I. Pacheco, R. A. Sanchez-Delgado, *J. Mol. Cat. A : Chemical*, **2007**, 270, 250-256.

³⁷ par exemple à partir du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{dppe})]^+$ (dppe = diphénylphosphinoéthane).

IV.3. Points communs des systèmes rhodium cationique / rhodium neutre

L'ensemble des observations faites par RMN sous pression nous permettent de constater qu'à partir des deux types de complexes, cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et neutre $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / (R,R)\text{-Ph-BPE}$, deux espèces communes sont formées dès le début de la réaction, à partir de la mise sous pression sous 30 bar de CO/H_2 à 25 °C : le complexe monohydrure **3** et le complexe pentacoordonné **8**.

Quel que soit le précurseur, nous avons donc les deux types de complexes dans le milieu réactionnel : cationiques et neutres. Cependant ces deux espèces ne sont pas formées dans les mêmes proportions (Figure IV. 25), comme nous pouvons l'observer sur les spectres RMN ^{31}P (Figure IV. 24, Figure IV. 22) décrits précédemment. A partir du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / (R,R)\text{-Ph-BPE}$, l'hydrure neutre **3** est formé en beaucoup plus grande quantité qu'à partir du cationique **2**.



Du fait du large excès d'amine, le complexe **8** est formé de façon compétitive avec le complexe **3**. Comme le complexe **8** est une espèce à 18 e⁻, pour intervenir dans la catalyse ou évoluer vers une autre espèce, il faut donc qu'un des ligands se décoordonne pour former une espèce à 16 e⁻. Cette espèce peut également se révéler être une espèce inactive si elle demeure inchangée dans le milieu.

Une étude cinétique a été réalisée pendant 12h à 40°C pour les deux systèmes avec une alternance d'analyses RMN ¹H et ³¹P{¹H}. Nous n'avons pas réalisé la réaction à 90°C pour des raisons de limitations de l'appareil à 80°C, et surtout par sécurité, puisque l'analyse sous pression s'effectuait de nuit. Le choix d'une température de 40°C nous a semblé judicieux pour avoir une chance d'intercepter les espèces formées sous pression.

Il est difficile de comparer l'activité catalytique observée dans les essais RMN sous pression avec les résultats des essais catalytiques menés en autoclave, car dans le cas des études RMN sous pression, le tube n'était pas agité, et les transferts de gaz dans la solution ne sont pas favorisés.

Plusieurs espèces ont pu être détectées par RMN ³¹P sous pression. Souvent, l'analyse RMN ¹H ne permet pas d'observer avec précision les espèces formées dans la zone hydrure, du fait de la forte concentration en réactifs, pipéridine et styrène, et de produits formés. En revanche, l'analyse RMN ³¹P s'est révélée riche en informations.

Etude au départ du complexe [Rh(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)]BF₄

Après 12 heures à 40°C, la température est redescendue à 25°C et les spectres RMN ¹H et ³¹P enregistrés. Le spectre RMN ¹H (Figure IV. 26) a révélé la présence largement majoritaire du styrène, caractérisé par les deux doublets à 5,74 ppm (³J_{H-H} = 17,6 Hz) et à 5,18 ppm (³J_{H-H} = 10,8 Hz) et le doublet de doublets à 6,70 ppm des protons de la double liaison éthylénique. Le pic caractéristique de l'énamine (E) **105** est détecté à 6,10 ppm, donc l'aldéhyde ramifié a été formé et a réagi avec la pipéridine. Le pic de l'énamine (Z) est peut-être présent, mais il est dissimulé par le doublet intense du styrène. Les pics des aldéhydes doublet à 9,65 ppm du 2-phénylpropionaldéhyde **103** et le triplet à 9,76 ppm du 3-phénylpropionaldéhyde **102**.

Le spectre RMN ³¹P (Figure IV. 27) révèle la présence du doublet de doublet à 98 ppm du complexe **3**. Un des deux doublets de doublet à 73,7 ppm du complexe **8** peut être observé, l'autre étant partiellement masqué par l'ensemble des signaux présents dans la zone 78-82 ppm.

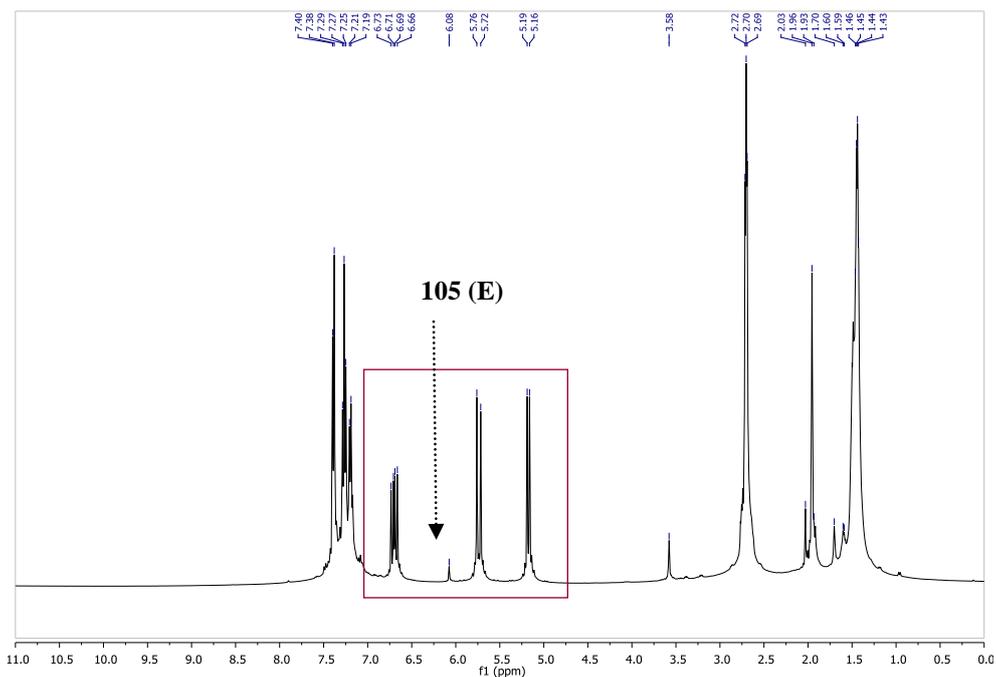


Figure IV. 26. Spectre RMN ^1H après 12 heures à 40°C , solution du complexe **2** en conditions d'HAM (400 MHz, THF- d_8 , spectre enregistré à 25°C)

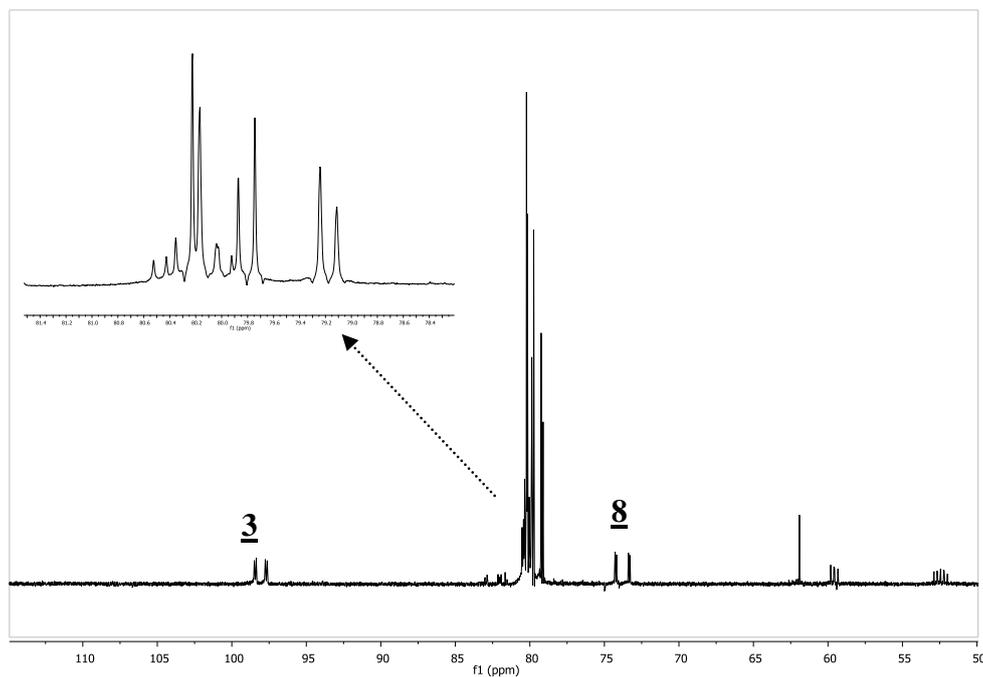


Figure IV. 27. Spectre RMN ^{31}P après 12 heures à 40°C , solution du complexe **2** en conditions d'HAM (THF- d_8 , spectre enregistré à 25°C)

Etude au départ du système [Rh(acac)(CO)₂] / (R,R)-Ph-BPE

Dans ce cas également, après 12 heures à 40°C, la température est redescendue à 25°C et les spectres RMN ¹H et ³¹P enregistrés. Le spectre RMN ¹H (Figure IV. 28) révèle la présence des pics caractéristiques des énamines (Z) et (E) **105** à 5,8 et 6,10 ppm dans un rapport 30 :70, et une trace du doublet de l'aldéhyde ramifié à 9,62 ppm du 2-phényl-propionaldéhyde **103**. Le styrène est totalement converti car les signaux qui le caractérisent ne sont plus observés. Le doublet à 5,89 ppm, que nous avons mentionné chapitre 3 et qui pourrait correspondre à l'espèce hémiaminal **143** est également observée. Le spectre RMN ³¹P révèle la présence unique du doublet de doublet du complexe monohydrure **3**, confirmée par l'observation du triplet de doublets correspondant à -9,75 ppm en RMN ¹H (Figure IV. 29 a et b). Le singulet à 60 ppm en RMN ³¹P correspond au ligand diphosphine oxydé.

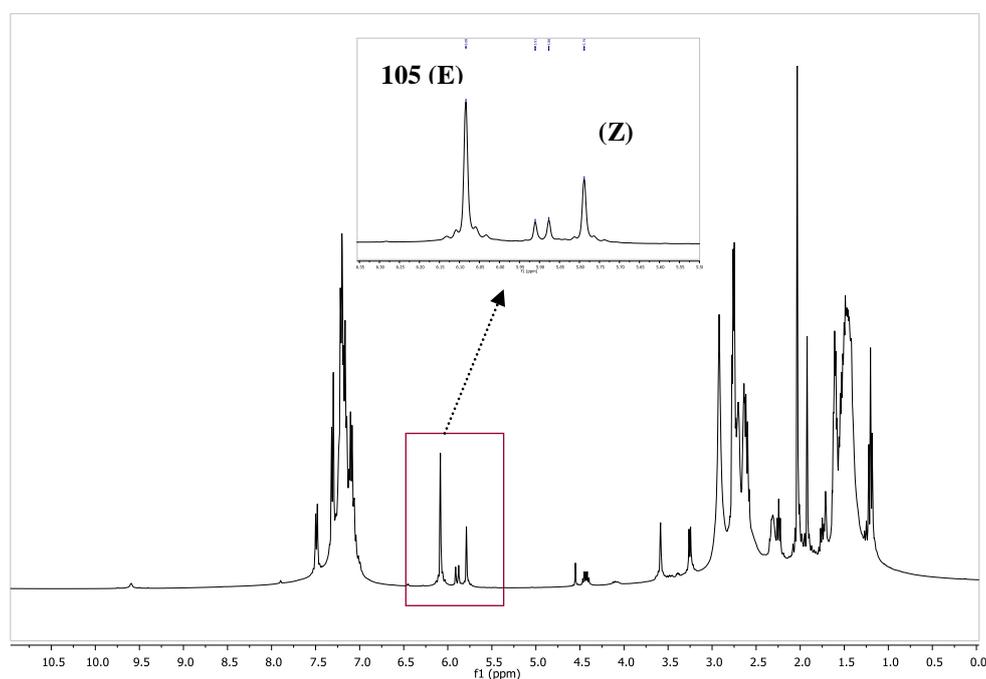


Figure IV. 28. Spectre RMN ¹H après 12 heures à 40°C, sans la zone hydrure, de la solution du système [Rh(acac)(CO)₂] / Ph-BPE en conditions d'HAM (400 MHz, THF-d⁸, spectre enregistré à 25 °C)

Au cours du suivi cinétique, nous avons pu observer en RMN ³¹P la formation et disparition de plusieurs espèces pour le moment encore mal identifiées. Une sélection de spectres enregistrés à 40 °C au cours de la réaction est donnée Figure IV. 30. L'hydrure neutre **3** apparaît et disparaît alternativement au cours de la réaction. L'espèce réagit et est régénérée au fur et à mesure de la réaction, pour être la seule espèce observée en fin de réaction (Figure IV. 29a). Le complexe **8** disparaît progressivement au cours de la réaction. Les signaux observés dans la zone 78-82 ppm sur les spectres enregistrés au bout de 45 et 135 minutes (Figure IV. 30 a et b) sont analogues à ceux observés à partir du système cationique (Figure IV. 27).

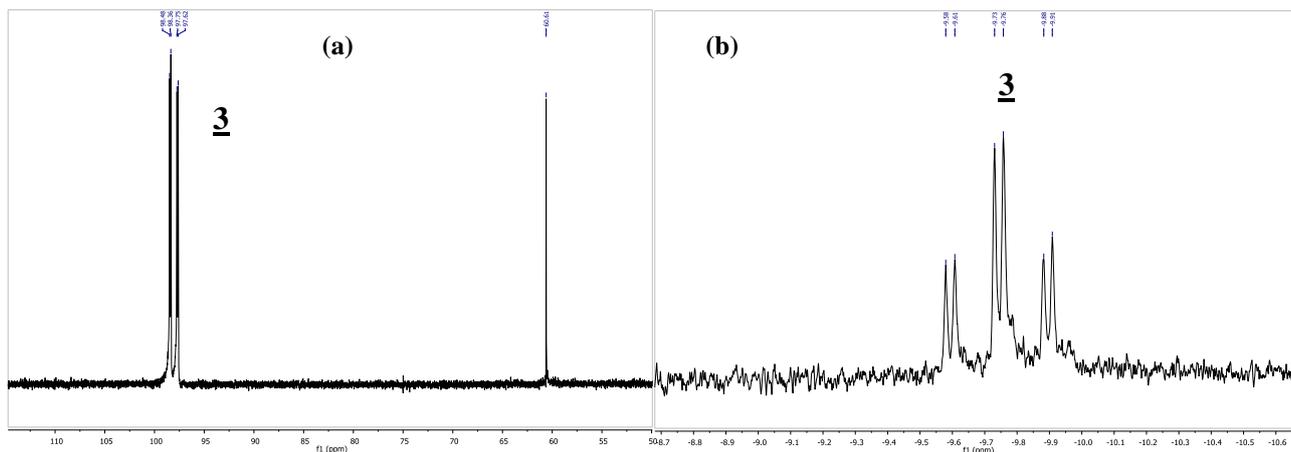


Figure IV. 29. Après 12 heures à 40°C, solution du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / \text{Ph-BPE}$ en conditions d'HAM
 (a) spectre RMN ^{31}P (b) zone hydrure du spectre RMN ^1H (THF-d^8 , spectre enregistré à 25 °C)

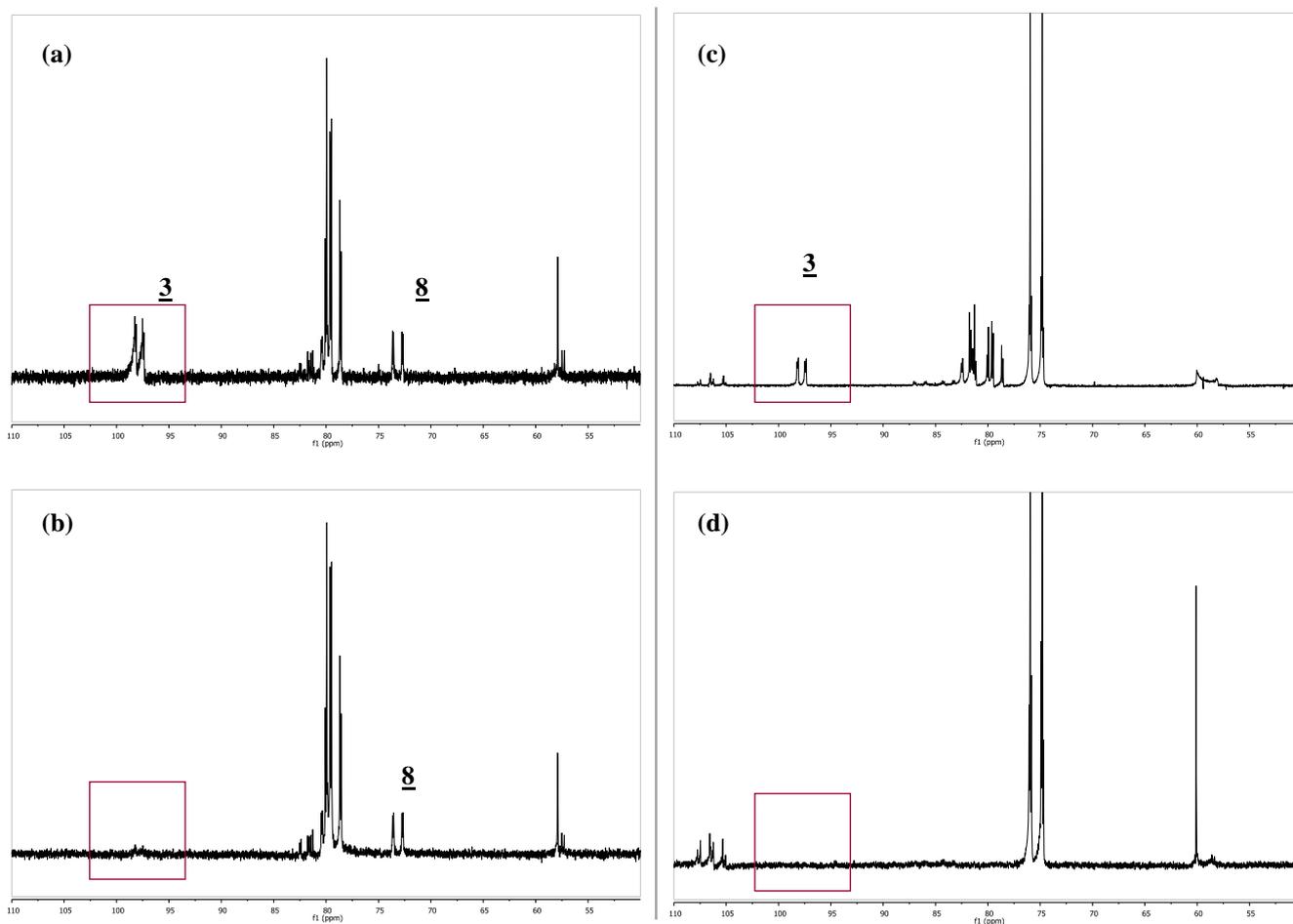


Figure IV. 30. Exemples de spectres RMN ^{31}P enregistrés au cours du suivi cinétique de la réaction à partir du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / \text{Ph-BPE}$ en conditions d'HAM au bout de (a) 15 min (b) 45 min (c) 135 min (d) 240 min. (30 bar CO/H_2 (1 : 2), 40 °C, THF-d^8)

Quel que soit le système initial, la température n'est pas assez élevée pour que l'hydrogénation de l'énamine se produise. Par contre nous pouvons constater une nette différence d'activité dans l'hydroformylation entre les deux systèmes, puisque dans un cas, le styrène est à peine consommé alors que dans l'autre, il est totalement converti.

Le deuxième point que nous pouvons souligner est que dans le cas du système cationique, nous observons le complexe **8** en solution, même si a priori il est présent en moins grande proportion qu'au départ de la réaction. Au contraire, dans le cas du système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / \text{Ph-BPE}$, l'espèce a disparu puisque ses signaux caractéristiques ne sont plus observés en RMN ^{31}P (Figure IV. 29a). Le complexe **8** est donc peut être à l'origine d'un ralentissement de l'activité catalytique au départ de la réaction, induisant une période d'induction pour former les espèces actives. La disparition ou la stabilité en solution du complexe **8** peuvent être liées au contre-anion. En effet, d'après nos études précédentes concernant la réactivité de **2** en présence d'amine, le complexe **8** avec BF_4^- en contre-ion est suffisamment stable pour qu'il puisse être observé par infra-rouge dans le mélange des deux espèces **7** et **8**. Par contre ce n'est pas le cas lorsque acac^- est en contre-anion. Il serait intéressant d'étudier le comportement du complexe **8** sous pression de H_2/CO et de H_2 (en présence ou non des substrats), afin de voir si sous l'effet de la température, le complexe peut évoluer pour générer au final l'espèce **3**.

Conclusion - Espèces actives impliquées dans le mécanisme

La différence d'activité entre les systèmes cationique et neutre est peut-être liée à leur faculté à générer cette espèce monohydrure $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$. A ce stade de l'étude, nous ne pouvons pas affirmer qu'il n'y a pas d'espèces cationiques impliquées dans la réaction, puisqu'il est connu que les espèces observées lors des études des mécanismes sont souvent les espèces dormantes. Cependant, il nous semble évident que le complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ constitue l'espèce clef.

Pour réfléchir au mécanisme de la réaction, y compris pour l'étape d'hydrogénation, il est nécessaire de tenir compte de la présence du CO dans notre réaction. Le ligand CO joue un rôle crucial dans la formation des espèces actives qui sont différentes de celles classiquement décrites dans les études mécanistiques de l'hydrogénation, qui sont souvent des espèces solvatées.

Le système $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2] / \text{diphosphine}$ permet de générer le complexe monohydrure $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$, connu comme étant l'espèce clef permettant de réaliser le cycle de l'hydroformylation. D'après nos études catalytiques, il permet vraisemblablement de réaliser la réaction d'hydrogénation sous CO/H_2 .

Cela est conforté par l'étude de Jaekel *et al.*, qui ont décrit l'utilisation du complexe $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{Chiraphos})]$ dans l'hydrogénation des énonés³⁸. Dans leur réaction, le complexe est

³⁸ C.J. Scheuermann, C. Jaekel, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2708-2714

préformé en conditions d'hydroformylation (80 bar CO/H₂, 2h, 60 °C), avant l'introduction de l'énone et son hydrogénation sous 80 bar d'H₂. Un point intéressant est qu'avec la préformation en condition d'hydroformylation du complexe, le système [Rh(COD)₂]BF₄ / Chiraphos n'a pas permis d'hydrogéner l'énone, alors que le système [Rh(acac)(CO)₂] / Chiraphos fonctionne.

Ces résultats présentent une similitude avec nos résultats expérimentaux obtenus dans l'hydroaminométhylation du styrène, montrant qu'à partir d'un complexe cationique, les activités d'hydroformylation et d'hydrogénation sont plus faibles que dans le cas de l'utilisation du précurseur neutre [Rh(acac)(CO)₂]. La différence entre cette étude et notre cas est la présence d'amine dans le milieu, et nous venons de montrer que cela permet de générer l'espèce commune [RhH(CO)₂(P-P)].

Il reste cependant du travail à accomplir pour identifier les espèces intermédiaires que nous avons pu détecter à 40°C au cours de ces études cinétiques sous pression. Des travaux sont encore en cours d'investigation afin de pouvoir attribuer les signaux observés en RMN ³¹P. Nous nous sommes pour cela attachés à tester la réactivité du complexe neutre **3** en présence de styrène, pour essayer d'observer sa coordination, puis ensuite former sous CO l'espèce acyl-rhodium correspondante. Nous avons également procédé à un essai d'amination réductrice du 2-phénylpropionaldéhyde avec la pipéridine pour pouvoir identifier les espèces propres à cette étape. Les spectres sont complexes, et nous ne progressons que petit à petit dans l'attribution des espèces, du fait qu'il est nécessaire de réaliser des analyses complémentaires en RMN sous pression bidimensionnelle, que nous n'avons pas pu faire en tube RMN de 10 mm. L'ensemble des informations recueillies devrait nous permettre à terme d'approfondir la connaissance des espèces impliquées dans le mécanisme de la réaction.

Résumé des principaux points du chapitre

- La réactivité des complexes cationiques $[\text{Rh}(\text{COD})((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ a été explorée en présence de CO, d' H_2 et d'amine.

Le complexe cationique réagit facilement avec CO ou une amine pour former les espèces pentacoordonnées $[\text{Rh}(\text{CO})_3((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et $[\text{Rh}(\text{HNR}_2)(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$, de géométrie bipyramide à base trigonale, stables sous pression de CO.

Sous pression de H_2 , le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ réagit pour former le complexe dihydruure cationique $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$ et l'espèce dimère $[\text{Rh}_2(\mu\text{-H})(\mu\text{-CO})(\text{H})_2(\text{CO})_2((R,R)\text{-Ph-BPE})_2]\text{BF}_4$.

- La présence d'amine dans le milieu réactionnel joue un rôle crucial et permet sous pression de CO/ H_2 de former l'espèce monohydruure neutre $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$ à partir des complexes cationiques. Le mécanisme de cette réaction a été déterminé grâce aux calculs DFT.
- Dans des conditions proches de celles de la catalyse, la comparaison des deux systèmes cationique et neutre a permis de montrer que deux espèces communes sont formées le complexe monohydruure $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$, et l'espèce pentacoordonnée $[\text{Rh}(\text{NHR}_2)(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{BF}_4$ mais dans des proportions différentes.
- La différence d'activité entre les systèmes cationique et neutre observée en catalyse est peut-être liée à leur faculté à générer cette espèce monohydruure $[\text{RhH}(\text{CO})_2(\text{P-P})]$, qui apparait comme l'espèce clef de la réaction.



Conclusion générale et perspectives

L'hydroaminométhylation est une réaction complexe impliquant de nombreux produits intermédiaires. De plus, les conditions de réaction sont différentes de celles connues et requises pour le bon déroulement de chacune des étapes catalytiques d'hydroformylation et d'hydrogénation qui composent cette réaction tandem. Notamment, la présence d'amine, de CO et d'eau peuvent interférer au niveau de l'activité catalytique et des sélectivités obtenues.

Le rhodium est le métal de choix pour réaliser cette réaction tandem. L'idée initiale développée en raisonnant sur les cycles catalytiques d'hydroformylation et d'hydrogénation était que l'idéal serait de travailler avec un système catalytique composé d'un complexe du rhodium neutre pour l'hydroformylation et d'un complexe cationique pour l'hydrogénation.

Des études mécanistiques par RMN sous pression ont été initiées afin de déterminer si les deux types d'espèces pouvaient coexister en solution. Nous avons démontré que dans les conditions de la réaction, c'est-à-dire sous pression de CO/H₂ et en présence d'amine, les complexes cationiques de type [Rh(COD)(P-P)]⁺ ou [Rh(CO)₂(P-P)]⁺ réagissent rapidement pour former le complexe monohydrure neutre [RhH(CO)₂(P-P)] (P-P = diphosphine) et l'espèce cationique [Rh(NHR₂)(CO)₂(P-P)]BF₄. Cela a permis de mettre en évidence le rôle crucial de l'amine dans la formation des espèces impliquées dans la réaction.

La différence d'activité des systèmes cationique et neutre a été observée au cours des essais catalytiques, notamment lors de l'hydroaminométhylation du styrène dont l'étape limitante est l'hydrogénation de l'énamine. Nous avons pu observer que le système [Rh(acac)(CO)₂] / ligand est plus performant que le système cationique. L'ensemble des résultats obtenus en catalyse et au cours des études RMN sous pression nous amènent à penser que l'espèce clef de la réaction est le complexe monohydrure neutre [RhH(CO)₂(P-P)], qui permet de réaliser à la fois l'hydroformylation et l'hydrogénation en présence de CO.

Nous avons proposé une stratégie d'étude permettant d'étudier la version asymétrique de la réaction d'hydroaminométhylation. La première exigence de la réaction est que le système catalytique permette de réaliser la réaction tandem, sans blocage au niveau d'une des étapes, et avec un enchaînement adapté des vitesses relatives des différentes étapes. La famille de ligands de type diphospholane identifiée suite à une analyse des besoins de chacune des étapes catalytiques s'est révélée performante et est adaptée à plusieurs types d'alcènes de départ. Les facteurs intrinsèques à la réaction jouent un rôle important, notamment la présence de CO, poison connu des réactions d'hydrogénation, qui ralentit fortement l'étape d'hydrogénation des énamines ou imines. Cependant quel que soit le ligand testé, aucune induction chirale n'a pu être observée. Des explications ont été proposées, qui permettent d'initier la réflexion quant à cette absence d'excès énantiomériques.

Les calculs DFT pourraient se révéler d'une aide précieuse pour comprendre cette absence d'excès énantiomériques, en étudiant si les transferts d'hydrogènes s'effectuent dans la première ou dans la seconde sphère de coordination du rhodium (« inner-sphere » et « outer-sphere » respectivement). Les calculs, appuyés par des études RMN, permettraient également de vérifier si l'hydrogénation des intermédiaires hémiaminaux de l'amination réductrice est effectivement privilégiée, et ce par quel mécanisme.

Pour l'étude de l'hydroaminométhylation en version énantiosélective ou non-énantiosélective, en milieu homogène, quelques propositions peuvent être avancées.

Au niveau des ligands, il serait intéressant de tester la catalyse par des complexes de type rhodium-diamine, mais avec des amines tertiaires suffisamment basiques pour ne pas être déplacées par les amines du milieu réactionnel, et d'étudier le comportement des complexes sous pression, pour voir si l'amine se décoordonne du centre métallique ou non.

Au niveau des systèmes bimétalliques, la combinaison d'un système rhodium-ligand sélectif de l'hydroformylation, inactif en hydrogénation, accompagné d'un deuxième système métal-ligand, ruthénium ou iridium, ayant un ligand d'hydrogénation qui leur est propre (diamine pour ruthénium, ou ligand P-N pour l'iridium), pourrait être envisagé pour l'hydroaminométhylation d'un alcène lorsque l'étape d'hydrogénation est limitante. L'étude de l'influence de la présence de CO serait alors déterminante, pour savoir si la réaction peut être réalisée de façon « one-pot » ou si elle doit être séquentielle pour que le système soit efficace.

Nous avons choisi de travailler avec des molécules modèles, en identifiant les motifs structuraux qui se retrouvent dans les amines à haute valeur ajoutée accessibles par notre réaction, afin de pouvoir proposer un système catalytique adaptable à une application industrielle. L'utilisation d'un autre type d'alcène modèle, par exemple sans groupement aromatique en α de l'atome de carbone prochiral, pourrait permettre de comparer les résultats concernant l'induction asymétrique de la réaction. Pour une molécule cible d'intérêt industriel plus complexe, il est certain que l'étude doit se faire au cas par cas. La présence de groupements orienteurs, ou d'hétéroatomes sur le squelette de la molécule, pourrait ainsi changer le mécanisme de la réaction, en se rapprochant de celui classiquement décrit pour l'hydrogénation des énammides. Dans ce cas là, le substrat se coordonne de façon bidente, facilitant l'induction chirale.

L'ensemble de l'étude nous a permis d'approfondir la connaissance globale de la réaction d'hydroaminométhylation, tant au point de vue mécanistique que concernant l'influence des paramètres qui régissent la réaction. Les études RMN sous pression constituent un outil puissant, elles nous ont permis d'avancer dans la compréhension du mécanisme et dans l'identification des espèces impliquées dans la catalyse.

Chapitre 5

Partie expérimentale générale



Chapitre 5 :

Partie expérimentale générale

I. Outils analytiques

I.1. Analyses par chromatographie en phase gazeuse

Les analyses en chromatographie en phase gazeuse (CPG) sont réalisées dans les conditions décrites ci-dessous (Tableau VI. 1). sur un appareil GC Autosystem. Les gaz utilisés sont des gaz purs (pureté minimale de 99,9999%) de la gamme alphagazTM 2 fournis par AIR LIQUIDE.

Tableau VI. 1. Caractéristiques de la GC Autosystem XL (Perkin Elmer)

Gaz vecteur (débit)	Hélium (8,5 psi)
Détecteur	Détecteur à ionisation de flamme (FID)
Température de l'injecteur	250°C
Température du détecteur	250°C
Colonne	Colonne semi-capillaire apolaire, en silice fondue. Rtx-5 Amines (30m x 0,53mm x 0,1 µm)

Méthode GC : 50 °C pendant min, puis rampe 10 °C/min jusqu'à 220 °C, tenu 15 minutes.

Les analyses par CPG chirale ont été réalisées sur un appareil Varian. La colonne chirale est une colonne Restek Rt-βDEXsm (30m, 0,25 mm ID, 0,25 µm ef). La méthode utilisée pour les analyses est la suivante : 50 °C pendant 0,9 minute, rampe 1,5 °C/min jusqu'à 170 °C, puis rampe 20 °C/min jusqu'à 250 °C tenu 5 minutes (durée totale 89,9 minutes).

I.2. Chromatographie couplée masse GC-MS

Les analyses en chromatographie en phase gazeuse couplée masse (GC-MS) sont réalisées sur un appareil Perkin Elmer.

- Partie chromatographie (GC) : Appareil Autosystem , colonne capillaire apolaire, en 5% diphényle et 95% diméthyl arylène siloxane, DB5-ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm) de chez Perkin Elmer puis son équivalent chez Restek, la Rxi®-5ms, et le gaz vecteur est l'hélium.
- Partie masse (MS): appareil *Turbo Mass* doté d'un analyseur quadripolaire.

Le programme de températures utilisé est : 50°C pendant 5 min, rampe 10°C/min jusqu'à 250°C pendant 15 min.

Certaines analyses complémentaires ont été réalisées au *Service Commun de Spectrométrie de Masse* de la Structure Fédérative en Chimie Moléculaire, localisé à l'Université Paul Sabatier.

- Partie chromatographie (GC) : appareil Agilent 6890N équipé d'une colonne DB5-ms (30m x 0,25mm x 0,25µm) avec comme gaz vecteur l'hélium de débit constant de 1 ml/min. La température du détecteur et de l'injecteur est de 250°C. Les injections (volume injecté 0,1 µl) sont effectuées avec un *split* de 20.

- Partie masse (MS) : spectromètre de masse GCT Premier Micromass de chez Waters et d'un analyseur à temps de vol, *Time-of-Flight* ou TOF en détection positive et l'ionisation est faite par impact électronique.

Le programme de température est : 70°C pendant 3 min, rampe 10°C/min jusqu'à 290°C pendant 2 min (délai solvant appliqué sur la partie masse : 2,5 ou 3 minutes). L'ensemble de l'appareillage est piloté par le logiciel Masslynx.

I.3. Analyses par spectroscopie de masse

Les analyses en masse ont été réalisées au *Service Commun de Spectrométrie de Masse* de la Structure Fédérative en Chimie Moléculaire, localisé à l'Université Paul Sabatier (Bâtiment 2R1, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 04). Les analyses ont été réalisées sur un spectromètre de masse TSQ 7000 Thermo Electron : spectromètre de masse équipé des sources impact électronique (EI) et ionisation chimique (DCI NH₃ et CH₄) pour les analyses des produits organiques et sur un appareil Q-TRAP (Applied Biosystems) équipés des sources Electrospray (ESI) et sur un spectromètre de masse NERMAG R10-10 permettant des analyses jusqu'à la masse 2000 et équipé de la source Fast Atom Bombardment (FAB) pour les complexes organométalliques.

I.4. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires sont réalisées au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, CNRS, UPR 8241) dans le service d'Analyses Élémentaires.

I.5. Analyses par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

L'ensemble des analyses RMN est réalisé au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, CNRS, UPR 8241). Les analyses standard sont réalisées à 298K sur trois spectromètres Brüker, l'AV300, DPX300 et AV400. Les analyses plus poussées de RMN bidimensionnelles et études sous pression sont majoritairement réalisées sur un spectromètre AV500 Brücker.

Appareil Brüker	Noyau (Fréquence)
DPX300	¹ H (300,13 MHz) , ¹³ C (75,47MHz) , ³¹ P (121,49 MHz)
AV300	¹ H (300,13 MHz) , ¹³ C (75,467 MHz) , ³¹ P (121,1498 MHz)
AV400	¹ H (400,1318 MHz) , ¹³ C (161,97559 MHz) , ³¹ P (161,975593 MHz)
AV500	¹ H (500, 332 MHz) , ¹³ C (125,820 MHz) , ³¹ P (202,542 MHz)

Les analyses RMN sous pression sont réalisées sur l'AV400 et l'AV500, dans un tube de 5 mm QPV, sous une pression de 7 bars. Les analyses sous pression réalisées au sein de l'université

Rovira i Virgili ont été effectuées sur un appareil Varian de 400MHz (^1H), dans un tube en saphir de 10 mm. Les solvants deutériés utilisés (dont CDCl_3 , CD_2Cl_2 , THF-d^8 , toluene- d^8 , CD_3OH , méthanol- $\text{d}4$) sont des produits Eurisotop.

I.6 . Analyses Infra-Rouge (IR)

Les analyses infrarouges sont réalisées avec un appareil Spectrum One (Perkin-Elmer) dans une cellule à fenêtre de CaF_2 de chemin optique 0,2 mm. Les spectres sont enregistrés à l'aide du logiciel Spectrum (Perkin-Elmer) v.5.02.

I.7. Analyses par diffractions des Rayons X

Les analyses par diffractions des rayons X sont réalisées au service de diffraction des rayons X du LCC par Jean-Claude Daran.

II. Synthèses des complexes mis en œuvre lors des essais catalytiques

Le trichlorure de rhodium trihydraté, $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, de titre en rhodium 41,92% (lot 201000) est une poudre brune fine, de chez Johnson&Matthey. Les sels d'argent utilisés sont fournis par ACROS Organics (AgBF_4 , AgPF_6) ou Alfa Aesar (AgOTs). Tous les ligands diphosphine utilisés sont des ligands commerciaux, fournis par STREM Chemicals ou Sigma-Aldrich. Le précurseur $[\text{Ir}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ est un produit Strem. Le complexe $[\text{Ru}(\text{COD})(\text{COT})]$ a été acheté à l'entreprise NanoMEPS (Toulouse).

II.1. Synthèse des complexes dimères

II.1.1 - Synthèse et caractérisation des complexes dimères de rhodium

- Synthèse de $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2]_2$ ^{1,2}

Le sel de rhodium trichlorure trihydrate $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (4,15g, mmol) est dissous dans 120 ml de méthanol dégazé, formant une solution rouge foncé. Cette solution est placée sous bullage de CO et à reflux pendant environ 20 heures. La solution obtenue est jaune. (IR de la solution : 2 bandes ν_{CO} à 2075 et 2001 cm^{-1}). Le réfrigérant est arrêté, et le chauffage est maintenu à 65°C, et la solution est évaporée sous atmosphère de CO. Lorsque tout le solvant s'est évaporé, on obtient sur les parois du ballon des aiguilles rouges du composé $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2]_2$ formé. Du noir de rhodium peut être observé au fond du ballon. Le composé est alors solubilisé dans de l'hexane à chaud, et filtrée, afin d'éliminer les faibles quantités de noir de rhodium présentes. La solution récupérée est placée au

¹ L.M. Vallarino, *Inorg.Chem*, **1965**, 4, 161.

² C. Serra-Le Berre, Manuscript de Thèse, **1992**.

réfrigérateur, et on obtient le complexe $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2]_2$ sous forme d'aiguilles rouges, avec un rendement de 90%.

IR (pastille KBr) : $\nu_{\text{CO}} = 2038, 2091, 2106 \text{ cm}^{-1}$

- **Synthèse de $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$** ³

Sous atmosphère d'azote, on introduit 2,0 g de rhodium trichlorure trihydrate $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (soit 7,6 mmol) puis 20 ml du mélange éthanol/eau (5:1) et 3 ml de 1,5-cyclooctadiène préalablement dégazés dans un ballon tricol de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant à boules équipé d'un bulleur. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux (environ 70°C) durant 18 heures, permettant la précipitation d'un solide jaune orangé. On laisse le milieu réactionnel refroidir à température ambiante, puis on filtre. Le produit est lavé avec du pentane puis avec un mélange méthanol-eau (1:5) jusqu'à ce que les lavages ne contiennent plus d'ions chlorures. Le produit est séché sous vide. Le complexe $[\text{Rh}(\mu\text{-Cl})(\text{COD})]_2$ est obtenu sous forme d'une poudre jaune-orangée, stable à l'air.

RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) : 4,23 (s, 8H ; =C-H) ; 2,51 (m, 8H ; -CHH) ; 1,76 ppm (m, 8H ; -CHH). **IR (pastille KBr)** : 2950 cm^{-1} ; 975 cm^{-1} . **MS FAB positif** : masse calculée : 493,08 g/mol, m/z détectée = 493,0.

II.1.2 - Synthèse et caractérisation du précurseur dimère d'iridium

- **Synthèse de $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(1,5\text{-COD})]_2$**

Dans un tricol de 100 ml placé sous atmosphère d'azote, muni d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, on introduit le précurseur $\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2,1437 g, 0,0042 mol). On introduit ensuite sous atmosphère d'azote les solvants et réactif préalablement dégazés par bullage d'azote et sous agitation : 8,3 ml d'éthanol, 4,9 ml d'eau, 2,3 ml de 1,5-cyclooctadiène (0,0187 mol, 2,25 eq./Ir). Le milieu est ensuite porté à reflux (80°C). Après 4 heures de chauffage à reflux, la solution initialement de couleur violet noirâtre est devenue orangée. Après refroidissement et une nuit passée au congélateur, le ballon contient une solution jaune orangée et un solide rouge orangé. La solution surnageante est extraite par canulation à température ambiante, puis le solide est lavé trois fois avec 5 ml de méthanol dégazé et introduit par transfert sous azote. Le complexe $[\text{IrCl}(1,5\text{-COD})]_2$ est obtenu après séchage sous vide sous la forme d'une poudre rouge orangée stable à l'air, avec un rendement de 45%.

IR (pastille KBr) sélection de bandes les plus intenses en cm^{-1} : 3008-2882, 2258, 1630, 1475, 1436, 1339, 1324. **MS FAB positif** : masse calculée : 671,339 g/mol, masse détectée m/z = 672,0.

³ a) G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 218. b) G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 218. c) R. P. Hugues, **1982**, The Synthesis, Reactions and Structure of Organometallics compounds dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Chapitre 35, Volume 5, G. Wilkinson, F. G. Stone, E. W. Abel (Editeurs), Pergamon Press, London d) J. Chatt, L.M. Venanzi, *J.Chem. Soc.*, **1957**, 4735

II.2. Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de rhodium (I)

II.2.1 - Protocole général de synthèse des complexes cationiques $[Rh(COD)(P-P)]X$ ($P-P =$ diphosphine, $X =$ contre-anion)

Les complexes cationiques du rhodium de type $[Rh(COD)(P-P)]X$ ont tous été synthétisés selon la même procédure, en 2 étapes, représentée dans le schéma ci-dessous (Schéma VI. 1).

Notations : $AgX = AgBF_4, AgPF_6, AgNTf_2,$ ou $AgOTs$; COD = 1,5-cyclooctadiène

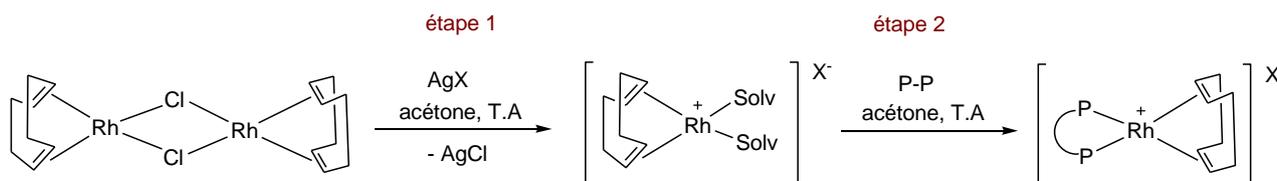


Schéma VI. 1. Synthèse des complexes cationiques du rhodium $[Rh(COD)(P-P)]X$
(Solv=solvant, P-P =diphosphine, X^- = contre-anion)

Etape 1 : Dans un premier schlenck inerté à l'argon, on introduit le dimère de rhodium $[Rh(\mu-Cl)(COD)]_2$ (0,05 g) solubilisé dans 10 ml d'acétone dégazée au préalable par bullage d'argon. La solution jaune est placée sous agitation, puis on ajoute sous flux d'argon, le sel d'argent AgX (2 eq./Rh) solubilisé dans 5 ml d'acétone. La solution est laissée sous agitation sous argon pendant 1heure à température ambiante (T.A). On observe la formation d'un précipité blanc d' $AgCl$ dans la solution jaune pâle. On arrête l'agitation et on laisse le milieu décanter pour pouvoir ensuite filtrer la solution.

Cette étape correspond à la formation des espèces intermédiaires cationiques de rhodium(I) $[Rh(COD)(solv)_2]X$, sensible à l'air. (Schéma VI. 1)

Etape 2 : La solution est filtrée par canulation de la solution surnageante dans un second schlenck inerté à l'argon au préalable. On ajoute le ligand diphosphine (2 eq./ dimère Rh, mmol). Dans le cas des ligands diphosphines, la solution change de couleur immédiatement pour passer en général de jaune à orange-rouge. La solution est agitée pendant 2 heures dans le schlenck isolé sous argon, à température ambiante. La solution est ensuite concentrée lentement sous vide, permettant d'obtenir une poudre orange-rouge. Le complexe $[Rh(COD)(P-P)]X$ obtenu est séché sous vide pendant 12 heures pour éliminer les traces de solvant. Le rendement obtenu dans chaque synthèse est d'au moins 85%.

Pour la synthèse du précurseur $[Rh(COD)_2]BF_4$, le mode opératoire est similaire à celui décrit dans les paragraphes précédents avec ajout du COD au lieu du ligand diphosphine.

II.2.2 - Protocole général de synthèse des complexes cationiques $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$

Le bullage de CO à travers une solution du complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{X}$ permet d'obtenir le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$ correspondant, avec la substitution du cyclooctadiène par les deux ligands carbonyles sur le centre métallique.

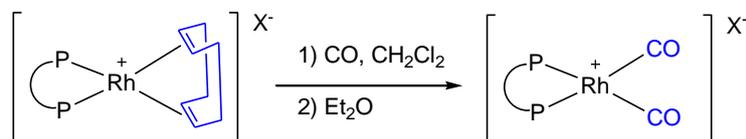


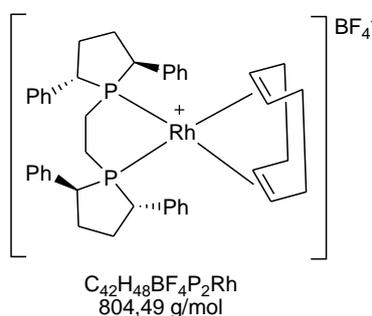
Schéma VI. 2. Synthèse des complexes cationiques dicarboxyles $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$

Le complexe $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-P})]\text{X}$ est solubilisé dans du dichlorométhane. On fait buller du CO lentement à travers la solution orangée placée sous agitation pendant 30 min. La solution change rapidement de couleur, indiquant la formation du complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$. En général, dans le cas des diphosphines, la solution passe d'orange à jaune. Le bullage de CO est arrêté, et l'ajout d' Et_2O permet ensuite de faire précipiter le complexe cationique $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$ formé. La solution est filtrée sous atmosphère inerte par canulation de la solution surnageante, dans un autre schlenck. Le complexe $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$ obtenu sous forme de poudre est séché sous vide pendant 6h pour éliminer les traces de solvant résiduel. Les rendements des synthèses des complexes $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{P-P})]\text{X}$ sont en général supérieurs à 95%.

II.2.4 - Caractérisation des complexes

Les complexes encore non décrits ont été totalement caractérisés. Pour les complexes déjà décrits dans la littérature, les complexes formés ont été vérifiés par comparaison avec les caractérisations données dans les publications déjà existantes.

- $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{BF}_4$



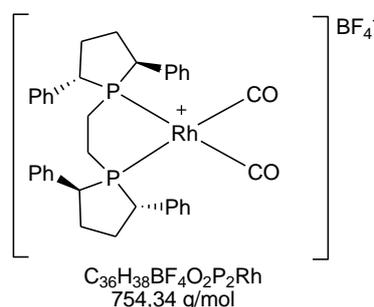
Le complexe est isolé sous forme de poudre orange, avec un rendement de 96%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298K) : $\delta = 1.17\text{-}1.36$ (m, 4H), $1.64\text{-}1.78$ (m, 4H), $2.01\text{-}2.07$ (m, 2H), $2.19\text{-}2.31$ (m, 4H), $2.48\text{-}2.62$ (m, 6H), $3.44\text{-}3.52$ (m, 2H), $3.55\text{-}3.62$ (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 5.41 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.10 (t, $J = 9$ Hz, 4H), 7.13 (t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 7.4

(t, $J = 9$ Hz, 2H), 7.52 ppm (t, $J = 11.2$ Hz, 4H). **RMN ^{31}P (121 MHz, CDCl_3)** : $\delta = 78,41$ ppm (d, $^1J_{\text{Rh-P}} = 153$ Hz) **RMN ^{13}C (75,5 MHz, CDCl_3)** : $\delta = 24.22$ (m, pont CH_2), 26.91 (s), 31.37 (s), 31.57 (s), 32.96 (s), 47.06 (m, ring CH), 49.69 (m, ring CH), 94.21 (m), 101.43 (m), 126.94 (s), 127.45 (m), 127.88 (s), 128.62 (s), 128.67 (s), 129.36 (s), 135.33 (s), 139.06 ppm (s). **RMN ^{103}Rh (15,8 MHz, CDCl_3)**: $\delta = -8477$ ppm

MS FAB positif : masse calculée 717,23 ; m/z détectée 2=717,5

• **[Rh(CO) $_2$ ((R,R)-Ph-BPE)]BF $_4$**



Le complexe est isolé sous forme de poudre jaune, avec un rendement de 98%.

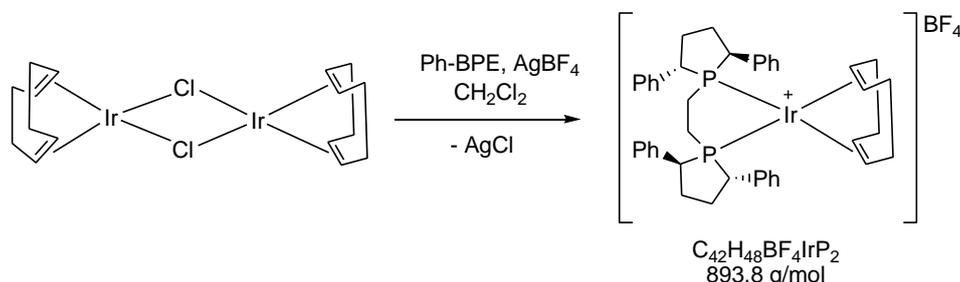
^1H NMR (500 MHz, THF-d^8 , 298K) : $\delta = 1.85$ (m, 2H, -P-CHH-CHH-P-), 2.02 (m, 2H, -P-CHH-CHH-P-), 2.36 (m, 2H, -CH $_2$ -CHH- phospholane), 2.57 (m, 2H, -CH $_2$ -CHH- phospholane), 2.63 (m, 2H, -CH $_2$ -CHH- phospholane), 2.72 (m, 2H, -CH $_2$ -CHH- phospholane), 3,93 (dd, 2H, -P-CHPh-CH $_2$), 4,04 (dd, 2H, -P-CHPh-CH $_2$ -), 7.03 (m, 4H, -C $_6$ H $_5$), 7.23 (m, 2H, -C $_6$ H $_5$), 7.25 (m, 4H, -C $_6$ H $_5$), 7.36 (m, 4H, -C $_6$ H $_5$), 7.37 (m, 2H, -C $_6$ H $_5$), 7,44 ppm (m, 4H, -C $_6$ H $_5$). **^{31}P NMR (202 MHz, THF-d^8)** : $\delta = 94$ ppm (d, $^1J_{\text{Rh-P}} = 121$ Hz). **^{13}C NMR (125,8 MHz, THF-d^8)** : $\delta = 23.40$ (-P-(CH $_2$) $_2$ -P-), 31,87 (-CH $_2$) $_2$ - phospholane), 32,06 (-CH $_2$) $_2$ - phospholane), 48.0 (-P-CHPh-CH $_2$ -), 48.7 (-P-CHPh-CH $_2$ -), 126.64 (-C $_6$ H $_5$), 127.53 (-C $_6$ H $_5$), 127.7 (-C $_6$ H $_5$), 128.30 (-C $_6$ H $_5$), 128.58 (-C $_6$ H $_5$), 129.15 (-C $_6$ H $_5$), 134.31 (-C, Ph), 139.58 ppm (-C, Ph), 184,6 ppm (dd, CO ligands, $^1J_{\text{Rh-C}}=61$ Hz, $^2J_{\text{trans-CO}}=72$ Hz, assigned with the ^{13}C O labeled complex). **^{103}Rh NMR (15,8 MHz, THF-d^8)**: $\delta = -8855$ ppm. **IR** (ν_{CO} , cm^{-1}): 2096, 2045

MS FAB positif : masse calculée 665,12 ; détectée m/z = 665, 3

Les spectres RMN ^1H et ^{31}P des complexes $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{NTf}_2$ et $[\text{Rh}(\text{CO})_2((\text{R,R})\text{-Ph-BPE})]\text{NTf}_2$ sont similaires à ceux décrits pour les complexes avec le contre-anion BF_4^- .

II.3. Synthèse et caractérisation du complexe d'iridium

- **[Ir(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄.**



Dans un schlenck inerté au préalable sous argon, le complexe dimère précurseur [Ir(COD)Cl]₂ (50 mg) est dissous dans 20 mL de CH₂Cl₂. La solution est agitée et placée dans un bain acétone-azote liquide, afin de réaliser l'ajout des réactifs à basse température. On ajoute le ligand diphosphine (R,R)-PhBPE (1 eq./Ir), puis le sel d'argent AgBF₄ (1 eq./Ir). On laisse la température remonter progressivement à température ambiante, et la solution est agitée pendant 5h. Un précipité blanc d'AgCl se forme en solution. L'agitation est arrêtée afin de laisser la solution décantée. La solution est filtrée par canulation sous argon dans un deuxième schlenck inerté au préalable. La solution est concentrée sous vide, et l'ajout d'Et₂O permet au complexe de précipiter sous forme d'une poudre violet sombre. La solution surnageante est filtrée et le complexe [Ir(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ obtenu séché sous vide pendant 12h.

Remarques : Les essais de synthèse par la méthode décrite pour les synthèses des complexes du rhodium [Rh(diène)(diphosphine)]X dans l'acétone n'a pas permis de synthétiser le complexe. De même pour la synthèse effectuée dans le dichlorométhane en restant à température ambiante.

La synthèse du complexe [Ir(COD)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ est également réalisable à partir du complexe [Ir(COD)₂]BF₄, dans le CH₂Cl₂ (5h d'agitation, température ambiante), mais le produit final était moins pur qu'en suivant la procédure à partir du dimère [Ir(COD)Cl]₂ (traces de ligand libre à 14,87 ppm et d'un complexe non identifié en RMN ³¹P),

RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂, 298K) : δ = 1,22 (m, 2H, -CHH-CH₂-, COD), 1,30 (m, 2H, -CHH-CH₂-, COD), 1,54 (m, 2H, -CHH-CH₂-, COD), 1,75 (m, 4H, -P-CH₂-CH₂-P-), 1,92 (m, 2H, -CHH-CH₂-, COD), 3,90 (m, 2H, -CH=CH-, COD), 5,20 (m, 2H, -CH=CH-, COD), 2,31 (m, 2H, -CHH-CH₂- phospholane), 2,46 (m, 2H, -CHH-CH₂- phospholane), 2,62 (m, 2H, -CHH-CH₂- phospholane), 2,72 (m, 2H, -CHH-CH₂- phospholane), 3,73 (m, 2H, -P-CH-), 3,74 (m, 2H, -P-CH-), 6,91-7,55 (m, 20H). **RMN ³¹P (202 MHz, CD₂Cl₂) :** δ = 66 ppm **RMN ¹³C (125 MHz, CD₂Cl₂) :** δ = 25,87 (-P-(CH₂)₂-P-), 27,11 (-CH₂-CH₂-, COD), 31,58 (-P-(CH₂)₂- phospholane), 32,83 (-P-(CH₂)₂- phospholane), 33,36 (-CH₂-CH₂-, COD), 46,7 (-P-CHPh-CH₂-), 50,25 (-P-CHPh-CH₂-), 83,61 (-CH=CH-, COD), 92,08 (-CH=CH-, COD), 127,24 (-C₆H₅), 127,37 (-C₆H₅), 128,04 (-C₆H₅), 128,42

(-C₆H₅), 128,61 (-C₆H₅), 129,37(-C₆H₅), 135,01 (-C, Ph), 138,22 ppm (-C, Ph). **MS FAB positif** :
masse calculée 807,29, m/z détectée 807,3

III. Etudes RMN sous pression

III.1. Mise en œuvre des essais RMN sous pression

Les essais ont été réalisés sous 30 bar ou 10 bar à l'aide d'un tube de 10 mm en saphir, ou sous 7 bar à l'aide d'un tube de 5 mm QPV.

- *Essais en tube de 10 mm en Saphir*

Tous les essais RMN sous pression réalisés au sein du laboratoire du Pr. Carmen Claver à Tarragona (Departament de Química Física i Inorganica, Universitat Rovira i Virgili) ont été réalisés de la même manière. Le tube RMN sous pression de 10 mm en saphir est soigneusement séché et inerté par trois cycles vide-argon. Sous argon, la solution du complexe de rhodium (0,025 mmol) en solvant deutéré (2 ml), et du ligand diphosphine si le complexe n'est pas préformé, est introduite dans le tube, suivie de l'amine ou autres réactifs si ces derniers sont mis en jeu. Les spectres RMN ³¹P{¹H} et ¹H NMR de la solution sans pression sont enregistrés. Le tube RMN est ensuite placé sous 30 bar de CO/H₂ (1:2), avec d'abord 10 bar de CO, puis en complétant à 30 bar avec H₂ (ou avec CO ou H₂ seulement, aux pressions de travail). Les spectres RMN sous pression suivants sont ensuite enregistrés à 298K ou à température variable, selon les essais considérés.

- *Essais en tube de 5 mm QPV*

Les essais sous pression en tube de 5 mm ont été réalisés au LCC soit (i) par introduction sous argon d'une solution de complexe isolé, puis pressurisation du tube sous H₂, soit (ii) par préformation des espèces au sein de l'autoclave sous 30 bars, puis canulation de la solution dans le tube RMN et mise sous pression du tube.

III.2. Synthèse et caractérisation des complexes

Les caractéristiques des données des complexes **4**, **5**, **6**, **8**, **10**, stables seulement sous pression ou seulement observés in situ lors des essais RMN sous pression sont détaillés dans le chapitre 4.

• **[RhH(CO)₂((R,R)-Ph-BPE)] 3**

- *Formation du complexe dans le tube RMN sous pression de 10 mm*

Le précurseur [Rh(acac)(CO)₂] (0.024 mmol, 6.2 mg) et le ligand diphosphine (R,R)-Ph-BPE (0.0264 mmol, 13 mg) sont introduits en solution (1.5 mL solvant = CD₂Cl₂ or THF-d₈) dans le tube

RMN de 10mm sous atmosphere inerte. Le tube est ensuite pressurisé sous 30 bar CO/H₂ (1 : 2) et analysé par RMN.

- *Formation du complexe dans le réacteur* : voir protocole décrit pour les essais catalytiques avec préformation du catalyseur.

¹H NMR (500 MHz, THF-d⁸, 298 K) : δ = -9.74 (td, 1H, Rh-H), -0.5 (m, 2H, -P-CHH-CHH-P-), 1.73 (m, 2H, -P-CHH-CHH-P-), 2.13 (m, 2H, -CH₂-CHH- phospholane), 2.22 (m, 4H, -CH₂-CHH- phospholane), 2.28 (m, 2H, -CH₂-CHH- phospholane), 3.01 (dd, 2H, -P-CHPh-CH₂), 3.32 (dd, 2H, -P-CHPh-CH₂-), 7.04 (m, 4H, -C₆H₅), 7.09 (m, 4H, -C₆H₅), 7.22 (m, 2H, -C₆H₅), 7.26 (m, 2H, -C₆H₅), 7.28 (m, 4H, -C₆H₅), 7.32 ppm (m, 2H, -C₆H₅). **³¹P NMR (202 MHz, THF-d⁸)** : δ = 97.9 ppm (dd, ¹J_{Rh-P} = 119 Hz, ²J_{H-P}=55 Hz). **¹³C NMR (125,8 MHz, THF-d⁸)** : δ = 27.63 (-P-(CH₂)₂-P-), 31.78 (-CH₂- phospholane), 33.39 (-CH₂- phospholane), 50.82 (-P-CHPh-CH₂-), 57.87 (-P-CHPh-CH₂-), 125.95 (-C₆H₅), 126.18 (-C₆H₅), 127.66 (-C₆H₅), 127.77 (-C₆H₅), 128.15 (-C₆H₅), 128.82 (-C₆H₅), 136.8 (-C, Ph), 141.39 (-C, Ph), 196.85 ppm (dt, CO ligands, ¹J_{Rh-C} = 69.4Hz, attribué à partir du complexe marqué ¹³CO). **¹⁰³Rh NMR (15.8 MHz, THF-d⁸)**: δ = -9041 ppm. **IR** (THF, ν_{CO} , cm⁻¹): 1987, 1943.

- *Paramètres d'activation - Mesure de la vitesse k(s⁻¹) à différentes températures*

Les mesures ont été effectuées avec WINDNMR software, Hans J. Reich). Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous (Tableau V. 1)

Tableau V. 1. k(s⁻¹) en fonction de T (K)

T (K)	k (s ⁻¹)
293	24907
263	11257
243	2657
223	547
203	113
193	60
$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G/RT}$ 183	34

L'équation d'Eyring permet ensuite de déterminer les paramètres d'activation. La relation entre l'enthalpie libre d'activation ΔG^\ddagger , l'enthalpie d'activation ΔH^\ddagger et l'entropie d'activation ΔS^\ddagger est donnée par la relation $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger$. En injectant cette équation dans l'expression d'Eyring et en traçant $\ln(k/T)=f(1/T)$, on obtient ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger et donc ΔG^\ddagger .

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G/RT}$$

- Compléments de calculs DFT

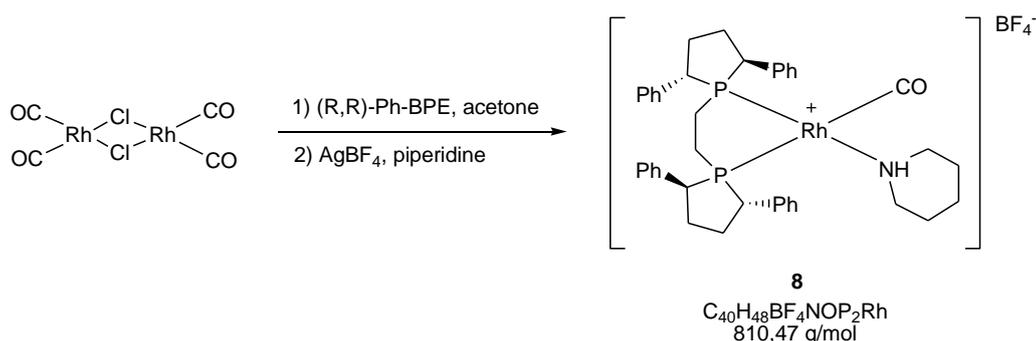
La figure associée est représentée chapitre 4. Les fréquences CO des complexes **3a** et **3b** ont été simulées et comparées à la fréquence simulée du CO libre (2220 cm^{-1}). Les $\Delta\nu_{\text{CO sym}}$ sont -182 et -187 cm^{-1} pour les modèles réduits **3a'** et complet **3a''** respectivement, alors qu'elles sont réduites à -162 et -164 cm^{-1} pour **3b'** et **3b''** respectivement, en accord avec les observations expérimentales. Avec la précision de la méthode, les énergies libres simulées, les fréquences CO calculées et les géométries et les paramètres géométriques (Tableau V. 2) sont cohérentes entre les deux modèles.

Tableau V. 2. Distances, angles et $\nu_{\text{CO sym}}$ des complexes optimisés **3a'**, **3a''**, **3b'** et **3b''**

Complexe	Rh-P ₁	Rh-C ₁	Rh-H	P ₁ -Rh-C ₁	P ₁ -Rh-H	P ₁ -Rh-P ₂	$\Delta\nu_{\text{CO sym}}^{(a)}$ (cm^{-1})
	Rh-P ₂	Rh-C ₂	(Å)	P ₂ -Rh-C ₂	P ₂ -Rh-H	(°)	
[RhH(CO) ₂ ((R,R)-Me-BPE)] (3a')	2.340	1.899	1.582	116.0	85.6	85.6	-182
	2.356	1.900		99.1	171.2		
[RhH(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)] (3a'')	2.341	1.893	1.576	116.7	85.4	85.5	-187
	2.365	1.905		99.9	170.9		
[RhH(CO) ₂ ((R,R)-Me-BPE)] (3b')	2.371	1.906	1.609	103.3	79.9	87.7	-162
	2.355	1.884		134.9	79.2		
[RhH(CO) ₂ ((R,R)-Ph-BPE)] (3b'')	2.357	1.912	1.610	103.8	77.4	87.2	-164
	2.364	1.881		130.6	79.9		

(a) $\nu_{\text{CO sym}}$ vs. the computed free ν_{CO} (2220 cm^{-1})

- [Rh(CO)(NHC₅H₁₀)((R,R)-Ph-BPE)]BF₄ (**7**)



Une solution du dimère de rhodium [RhCl(CO)₂]₂ (20 mg, 0.05mmol) avec le ligand 1,2-bis[(R,R)-2,5-diphénylphospholano]éthane (52 mg, 0.1mmol), AgBF₄ (20 mg, 0.1 mmol), et un excès de pipéridine NHC₅H₁₀ (44mg, 0.5 mmol), dans l'acétone (15 mL), placée sous atmosphère d'argon, est agitée à température ambiante pendant 4 heures. L'addition de Et₂O sous argon permet d'observer la précipitation d'une poudre marron. Après filtration de la solution surnageante, et séchage sous vide, le complexe **7** est obtenu avec un rendement de 55% (45 mg).

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂, 298K) : δ = 0.57 (m, 2H, -P-CHH-CHH-P-), 1.22 (m, 1H, -NH-CH₂-CHH-), 1.34 (m, 1H, -NH-CH₂-CHH-), 1.42 (m, 1H, -NH-CH₂-CH₂-CHH-), 1.55 (m, 1H, -NH-CH₂-CH₂-CHH-), 1.75 (m, 1H, -NH-CH₂-CHH-), 1.90 (m, 1H, -P-CHH-CH₂-P-), 1.95 (m, 1H, -P-CHH-CH₂-P-), 2.08 (m, 1H, -NH-CHH-), 2.36 (m, 1H, -NH-CHH-), 2.46 (m, 1H, -NH-CHH-), 2.5 (m, 2H, -CHH-CHH- phospholane), 2.6 (m, 2H, -CHH-CHH- phospholane), 2.91 (m, 1H, -NH-CHH-), 3.3 (dd, 1H, -P-CHPh-CH₂), 3.66 (dd, 1H, -P-CHPh-CH₂-), 3.48 (dd, 1H, -P-CHPh-CH₂), 3.73 (dd, 1H, -P-CHPh-CH₂), 5.44 (s, 1H, NH), 7.16 (m, 2H, -C₆H₅), 7.24 (m, 4H, -C₆H₅), 7.38 (m, 2H, -C₆H₅), 7.33 (m, 2H, -C₆H₅), 7.42 (m, 2H, -C₆H₅), 7.43 (m, 2H, -C₆H₅), 7.46 (m, 4H, -C₆H₅), 7.52 (m, 2H, -C₆H₅). **³¹P NMR (202 MHz, THF-d⁸) :** δ = 103,7 ppm P_{trans-CO} (dd, ¹J_{Rh-P} = 133 Hz, ²J_{P-P} = 25 Hz), 76,67 ppm P_{trans-N} (dd, ¹J_{Rh-P} = 139 Hz, ²J_{P-P} = 25 Hz). **¹³C NMR (125,8 MHz, THF-d⁸) :** δ = 23.62 (-NH-CH₂-CH₂-CH₂-), 26.29 (-P-CH₂-CH₂-P-), 26.82 (-NH-CH₂-CH₂-), 27.09 (-NH-CH₂-CH₂-), 27.8 (-P-CH₂-CH₂-P-), 30.67 (-CH₂)₂- phospholane, 31.38 (-CH₂)₂- phospholane, 46.33 (-P-CHPh-CH₂-), 48.12 (-P-CHPh-CH₂-), 48.92 (-P-CHPh-CH₂-), 49.31 (-P-CHPh-CH₂-), 53.36 (NH-CH₂), 56.98 (NH-CH₂), 127.19 (-C₆H₅), 127.7 (-C₆H₅), 127.86 (-C₆H₅), 129.08 (-C₆H₅), 128.07 (-C₆H₅), 128.40 (-C₆H₅), 129.08 (-C₆H₅), 134.3 (-C, Ph), 134.7 (-C, Ph), 138.82 (-C, Ph), 139.31 (-C, Ph), 185.2 ppm (dd, broad, CO ligand, ¹J_{Rh-C} = 69Hz, ²J_{Ptrans-C} = 83 Hz) **¹⁰³Rh NMR (15,8 MHz, THF-d⁸) :** δ = -8326 ppm. **IR (ν_{CO}, cm⁻¹) :** 1984.

MS FAB positif : Masse calculée 723,67. m/z détectée 723,7

IV. Essais catalytiques

IV.1. Autoclave

Les essais sont réalisés dans un autoclave en inox de 90ml de chez TOP INDUSTRIES. L'autoclave est muni d'un système d'agitation mécanique, de contrôle de température et de pression, via un moniteur affichant les températures et pressions de consignes et effectives au sein du réacteur. Le réacteur est alimenté en gaz par un ballast contenant le mélange CO/H₂ préparé au préalable. Le réacteur est muni d'une vanne de purge, d'une vanne de prélèvement, et d'une vanne permettant d'effectuer des injections dans le milieu réactionnel une fois le réacteur dépressurisé.

IV.2. Protocole général des essais catalytiques

Pour tous les essais catalytiques mis en œuvre, la procédure est la même. Le mélange de gaz est préparé au préalable dans le ballast dans les proportions choisies pour l'essai. Les solvants utilisés sont distillés et récupérés dans un schlenck sous atmosphère inerte.

IV.2.1 - Hydroaminométhylation

Protocole sans préformation des complexes sous pression

Les substrats solubilisés dans un peu du solvant de réaction sont introduits dans le réacteur rapidement, suivis du (ou des) complexe(s) utilisé(s) ou du précurseur et du ligand eux même solubilisés dans un peu de solvant de réaction. On ajoute le reste du solvant et on ferme le réacteur, qui est ensuite purgé 3 fois avec le mélange CO/H₂ (3 fois : 5bar-purge) sous agitation. Le réacteur est ensuite placé sous une pression de 10 bars CO/H₂, sous une agitation de 1000 rpm, et le mélange chauffé jusqu'à ce que la température de consigne soit atteinte. Une fois la température atteinte, le mélange est placé sous une pression de 30 bars. Une fois l'essai réalisé, le collier chauffant entourant le réacteur est enlevé pour laisser refroidir le milieu réactionnel à température ambiante, l'agitation est arrêtée. Le réacteur est ensuite dépressurisé afin de récupérer le mélange réactionnel.

Protocole avec préformation des complexes sous pression

Le précurseur de rhodium et le ligand sont solubilisés dans le solvant de réaction et introduits tour à tour dans le réacteur. La préformation s'effectue dans le temps précisé dans chaque cas, sous une pression de 30 bars de CO/H₂, à température ambiante et sous une agitation de 1000 rpm. Le réacteur est ensuite dépressurisé lentement, jusqu'à laisser 1 atm de gaz dans le réacteur, afin de pouvoir injecter les réactifs via la vanne quart de tour prévue à cet effet. Une fois les substrats introduits dans le réacteur avec un peu de solvant de réaction. Le réacteur est ensuite pressurisé à 10 bars CO/H₂, sous une agitation de 1000 rpm, et le mélange chauffé jusqu'à ce que la température de consigne soit atteinte. Une fois la température de réaction atteinte, le mélange est placé sous une pression de 30 bars. Pour la suite, la procédure est la même que décrite précédemment.

Essais avec ajout d'amine chirale : le protocole est le même, avec introduction de l'amine (10 eq./Rh) en même temps que le précurseur de rhodium.

IV.2.2 - Hydroformylation

L'alcène est introduit en solution dans le solvant de réaction dans le réacteur, suivi du complexe de rhodium (ou précurseur+ligand) également solubilisé, et du reste de solvant. . Le réacteur est ensuite pressurisé à 10 bars CO/H₂, sous une agitation de 1000 rpm, et le mélange chauffé jusqu'à ce que la température de consigne soit atteinte. Une fois la température de réaction atteinte, le mélange est placé sous une pression de 30 bars. Une fois l'essai réalisé, le collier

chauffant entourant le réacteur est enlevé pour laisser refroidir le milieu réactionnel à température ambiante, l'agitation est arrêtée. Le réacteur est ensuite dépressurisé afin de récupérer le mélange réactionnel.

Dans le cas d'ajout d'amine tertiaire, celle-ci est introduite en même temps que l'alcène.

IV.2.3 - Réaction séquentielle hydroformylation/amination réductrice

La première étape d'hydroformylation est réalisée comme décrit dans le paragraphe précédent, à 90°C, sous 30 bar CO/H₂ (1 :2), dans le THF avec le complexe cationique [Rh(CO)₂((R,R)-PhBPE)]BF₄ (S/Rh = 1000) et le styrène (10 mmol). On laisse ensuite le milieu réactionnel refroidir à température ambiante, et l'agitation est arrêtée. Le réacteur est ensuite dépressurisé. La pipéridine (10 mmol) est injectée dans le réacteur sous atmosphère de CO/H₂. L'étape d'amination réductrice est réalisée pendant 4h, à 90°C, sous une pression de 30 bars du mélange CO/H₂, ou de H₂ seulement, avec la même procédure pour la mise sous pression que décrit dans les paragraphes précédents.

IV.3. Caractérisations GC et RMN des espèces

IV.3.1 – Hydroaminométhylation de l'oct-1-ène

Produits	t _R (min)
Oct-1-ène	2,60
nonanal	12,1
2-methyloctanal	11,05
1-(nonen-1-yl)piperidine	18,68
1-(2-methyloct-1-enyl)piperidine	17,72
1-nonylpiperidine	17,07
1-(2-methyloctyl)piperidine	16,03
1-(2-ethylheptyl)piperidine	15,75
1-(2-propylhexyl)piperidine	15,48

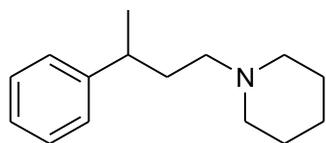
Caractérisation RMN : la nonylpipéridine a été caractérisée par RMN suite à l'amination réductrice du nonanal par la pipéridine.

N-Nonylpiperidine: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 298 K) : δ = 2.47-2.53 (m, br, 4H), 2.40 (t, 2H), 1.72 (q, 4H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.34-1.46 (m, 12H), 1.01 (t, , 3H).

GC-MS (EI) : m/z : 211 [M⁺], 196, 182, 168,154, 140, 124, 110, 98, 84, 70

IV.3.2 – Hydroaminométhylation de l'α-méthylstyrène

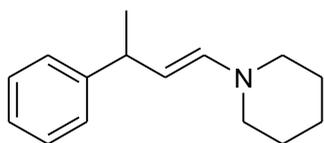
N-(3-Phenylbutyl)piperidine :



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298K) : $\delta = 7,38-7,54$ (m, 5H), 2,96-3,29 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 4H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,15-2,33 (m, 2H), 1,81 (q, 4H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,5 (d, 3H)
GC-MS (EI) : m/z : 217 [M⁺], 200, 174, 160, 139, 98, 91, 77, 70, 55, 41, 29.

L'essai de condensation du 3-phenylbuturaldéhyde et de la pipéridine a montré la formation d'un seul isomère énamine par RMN ^1H . Il s'agit de l'isomère le plus stable (E)

1-(E)-3-phenylbut-1-enyl)piperidine



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 298K) : $\delta = 7,34$ ($-\text{C}_6\text{H}_5$, m, 3H), 7,22 ($-\text{C}_6\text{H}_5$, m, 2H), 5.94 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$, d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.67 ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}-$, dd, $J = 13.9$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 3,50 (Ph- $\text{CH}-$, m, 1H), 2,84 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$, m, 4H), 1,64 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, m, 4H) 1,57 ($-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$, m, 2H), 1,45 ppm (CH_3 , d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (75,47 MHz, CDCl_3 , 298K) : $\delta = 23,23$ ($-\text{CH}_3$), 24,5 ($-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_2$), 25,6 ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 40,75 (Ph- $\text{CH}-$), 50,12 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 106,75 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 125,67 (CH^{aro}), 127,07 (CH^{aro}), 128,26 (CH^{aro}), 139,49 (C^{qua}), 148,10 ($=\text{CH}-\text{N}$).

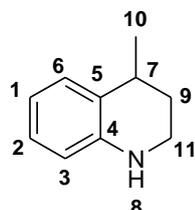
IV.3.3 – Hydroaminométhylation de l'isopropénylaniline

Réactif / Produit	GC	GC*
	tR (min)	tR (min)
2-isopropénylaniline	11,86	50,04
2-isopropylaniline	12,42	55,0
3,4-dihydro-4-méthylquinoline	14,83	64,7
3-(2-aminophenyl)butanal	18,83	-
1,2,3,4-tétrahydro-4-méthylquinoline	15,0	69,51 / 71,58

Caractérisation RMN ^1H du mélange brut réactionnel

L'analyse GCMS permettant difficilement de conclure quant aux pics correspondants aux masses de l'amine et de l'imine, l'analyse RMN ^1H du mélange brut réactionnel a été réalisée pour vérifier sans ambiguïté les produits formés. Pour cela, le mélange brut est tiré sous vide pour éliminer le solvant THF, on ressolubilise dans un minimum de CDCl_3 . L'analyse a montré la présence des pics caractéristiques de la 2-isopropénylaniline, de l'imine, de la 2-isopropylaniline, d'eau et de l'amine finale.

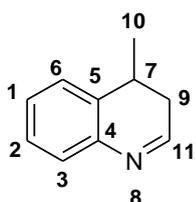
1,2,3,4-tétrahydro-4-méthylquinoline :



$C_{10}H_{13}N$
147,22 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 298K) : δ = 7.16 (**H₆**, d large, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (**H₂**, td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.74 (**H₁**, td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.55 (**H₃**, dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.92 (**NH**, s large, 1H), 3,37 (**H_{11a}**, **H_{11b}**, m, 2H), 3,1 (**H₇**, m, 1H), 2,06 (**H_{9a}**, m, 1H), 1,77 (**H_{9b}**, m, 1H), 1.39 (**H₁₀**, d, J = 7.0 Hz, 3H).

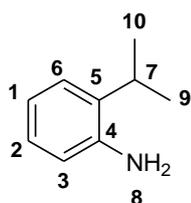
3,4-dihydro-4-méthylquinoline :



$C_{10}H_{11}N$
145,2 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 298K) : δ = 8.87 (**H₁₁**, d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (**H₆**, d large, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (**H₃**, dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7,8 (**H₂**, td, J = 6,9, 1.4 Hz, 1H), 7,66 (**H₁**, td, J = 6,9, 1.2 Hz, 1H), 3,85 (**H₇**, m, 1H), 1,94 (**H₉**, m, 2H), 1.36 (**H₁₀**, d, J = 6,9 Hz, 3H).

2-Isopropylaniline⁴(400 MHz, $CDCl_3$, 298K) :



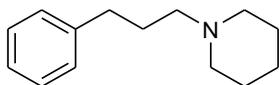
$C_9H_{13}N$
135,21 g/mol

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, 298K) : δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3.56 (s, br, 2H), 6.61 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.74-6.78 (m, 1H), 6.96-6.70 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H).

IV.3.4 – Hydroaminométhylation du styrène

Réactif / Produit	GC	GC*
	tR (min)	tR (min)
styrène	5,94	-
2-phenylpropionaldéhyde	10,85	-
3-phenylpropanal	11,84	-
1-(2-phénylpropyl)pipéridine	16,70	69,675 70,331
<i>N</i> -(3-Phénylpropyl)piperidine	17,74	78,34
1-(2-phenylprop-1-enyl)piperidine ((<i>Z</i>) et (<i>E</i>))	18,11	81,88 (large)

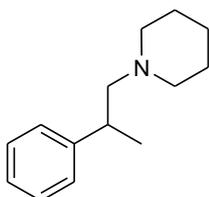
⁴ Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 10028-10029

N-(3-Phenylpropyl)piperidine

C₁₄H₂₁N
203,32 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298K) : δ = 7,34-7,22 (m, 5H), 2,46-2,41 (m, 4H), 2,71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1,9 (q, , 2H), 1,64 (m, 4H).

GC-MS (EI) *m/z*: 203 [M⁺], 174, 160, 146, 117, 98, 91, 77, 70, 55, 41

1-(2-phénylpropyl)pipéridine

C₁₄H₂₁N
203,32 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, 298K) : δ = 7,36-7,19 (m, 5H), 2,99 (sextuplet, 1H), 2,48-2,41 (m, 4H), 2,37-2,3 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 4H), 1,49-1,40 (m, 2H), 1,31 ppm (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)

GC-MS (EI): *m/z* : 203 [M⁺], 186, 144, 118, 105, 98, 91, 77, 70, 55

IV.3.5 - Hydroaminométhylation des allylbenzènes

Réactif / Produit	GC tR (min)
<i>cis</i> -2,6-diméthylmorpholine	6,14
allylbenzène	9,66
propenylbenzène	8,9
2,6-diméthyl-4-(2-phénylbutyl)morpholine	18,6
2,6-diméthyl-4-(2-méthyl-3-phénylpropyl)morpholine	19,0
2,6-diméthyl-4-(4-phénylbutyl)morpholine	20,1

IV.3.6 - Hydroaminométhylation du 1-*tert*-butyl-4-allylbenzène

Réactif / Produit	GC tR (min)
1- <i>tert</i> -butyl-4-allylbenzène	14,4
1- <i>tert</i> -butyl-4-(prop-1-enyl)benzene	15
2-(4- <i>tert</i> -butylphényl)butanal	16,82
Lilial	17,2
4-(4- <i>tert</i> -butylphényl)butanal	17,85
4-(2-(4- <i>tert</i> -butylphényl)butyl)-2,6-diméthylmorpholine	21,48
Forfenpropimorphe	22,5
Fenpropimorphe	22,1
4-(4-(4- <i>tert</i> -butylphényl)butyl)-2,6-diméthylmorpholine	23,3

La réaction d'amination réductrice du Lilial⁵ par la cis-2,6-diméthylmorpholine a permis d'identifier les pics correspondants aux Forfenpropimorphe et Fenpropimorphe en GC.

V. Données cristallographiques

Les données cristallographiques sont détaillées dans la partie expérimentale et le « supporting information » de la publication soumise à *Chemistry : An European Journal*.⁶ Une sélection de donnée est donnée dans les tableaux suivants.

Extrait de la partie expérimentale de la publication acceptée dans *Chemistry : A European Journal*, concernant les complexes 2 et [4].

X-ray crystallography. A single crystal of each compound was mounted under inert perfluoropolyether at the tip of a glass fibre and cooled in the cryostream of an Oxford-Diffraction XCALIBUR CCD diffractometer. Data were collected using the monochromatic MoK α radiation ($\lambda = 0.71073$).

The structures were solved by direct methods (SIR97)⁷ and refined by least-squares procedures on F^2 using SHELXL-97.⁸ All H atoms attached to carbon were introduced in idealised positions and treated as riding on their parent atoms in the calculations. In compound [4], one of the CO is disordered over two positions with an occupancy ratio of 2/3, whereas a CO with 1/3 occupancy factor is located on the axial position of a square pyramidal coordination. The C-O distances were restraints to reasonable bond lengths and the ellipsoids of the C and O atoms were restraints to have similar components (SHELXL-97).⁸ In both compounds the BF₄⁻ anions has been found to be partially disordered. The drawing of the molecules was realized with the help of ORTEP3.⁹ Crystal data and refinement parameters are given Supporting Information. Selected bond distances and angles are given in **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** Crystallographic data (excluding structure factors) have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 835039 & 835040. Copies of the data can be obtained free of charge on application to the Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK (fax: (+44) 1223-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

⁵ Echantillon fourni par la société Holis Technologies.

⁶ D.Crozet, A.Gual, D. McKay, C. Dinoi, C. Godard, M. Urrutigoity, J-C. Daran, L. Maron, C.Claver, P. Kalck, « Interplay between cationic and neutral species in the rhodium catalyzed hydroaminomethylation reaction », *Chem. Eur. J.*, article soumis.

⁷ A. Altomare A., M.C. Burla, M. Camalli, G.L.Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G.G. Moliterni., G. Polidori, R. Spagna (1999) SIR97- a program for automatic solution of crystal structures by direct methods, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 115-119.

⁸ Sheldrick, G.M. (1997) SHELXL97. Program for crystal structure refinement. University of Gottingen, Germany

⁹ Farrugia, L. J. (1997) ORTEP-3 for Windows, *J. Appl. Cryst.* **1997**, 30, 565

Tableau V. 3. Données cristallographiques.

Identification code	2	[4]
Empirical formula	C ₃₆ H ₃₆ O ₂ P ₂ Rh ₂ B ₄ F ₄	C _{36.39} H ₃₆ O _{2.39} P ₂ Rh ₂ B ₄ F ₄
Formula weight	752.31	977.95
Temperature, K	180(2)	180(2)
Wavelength, Å	0.71073	0.71073
Crystal system	Trigonal	Trigonal
Space group	P 3 ₁	P 3 ₁
a, Å	10.5099(7)	10.4878(6)
b, Å	10.5099(7)	10.4878(6)
c, Å	26.1252(18)	26.257(2)
α, °	90	90.0
β, °	90	90.0
γ, °	120	120.0
Volume, Å ³	2499.1(3)	2501.2(3)
Z	3	3
Density (calculated), Mg/m ³	1.500	1.520
Absorption coefficient, mm ⁻¹	0.663	0.665
F(000)	1152	1168
Crystal size, mm ³	0.52 x 0.38 x 0.37	0.35 x 0.23 x 0.11
Theta range, °	3.24 to 27.47	3.23 to 26.37
Reflections collected	18445	17146
Independent reflections (R _{int})	7213 (0.0222)	6753 (0.0276)
Completeness, %	98.2	99.8
Absorption correction	Multi-scan	Multi-scan
Max. and min. transmission	1.0 and 0.782	1.0 and 0.747
Refinement method	F2	F2
Data / restraints / parameters	7213 / 25 / 442	6753 / 51 / 466
Goodness-of-fit on F ²	1.016	0.993
R1, wR2 [I>2σ(I)]	0.0243, 0.0573	0.0231, 0.0512
R1, wR2 (all data)	0.0267, 0.0578	0.0259, 0.0519
Flack's parameter	0.000(14)	-0.018(13)
Residual density, e.Å ⁻³	0.510 / -0.364	0.255 / -0.312

Tableau V. 4. Sélection de distances de liaisons (Å) et d'angles de liaison (°) pour les composés **2** et [4]

	2	[4]
Rh – C1	1.907(3)	1.908(3)1.880(6)
Rh – C2	1.896(3)	1.880(6)
Rh – C2B		1.881(9)
Rh – C5		2.218(9)
C1 – O1	1.118(3)	1.118(3)
C2 – O2	1.119(4)	1.131(6)
C2B – O2B		1.133(10)
C5 – O5		1.114(10)
C1 – Rh – C2	91.97(12)	91.5(3)
C2B – Rh – C1		93.1(6)
C2 – Rh – C5		79.8(3)
C2B – Rh – C5		95.4(4)
C2 – Rh – C5		94.0(2)
P1 – Rh – C2	171.57(8)	178.0(3)
P1 – Rh – C1	92.84(9)	93.8(3)
P1 – Rh – C5		96.9(2)
P1 – Rh – C2B		163.8(5)
P2 – Rh – C2	90.82(8)	90.54(8)
P2 – Rh – C1	177.20(9)	178.0(3)
P2 – Rh – C5		100.1(2)
P2 – Rh – C2B		89.3(5)
P1 – Rh – P2	84.37(2)	84.16(2)

VI. Détails des calculs DFT

Les données concernent les complexes du chapitre 4. La description des méthodes de calcul apparait dans la partie expérimentale et les « supporting information » des publications publiées dans *Dalton Transactions*¹⁰ et *Chemistry : An European Journal*⁶.

Extrait du Supporting Information de la publication acceptée dans *Chemistry : A European Journal*, concernant les études théoriques des complexes 1, 2, 3, 4, 6, 7 et 8 et le mécanisme de formation de l'espèce monohydrure 3.

Calculations were carried out using Gaussian 03 package at the DFT level by means of the hybrid density functional B3PW91. For the Rh atom, the Stuttgart-Dresden pseudopotentials were used in combination with their associated basis sets augmented by a set of polarization functions (d-orbital polarization exponent of 0.387 for P). In the figures, Rh was represented with an added f polarisation function (f-orbital polarization exponents of 1.350). For the C, O and H atoms the all electron 6-31G(d,p) basis sets were used. The nature of the optimized stationary point, minima, has been verified by means of analytical frequency calculation at 298.15 K and 1 bar. The geometry optimizations have been achieved without any geometrical constraints. IRC calculations were made in order to get the two minima linked by every transition state. Solvent effects were included by means of CPCM single point calculations using THF as a solvent. The energy data presented correspond to the free enthalpy in gas phase or in THF solution of the computed compounds in which thermal, vibrational, translational and rotational contributions have been included.

Extrait du Supporting Information de la publication acceptée dans *Dalton Transactions* concernant l'espèce dimère 5 et sa formation à partir des complexes 6 et 3.

Calculations were performed using Gaussian 03 Revision E.01, adopting the B3PW91 functional. 6-31G** basis sets were used to describe C, H and O atoms whilst the Stuttgart-Dresden pseudopotential and associated basis sets were adopted for Rh and P. For P, the basis sets were polarized with an additional d-function ($\zeta = 0.180$). Geometry optimisations were performed without constraints and minima confirmed as such through analytical frequency calculations. Polarized Continuum Model calculations were performed using THF as solvent ($\epsilon = 7.58$) and UFF radii. Geometrical measurements were made using Mercury.

¹⁰ D. Crozet, D. McKay, C. Bijani, A.Gual, C.Godard, C. Claver, L. Maron, M.Urrutigoity, P.Kalck *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 3369-3373

2''

SCF (B3PW91) Energy = -1667.07695263

Enthalpy 0K = -1666.446258

Enthalpy 298K = -1666.407687

Free Energy 298K = -1666.522433

Rh -0.094935 -0.646307 -1.041088

P 1.608904 0.590574 0.100262

P -1.545246 0.326067 0.596869

C 1.122662 -1.179286 -2.398045

C -1.484157 -1.733954 -1.743079

O 1.802032 -1.441528 -3.281405

O -2.257501 -2.482417 -2.133786

C -0.564648 1.603231 1.589555

C 0.885265 1.179262 1.743717

H -1.039658 1.744992 2.564587

H -0.639483 2.543141 1.033635

H 1.495209 2.000463 2.131065

H 0.972287 0.323953 2.421904

C -3.161119 1.236808 0.163573

C -2.439881 -0.782853 1.857532

C 3.284006 -0.186037 0.612783

C 2.380003 2.115395 -0.804482

C 4.228883 1.025548 0.558653

C 3.650764 -1.408511 -0.199648

H 5.274233 0.699437 0.548601

H 4.098367 1.606663 1.478709

C 3.905119 1.901652 -0.659953

C 1.817788 3.430082 -0.325839

H 4.416466 2.867101 -0.597821

H 4.268495 1.414520 -1.569513

C 2.964204 -2.608257 0.045863

C 3.276282 -3.768874 -0.655824

C 4.283891 -3.753316 -1.621234

C 4.977781 -2.572126 -1.867779

C 4.665522 -1.409282 -1.161484

H 2.185525 -2.634486 0.805537

H 2.739687 -4.688946 -0.442432

H 4.531691 -4.657790 -2.168455

H 5.771965 -2.551063 -2.608222

H 5.237487 -0.509191 -1.362240

C 0.722571 3.995710 -0.995776

C 0.179434 5.210986 -0.583338

C 0.723178 5.885933 0.509545

C 1.817349 5.340421 1.178340

C 2.359687 4.124376 0.764506

H 0.308960 3.489376 -1.865779

H -0.656753 5.640442 -1.127959

H 0.307522 6.837614 0.826625

H 2.259167 5.866955 2.019370

H 3.227323 3.730050 1.286953

C -3.531850 0.124257 2.462643

C -1.513261 -1.520538 2.791622

H -4.420632 -0.486167 2.652238

H -3.217135 0.496517 3.440458

C -3.864802 1.327444 1.535954

C -3.915111 0.541136 -0.943470

H -3.544819 2.254462 2.020971

H -4.943873 1.422472 1.383316

C -1.078302 -2.807023 2.441620

C -0.200872 -3.516806 3.258012

C 0.261673 -2.951661 4.446074

C -0.167568 -1.676788 4.810822

C -1.047692 -0.968449 3.992606

H -1.444292 -3.263463 1.524772

H 0.108398 -4.518508 2.973582

H 0.936794 -3.506709 5.090475

H 0.170809 -1.234493 5.743535

H -1.380229 0.015209 4.312214

C -3.642081 0.880319 -2.277082

C -4.324866 0.269376 -3.325015

C -5.293529 -0.698629 -3.058571

C -5.576757 -1.042485 -1.738944

C -4.895001 -0.426086 -0.689566

H -2.895246 1.641055 -2.494017

H -4.107533 0.555839 -4.349949

H -5.830324 -1.173587 -3.874110

H -6.337446 -1.786374 -1.520975

H -5.150719 -0.693864 0.331962

H -2.866469 2.232655 -0.181930

H -2.916345 -1.517937 1.198318

H 2.083688 1.981419 -1.847925

H 3.130428 -0.501864 1.650285

2''_4''_TS

SCF (B3PW91) Energy = -1780.33500036

Enthalpy 0K = -1779.698923

Enthalpy 298K = -1779.656891

Free Energy 298K = -1779.780681

Negative frequency = -32.8641Cm⁻¹

Rh 0.173498 0.173414 0.977292

P 1.613291 -0.272877 -0.887186

P -1.572455 -0.023096 -0.655228

C 1.584429 0.031233 2.241040

C -1.078621 0.659379 2.318226

O 2.361340 -0.141621 3.063792

O -1.795965 1.031990 3.128864

C -0.805350 -0.455002 -2.331645

C 0.613663 0.075234 -2.454634

H -1.443761 -0.065614 -3.128728

H	-0.818372	-1.547574	-2.388025	H	-1.081636	6.078307	-2.828136
H	1.127106	-0.362347	-3.316231	H	-1.362501	4.163173	-4.386451
H	0.618747	1.164287	-2.571745	H	-2.200132	2.008014	-3.568830
C	-2.931941	-1.343457	-0.453511	C	-2.773947	-2.270269	1.875529
C	-2.877109	1.333310	-0.954179	C	-3.205644	-2.378473	3.194496
C	3.292547	0.567260	-1.225508	C	-4.299969	-1.634123	3.636227
C	2.381778	-2.005111	-1.087817	C	-4.960674	-0.790238	2.746872
C	3.904798	-0.343012	-2.314143	C	-4.530026	-0.685997	1.423864
C	4.115206	0.744832	0.027655	H	-1.927010	-2.860807	1.533739
H	4.994350	-0.251840	-2.284009	H	-2.693715	-3.051544	3.876388
H	3.595826	0.035413	-3.293116	H	-4.640940	-1.720002	4.663490
C	3.463522	-1.825845	-2.173670	H	-5.821058	-0.216021	3.077858
C	1.391433	-3.132166	-1.247699	H	-5.077338	-0.039268	0.743511
H	3.097606	-2.186381	-3.137645	H	-2.465674	-2.298096	-0.716017
H	4.313618	-2.468798	-1.923269	H	-3.233721	1.509087	0.067664
C	4.065120	1.966976	0.712938	H	2.874012	-2.126642	-0.115688
C	4.829028	2.177176	1.857887	H	3.058899	1.554710	-1.634925
C	5.658626	1.165935	2.341407	C	0.865422	3.638725	1.051921
C	5.725537	-0.050130	1.664848	O	0.429190	4.082072	2.003342
C	4.963904	-0.257909	0.515637				
H	3.429735	2.763556	0.335029	4''			
H	4.785239	3.135853	2.366729	SCF (B3PW91) Energy =	-1780.35679372		
H	6.258431	1.329386	3.231577	Enthalpy 0K =	-1779.718367		
H	6.381194	-0.837990	2.023974	Enthalpy 298K =	-1779.677269		
H	5.059025	-1.203341	-0.011242	Free Energy 298K =	-1779.796346		
C	0.924980	-3.794932	-0.103127	Rh	0.111621	-0.496417	-1.103030
C	0.002380	-4.834627	-0.199195	P	1.576725	0.601785	0.444643
C	-0.475631	-5.233698	-1.447366	P	-1.578126	-0.059073	0.600373
C	-0.016314	-4.588470	-2.594370	C	0.445367	0.861046	-2.440726
C	0.909481	-3.549486	-2.495764	C	-1.177417	-1.391080	-2.194619
H	1.302463	-3.501754	0.873972	O	0.650075	1.648851	-3.252058
H	-0.328764	-5.345941	0.700277	O	-1.914300	-1.968117	-2.850504
H	-1.184651	-6.052317	-1.526541	C	-0.741356	0.826590	2.049614
H	-0.366157	-4.903594	-3.573345	C	0.733540	0.477159	2.128914
H	1.262513	-3.077351	-3.408402	H	-1.251591	0.556232	2.977686
C	-3.988208	0.614520	-1.750429	H	-0.882259	1.897827	1.880336
C	-2.366944	2.640281	-1.504191	H	1.256797	1.127755	2.835236
H	-4.952088	1.042779	-1.456291	H	0.874452	-0.563385	2.440267
H	-3.883032	0.832138	-2.816433	C	-3.166157	0.964883	0.327313
C	-3.960384	-0.922381	-1.525296	C	-2.582902	-1.490470	1.366920
C	-3.427837	-1.420490	0.970470	C	3.344834	0.002101	0.807987
H	-3.698118	-1.419317	-2.464210	C	2.085132	2.444964	0.164038
H	-4.948594	-1.301190	-1.248219	C	3.976112	1.278779	1.406609
C	-2.211421	3.732599	-0.640474	C	4.095729	-0.579043	-0.366719
C	-1.751554	4.961274	-1.110240	H	5.063722	1.168615	1.458928
C	-1.432789	5.119987	-2.457527	H	3.619809	1.406269	2.436223
C	-1.588596	4.044315	-3.330611	C	3.584848	2.490863	0.552121
C	-2.055622	2.818622	-2.859658	C	1.163277	3.415825	0.857519
H	-2.472511	3.624624	0.409790	H	3.813157	3.426107	1.070790
H	-1.655136	5.797803	-0.424199	H	4.183226	2.488475	-0.363285

C	4.899070	-1.706097	-0.149466	H	1.976670	2.589758	-0.913756
C	5.662054	-2.251370	-1.179319	H	3.246719	-0.768378	1.579912
C	5.632078	-1.679921	-2.450155	C	1.127498	-2.138829	-0.844195
C	4.833535	-0.561836	-2.682841	O	1.700030	-3.125938	-0.744021
C	4.072410	-0.017019	-1.650134				
H	4.930733	-2.160598	0.838158	2'			
H	6.277978	-3.125012	-0.987714	SCF (B3PW91) Energy =	-900.434844940		
H	6.224572	-2.104488	-3.254889	Enthalpy 0K =	-900.017265		
H	4.799972	-0.111052	-3.670406	Enthalpy 298K =	-899.991268		
H	3.450668	0.848300	-1.862935	Free Energy 298K =	-900.074256		
C	0.083809	3.966307	0.151145	PCM (THF)Free Energy =	-900.445163		
C	-0.794733	4.856944	0.765678	C	0.231745	-0.595186	0.060355
C	-0.608511	5.214306	2.100931	C	1.292474	0.308665	-0.550002
C	0.469325	4.685823	2.810209	H	-0.453266	-0.037094	0.706606
C	1.348480	3.796821	2.193562	H	0.685245	-1.391520	0.658590
H	-0.053693	3.713650	-0.897614	H	0.838443	1.148835	-1.084497
H	-1.613010	5.287427	0.195346	H	1.963832	0.717552	0.211852
H	-1.286175	5.915001	2.579288	Rh	0.788885	-2.059606	-3.036350
H	0.634925	4.975174	3.843936	P	-0.761351	-1.429841	-1.313906
H	2.195198	3.414794	2.758354	P	2.310846	-0.664888	-1.809531
C	-3.742813	-0.800199	2.114041	C	3.482151	0.570283	-2.663092
C	-1.752854	-2.498774	2.117961	H	3.712829	0.093887	-3.623760
H	-4.636918	-1.424923	2.017852	C	3.693117	-1.521909	-0.797500
H	-3.529906	-0.757296	3.185016	H	3.548714	-1.145259	0.223157
C	-4.003509	0.636658	1.580951	C	-2.148776	-0.189366	-1.767446
C	-3.793047	0.652861	-1.008815	H	-2.020142	0.629110	-1.047725
H	-3.746890	1.361122	2.359824	C	-1.932521	-2.680310	-0.482807
H	-5.064615	0.789963	1.362352	H	-2.147360	-3.407251	-1.275575
C	-1.323764	-3.658529	1.457002	C	4.736010	0.528708	-1.778316
C	-0.532882	-4.606327	2.102573	H	5.591747	0.954121	-2.313743
C	-0.154205	-4.412889	3.429976	H	4.581293	1.148853	-0.885029
C	-0.581560	-3.270395	4.105190	C	4.987411	-0.924053	-1.377559
C	-1.374133	-2.324252	3.456956	H	5.800265	-1.011615	-0.648803
H	-1.630231	-3.829511	0.427463	H	5.289968	-1.503335	-2.259866
H	-0.223298	-5.501370	1.570983	C	-3.440856	-0.956352	-1.433706
H	0.453406	-5.154427	3.939926	H	-4.261746	-0.251626	-1.263464
H	-0.311228	-3.120664	5.146690	H	-3.727818	-1.574010	-2.294937
H	-1.714978	-1.457954	4.017380	C	-3.196748	-1.850347	-0.219007
C	-3.410711	1.394312	-2.137026	H	-3.058278	-1.238420	0.682570
C	-3.967081	1.137225	-3.387333	H	-4.049358	-2.510155	-0.024950
C	-4.918682	0.127883	-3.534796	C	2.896850	1.953242	-2.914331
C	-5.313487	-0.611460	-2.422060	H	2.651183	2.468467	-1.980453
C	-4.757359	-0.350385	-1.169952	H	3.629867	2.571395	-3.442604
H	-2.682866	2.195032	-2.027445	H	1.997226	1.912662	-3.536103
H	-3.667213	1.733556	-4.244362	C	3.645999	-3.044564	-0.796585
H	-5.358256	-0.071304	-4.507412	H	2.720265	-3.429470	-0.360015
H	-6.064640	-1.389306	-2.523823	H	3.733153	-3.448935	-1.809497
H	-5.099541	-0.924785	-0.313535	H	4.480829	-3.440551	-0.208429
H	-2.851737	2.013243	0.334945	C	-2.088876	0.358825	-3.187520
H	-2.980958	-1.978974	0.469736	H	-1.165745	0.913063	-3.378257

H	-2.159315	-0.441947	-3.929740
H	-2.927989	1.042254	-3.356324
C	-1.355928	-3.407217	0.724419
H	-1.126124	-2.719140	1.543977
H	-2.087619	-4.128613	1.102199
H	-0.448416	-3.965177	0.474081
C	-0.517911	-3.162591	-3.852180
C	2.115971	-2.412474	-4.341747
O	-1.310772	-3.837196	-4.330613
O	2.920913	-2.609123	-5.132965

2' 4' TS

SCF (B3PW91) Energy = -1013.68797510

Enthalpy 0K = -1013.264164

Enthalpy 298K = -1013.235146

Free Energy 298K = -1013.326852

Negative frequency = -24.6505 cm-1

Rh -0.009447 0.887358 -0.551094

P 1.601706 -0.801974 0.062613

P -1.632731 -0.722019 0.212663

C -1.374250 2.035525 -1.186038

O -2.179989 2.710313 -1.642880

C 1.366218 2.070721 -1.094566

O 2.180314 2.820432 -1.391298

C 0.403608 2.468012 2.328542

O -0.045284 3.510759 2.367711

C -0.686298 -2.045661 1.175190

C 0.642797 -2.369425 0.518056

C -3.108430 -0.289273 1.349576

C -3.414787 1.203809 1.425036

C -2.697894 -1.553045 -1.153043

C -2.544573 -3.069227 -1.241341

C 2.942397 -1.419484 -1.154502

C 3.124256 -0.525371 -2.378029

C 2.826715 -0.362021 1.471740

C 2.780431 -1.311548 2.665416

C 4.197206 -1.519514 -0.266998

C 4.181287 -0.363060 0.737629

C -4.256341 -1.122035 0.750245

C -4.124027 -1.107316 -0.775542

H 1.265012 -2.999504 1.159455

H 0.496353 -2.901286 -0.426914

H -1.311809 -2.936823 1.279679

H -0.540578 -1.621308 2.174021

H -5.223310 -0.719972 1.071375

H -4.206340 -2.153289 1.118906

H -4.862081 -1.762674 -1.250574

H -4.312809 -0.096073 -1.154178

H 4.321162 0.587775 0.209761

H 5.001849 -0.444536 1.458799

H 4.203471 -2.476322 0.267936

H 5.101183 -1.499097 -0.885212

H 2.609945 -2.410248 -1.481719

H 2.553419 0.643120 1.801416

H -2.383011 -1.101841 -2.097987

H -2.832662 -0.651625 2.345559

H -4.223504 1.371596 2.143827

H -2.550088 1.783829 1.757023

H -3.745309 1.607704 0.464005

H -3.165607 -3.442773 -2.062242

H -1.516544 -3.376653 -1.452498

H -2.874370 -3.578012 -0.330424

H 3.838669 -0.991564 -3.064445

H 2.185980 -0.378511 -2.920840

H 3.522227 0.458560 -2.114431

H 3.474235 -0.953191 3.433110

H 1.788648 -1.357309 3.124929

H 3.086138 -2.329727 2.405231

4'

SCF (B3PW91) Energy = -1013.70485599

Enthalpy 0K = -1013.278969

Enthalpy 298K = -1013.250502

Free Energy 298K = -1013.339291

Rh 0.001469 1.164591 0.027384

P 1.672751 -0.536538 -0.177367

P -1.569760 -0.722599 -0.025975

C 0.828879 1.764223 1.668464

C -1.443342 2.402208 0.211075

O 1.323023 2.139568 2.634365

O -2.304000 3.149067 0.308384

C -0.541715 -2.305382 -0.226192

C 0.796352 -2.047324 -0.898566

H -1.121975 -3.044902 -0.783679

H -0.401103 -2.689545 0.787267

H 1.456879 -2.915565 -0.812975

H 0.673149 -1.825707 -1.964082

C -2.787715 -1.149764 1.386445

C -2.918138 -0.686763 -1.398608

C 3.203805 -0.298241 -1.261841

C 2.685791 -1.094322 1.339604

C 4.094290 -1.448447 -0.767312

C 3.832302 1.081460 -1.073779

H 5.114733 -1.328563 -1.146615

H 3.726899 -2.399858 -1.168300

C 4.080242 -1.479062 0.773385

C 2.021152 -2.175586 2.185592

H 4.368293 -2.471979 1.131962

H 4.826500 -0.781246 1.164408

C -4.233424 -0.712965 -0.596799

C -2.809993 -1.812536 -2.423324
 H -4.497494 0.301776 -0.277569
 H -5.056167 -1.065811 -1.228054
 C -4.047376 -1.608790 0.632321
 C -3.028789 0.021510 2.334401
 H -3.935001 -2.653241 0.317513
 H -4.923073 -1.571009 1.289601
 H -2.334907 -1.976683 1.943751
 H -2.790914 0.271750 -1.909406
 H 2.772635 -0.187913 1.945789
 H 2.905554 -0.440485 -2.305967
 C 0.389669 1.712418 -1.801059
 O 0.599631 2.047117 -2.877860
 H -3.687007 -0.294443 3.150378
 H -2.096019 0.381775 2.777620
 H -3.512966 0.865640 1.833806
 H -3.557608 -1.656728 -3.208078
 H -1.831469 -1.842725 -2.912910
 H -3.005773 -2.795940 -1.984180
 H 2.654729 -2.399341 3.049780
 H 1.048820 -1.855858 2.572960
 H 1.890702 -3.110251 1.630677
 H 4.752780 1.144075 -1.663009
 H 3.170658 1.884704 -1.405003
 H 4.097012 1.276697 -0.029808

2'_6'_TS

SCF (B3PW91) Energy = -901.599009667

Enthalpy 0K = -901.167520

Enthalpy 298K = -901.141214

Free Energy 298K = -901.223359

PCM (THF) Free Energy = -901.609081

Negative frequency = -617.5173 cm⁻¹

C -0.478521 -1.798209 1.330957
 C 0.835092 -1.166253 1.764005
 H -1.039390 -2.181321 2.189087
 H -0.306606 -2.630097 0.640847
 H 0.672179 -0.363244 2.489333
 H 1.509532 -1.899217 2.218759
 Rh 0.013289 0.742567 -0.986510
 P -1.533464 -0.524998 0.410925
 P 1.698651 -0.390127 0.275794
 C 3.209558 0.570959 0.920839
 H 3.361889 1.349227 0.162960
 C 2.732281 -1.798382 -0.514311
 H 2.636208 -2.612592 0.216108
 C -2.596568 0.316453 1.770347
 H -2.332507 -0.217640 2.691887
 C -2.998688 -1.476645 -0.346285
 H -3.322795 -0.832372 -1.173275

C 4.351942 -0.449404 0.819708
 H 5.319267 0.063691 0.841493
 H 4.328907 -1.119238 1.689795
 C 4.168505 -1.253107 -0.466629
 H 4.884946 -2.078478 -0.536039
 H 4.341427 -0.607358 -1.337656
 C -4.041498 -0.037990 1.378721
 H -4.696793 0.029006 2.253676
 H -4.410173 0.697145 0.650904
 C -4.066063 -1.432653 0.753838
 H -3.848683 -2.194525 1.514648
 H -5.051941 -1.671737 0.340111
 C 3.037623 1.215535 2.290099
 H 2.900850 0.467620 3.077067
 H 3.937135 1.787778 2.538924
 H 2.194403 1.911527 2.322240
 C 2.293752 -2.295167 -1.882836
 H 1.260813 -2.654944 -1.885729
 H 2.387242 -1.515049 -2.644305
 H 2.933697 -3.129175 -2.189987
 C -2.345756 1.806402 1.952301
 H -1.325393 2.017859 2.284118
 H -2.519944 2.358953 1.023332
 H -3.027509 2.209509 2.708881
 C -2.667192 -2.857549 -0.893359
 H -2.371942 -3.551244 -0.100124
 H -3.549427 -3.282180 -1.383128
 H -1.867278 -2.821063 -1.639858
 C -1.421435 1.475146 -2.009565
 C 0.575800 2.456701 -0.247579
 O -2.281708 1.897315 -2.633364
 O 0.931724 3.480009 0.125384
 H 0.287121 -0.362381 -2.187952
 H 0.905838 0.469268 -2.341589

6'

SCF (B3PW91) Energy = -901.617500649

Enthalpy 0K = -901.183266

Enthalpy 298K = -901.156900

Free Energy 298K = -901.240328

PCM (THF) Free Energy = -901.626509

C 0.531000 -1.296000 -1.788000
 C -0.800000 -0.602000 -2.048000
 H 1.096000 -1.425000 -2.717000
 H 0.379000 -2.286000 -1.348000
 H -0.652000 0.372000 -2.524000
 H -1.444000 -1.199000 -2.701000
 Rh -0.049000 0.338000 1.160000
 P 1.568000 -0.303000 -0.556000
 P -1.707000 -0.282000 -0.422000

C	-3.158000	0.905000	-0.768000	C	0.965640	-1.722593	-1.632417
H	-3.266000	1.457000	0.173000	C	-0.366309	-1.197058	-2.147613
C	-2.816000	-1.803000	-0.100000	H	1.650466	-1.959951	-2.453086
H	-2.782000	-2.351000	-1.051000	H	0.824777	-2.631072	-1.038537
C	2.605000	0.900000	-1.631000	H	-0.221699	-0.299115	-2.756453
H	2.357000	0.619000	-2.663000	H	-0.878947	-1.940588	-2.766148
C	3.054000	-1.398000	-0.087000	Rh	-0.002848	0.211148	1.017533
H	3.362000	-1.008000	0.891000	P	1.771463	-0.447449	-0.488273
C	-4.361000	-0.034000	-0.932000	P	-1.484699	-0.712142	-0.696060
H	-5.294000	0.517000	-0.778000	C	-2.915293	0.313757	-1.446861
H	-4.388000	-0.425000	-1.958000	H	-3.199011	0.990868	-0.632040
C	-4.214000	-1.186000	0.062000	C	-2.587622	-2.253330	-0.383265
H	-4.982000	-1.952000	-0.087000	H	-2.380015	-2.915732	-1.233489
H	-4.333000	-0.813000	1.088000	C	2.824955	0.637522	-1.673292
C	4.058000	0.491000	-1.336000	H	2.785445	0.090356	-2.623875
H	4.714000	0.816000	-2.150000	C	3.297496	-1.306981	0.279856
H	4.402000	1.005000	-0.428000	H	3.409085	-0.804131	1.247946
C	4.120000	-1.021000	-1.124000	C	-4.044919	-0.701100	-1.665969
H	3.921000	-1.545000	-2.068000	H	-5.012049	-0.190879	-1.736041
H	5.112000	-1.341000	-0.787000	H	-3.891091	-1.220855	-2.621293
C	-2.945000	1.886000	-1.914000	C	-4.016675	-1.708708	-0.519138
H	-2.846000	1.372000	-2.876000	H	-4.722047	-2.530978	-0.681724
H	-3.810000	2.552000	-1.990000	H	-4.313337	-1.218084	0.417987
H	-2.064000	2.518000	-1.767000	C	4.244473	0.527750	-1.101266
C	-2.392000	-2.720000	1.037000	H	4.981464	0.828429	-1.854243
H	-1.410000	-3.169000	0.862000	H	4.353571	1.219545	-0.254845
H	-2.355000	-2.184000	1.990000	C	4.465325	-0.907010	-0.631142
H	-3.114000	-3.537000	1.137000	H	4.504665	-1.580900	-1.497564
C	2.317000	2.379000	-1.421000	H	5.417408	-1.018560	-0.101027
H	1.288000	2.643000	-1.680000	C	-2.555456	1.129969	-2.681330
H	2.500000	2.680000	-0.384000	H	-2.329171	0.487504	-3.538027
H	2.977000	2.980000	-2.055000	H	-3.399709	1.765394	-2.969748
C	2.756000	-2.886000	0.041000	H	-1.693279	1.783768	-2.512783
H	2.476000	-3.329000	-0.920000	C	-2.322700	-2.994264	0.917682
H	3.650000	-3.411000	0.392000	H	-1.311741	-3.408836	0.958759
H	1.958000	-3.085000	0.762000	H	-2.458628	-2.341662	1.785865
C	1.134000	0.398000	2.664000	H	-3.022842	-3.830627	1.019469
C	-0.277000	2.281000	0.888000	C	2.359559	2.065551	-1.898001
O	1.803000	0.374000	3.588000	H	1.345205	2.106460	-2.306876
O	-0.486000	3.401000	0.813000	H	2.395285	2.634446	-0.963929
H	-0.088000	-1.209000	1.468000	H	3.022019	2.565885	-2.612747
H	-1.251000	0.358000	2.182000	C	3.165645	-2.808602	0.500442
6'_3'_TS				H	3.071613	-3.349722	-0.446190
SCF (B3PW91) Energy = -1036.73306473				H	4.064307	-3.183956	1.001297
Enthalpy 0K = -1036.206785				H	2.313929	-3.069341	1.134258
Enthalpy 298K = -1036.174846				C	0.359231	-1.351317	2.217697
Free Energy 298K = -1036.269843				O	0.579302	-2.023401	3.119162
PCM (THF) Free Energy = -1036.735097				H	0.392515	3.508648	-0.757611
Negative frequency = -675.2869Cm-1				N	-0.083006	3.380923	0.131366
				C	0.704765	3.995323	1.202709

H	0.230368	3.778656	2.163574
H	1.706788	3.560427	1.216675
H	0.782489	5.082811	1.087534
C	-1.445518	3.912068	0.040483
H	-1.976383	3.425317	-0.780153
H	-1.976884	3.704413	0.972214
H	-1.455397	4.996276	-0.125538
H	-0.066107	1.880947	0.387315
H	1.097859	1.007381	1.826804
C	-1.331147	1.047909	2.047677
O	-2.134535	1.552139	2.698739

3'

SCF (B3PW91) Energy = -901.212597110

Enthalpy 0K = -900.788550

Enthalpy 298K = -900.762271

Free Energy 298K = -900.845098

PCM (THF) Free Energy = -901.179883

C	0.174030	-0.934263	0.258926
C	1.323278	-0.028790	-0.169064
H	-0.499334	-0.430689	0.961637
H	0.556427	-1.839108	0.743015
H	0.939894	0.884103	-0.636961
H	1.944905	0.263396	0.684078
Rh	0.871422	-2.148621	-2.882271
P	-0.793576	-1.506095	-1.273608
P	2.374463	-0.917578	-1.484772
C	3.542351	0.434842	-2.165233
H	3.861184	0.012563	-3.126793
C	3.772018	-1.731762	-0.436718
H	3.543738	-1.466947	0.603853
C	-2.095836	-0.103006	-1.482437
H	-1.906159	0.578127	-0.642548
C	-2.081472	-2.747739	-0.607883
H	-2.347648	-3.326208	-1.501620
C	4.736475	0.441074	-1.207939
H	5.598574	0.954798	-1.651962
H	4.475370	0.992794	-0.293680
C	5.060906	-1.013990	-0.868517
H	5.830275	-1.092534	-0.090907
H	5.464006	-1.510939	-1.761665
C	-3.448583	-0.797147	-1.262259
H	-4.218218	-0.067341	-0.983508
H	-3.773870	-1.255831	-2.206026
C	-3.281246	-1.886291	-0.202960
H	-3.094905	-1.430292	0.779802
H	-4.187119	-2.496655	-0.101371
C	2.890404	1.785889	-2.418235
H	2.601651	2.279318	-1.483990
H	3.586175	2.454809	-2.937702

H	1.998541	1.686595	-3.045846
C	3.833413	-3.245713	-0.578932
H	2.905940	-3.721834	-0.249731
H	3.988925	-3.534851	-1.623231
H	4.658474	-3.655563	0.016408
C	-2.000504	0.666636	-2.790820
H	-1.020880	1.135711	-2.917335
H	-2.161680	0.009835	-3.650423
H	-2.760495	1.456643	-2.823911
C	-1.570610	-3.701441	0.462717
H	-1.319165	-3.173077	1.388165
H	-2.340682	-4.441676	0.708462
H	-0.685360	-4.249227	0.125796
C	0.687466	-4.017941	-2.640853
O	0.586829	-5.172343	-2.579036
C	0.319050	-1.256078	-4.466957
O	0.037642	-0.805277	-5.497488
H	2.138222	-2.528165	-3.740960

3a' (with f polarisation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -901.246044

Free Energy 298K = -900.877750

PCM (THF) Free Energy = -901.216108

C	0.115126	-0.871923	0.264844
C	1.360698	-0.069004	-0.107124
H	-0.573810	-0.272798	0.870812
H	0.393580	-1.750514	0.858528
H	1.076188	0.912901	-0.502054
H	1.986816	0.105467	0.774296
Rh	0.884658	-2.116864	-2.844889
P	-0.762817	-1.560237	-1.254915
P	2.349304	-0.897841	-1.486025
C	3.441467	0.520459	-2.061287
C	3.799103	-1.742138	-0.616876
C	-2.127655	-0.324422	-1.639580
C	-1.990930	-2.761149	-0.498558
C	4.418574	0.714562	-0.891935
H	5.267590	1.345558	-1.183386
H	3.907247	1.242640	-0.078196
C	4.897273	-0.667730	-0.396793
H	5.177565	-0.613430	0.661307
H	5.803894	-0.961768	-0.936546
C	-3.276220	-0.593041	-0.632406
H	-3.424427	0.281289	0.011224
H	-4.213655	-0.726067	-1.182902
C	-2.980920	-1.841830	0.234512
H	-2.544627	-1.533766	1.191357
H	-3.904582	-2.380201	0.478997
C	0.911977	-4.002274	-2.618930
O	0.960254	-5.158523	-2.547451

C	0.131059	-1.267669	-4.368031	H	3.897835	3.273623	1.064463
O	-0.297689	-0.795136	-5.335912	H	4.218840	2.321834	-0.373679
H	2.141087	-2.354826	-3.777016	C	4.863553	-1.718337	-0.226513
C	4.132016	0.194220	-3.385454	C	5.653963	-2.238498	-1.248201
H	3.400533	0.000331	-4.174450	C	5.573648	-1.705596	-2.533820
H	4.767516	1.030670	-3.698991	C	4.692910	-0.656567	-2.786036
H	4.770412	-0.692435	-3.306247	C	3.902045	-0.139254	-1.760949
H	2.805282	1.403470	-2.196441	H	4.931813	-2.142742	0.773087
H	4.138719	-2.463362	-1.369186	H	6.328408	-3.064822	-1.040385
C	3.407912	-2.526669	0.632441	H	6.184384	-2.112307	-3.334921
H	2.608349	-3.243355	0.416746	H	4.607628	-0.243648	-3.787380
H	4.264067	-3.092823	1.016059	H	3.195473	0.652512	-1.992842
H	3.069891	-1.865223	1.438493	C	0.153022	3.965549	0.150280
C	-2.651968	-3.627754	-1.571364	C	-0.692053	4.878451	0.777890
H	-1.915042	-4.227386	-2.110900	C	-0.466312	5.248767	2.103359
H	-3.377754	-4.307706	-1.110684	C	0.616856	4.702856	2.789812
H	-3.190044	-3.023503	-2.309704	C	1.461197	3.789391	2.160141
H	-1.454037	-3.406023	0.207242	H	-0.024520	3.690749	-0.886226
H	-2.448361	-0.627952	-2.643659	H	-1.522319	5.309447	0.224712
C	-1.674144	1.130404	-1.716532	H	-1.120838	5.964594	2.592568
H	-0.859419	1.255470	-2.436840	H	0.811370	4.992427	3.819131
H	-2.501154	1.773846	-2.037113	H	2.307346	3.385815	2.710683
H	-1.333716	1.499238	-0.742173	C	-3.594494	-1.181560	2.158486

3a'' (with f polariation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -1667.889991

Free Energy 298K = -1667.328414

PCM (THF) Free Energy = -1667.846066

Rh	-0.060026	-0.303848	-1.248360	H	-4.430509	-1.882192	2.052939
P	1.484130	0.589328	0.304945	H	-3.356073	-1.172640	3.225338
P	-1.608299	-0.188539	0.503973	C	-4.004766	0.246768	1.710932
C	-0.095966	1.107463	-2.510891	C	-4.037090	0.279963	-0.873841
H	-1.251898	-0.893442	-2.094492	H	-3.713177	0.965188	2.484017
O	-0.139761	1.939414	-3.319833	H	-5.092052	0.334083	1.610055
C	-0.824275	0.757299	1.930504	C	-0.770725	-3.616011	1.299740
C	0.677165	0.495924	2.001005	C	0.184381	-4.441629	1.887596
H	-1.300980	0.501394	2.882387	C	0.525755	-4.275376	3.228985
H	-1.015580	1.818050	1.733563	C	-0.099904	-3.276011	3.972263
H	1.157060	1.187682	2.700013	C	-1.053809	-2.449305	3.379843
H	0.864851	-0.526200	2.348258	H	-1.028392	-3.755144	0.253522
C	-3.308566	0.647801	0.397156	H	0.659208	-5.217674	1.293720
C	-2.397466	-1.704076	1.334770	H	1.264957	-4.922735	3.692592
C	3.199728	-0.093405	0.706656	H	0.148615	-3.140739	5.021815
C	2.117683	2.394056	0.127690	H	-1.528138	-1.683021	3.986637
C	3.904776	1.109131	1.372164	C	-3.789160	1.006867	-2.047193
C	3.977942	-0.657902	-0.462269	C	-4.439287	0.695821	-3.237501
H	4.982728	0.931100	1.457247	C	-5.355711	-0.354673	-3.282966
H	3.519587	1.231961	2.392390	C	-5.614457	-1.085274	-2.126181
C	3.610556	2.359016	0.535911	C	-4.962241	-0.769967	-0.934139
C	1.241020	3.398770	0.831868	H	-3.071128	1.822127	-2.025680
				H	-4.228661	1.276198	-4.131549
				H	-5.865238	-0.598305	-4.210990
				H	-6.329821	-1.903220	-2.145893
				H	-5.190724	-1.347337	-0.042804

H	-3.110875	1.725405	0.380444
H	-2.780425	-2.245434	0.461152
H	2.035018	2.585378	-0.946459
H	3.051642	-0.895867	1.437866
C	0.769879	-1.979510	-1.610465
O	1.210352	-3.004107	-1.918675

3b' (with f polarisation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -901.238594

Free Energy 298K = -900.871317

PCM (THF) Free Energy = -901,208809

C	0.162123	-0.825765	0.254741
C	1.425798	-0.040296	-0.105519
H	-0.471278	-0.249798	0.937193
H	0.429391	-1.756730	0.767753
H	1.150883	0.939914	-0.513223
H	2.033025	0.144794	0.786476
Rh	0.860988	-2.036786	-2.816084
P	-0.794499	-1.388905	-1.271673
P	2.429073	-0.860195	-1.483035
C	3.574054	0.557688	-2.005520
C	3.817564	-1.853721	-0.637147
C	-2.078801	-0.036889	-1.662859
C	-2.065869	-2.593532	-0.541038
C	4.811665	0.386662	-1.109301
H	5.668436	0.948114	-1.502801
H	4.604266	0.787233	-0.108596
C	5.116666	-1.111639	-1.010926
H	5.907974	-1.315533	-0.279293
H	5.484695	-1.471920	-1.978374
C	-3.422138	-0.784752	-1.568356
H	-4.256396	-0.079827	-1.466499
H	-3.596554	-1.349525	-2.491810
C	-3.346226	-1.755087	-0.384791
H	-3.312131	-1.188386	0.554299
H	-4.234224	-2.396968	-0.333335
C	1.154132	-3.556248	-3.890874
O	1.342391	-4.518527	-4.509348
C	0.468722	-0.808976	-4.219887
O	0.199967	-0.066708	-5.065880
H	1.102246	-3.116025	-1.646858
H	-1.886709	0.267195	-2.696197
C	-2.040320	1.205313	-0.773337
H	-1.060655	1.692965	-0.780655
H	-2.771492	1.939385	-1.131781
H	-2.293557	0.977822	0.267395
C	-2.253542	-3.821235	-1.431144
H	-1.305041	-4.339717	-1.592963
H	-2.962527	-4.519598	-0.970489
H	-2.638316	-3.549781	-2.419569

H	-1.688619	-2.916757	0.436352
H	3.060202	1.500774	-1.785233
C	3.899020	0.509525	-3.498533
H	2.996270	0.617656	-4.104843
H	4.587762	1.320707	-3.763540
H	4.367312	-0.436982	-3.786893
C	3.660875	-2.050373	0.869880
H	2.694782	-2.494143	1.130356
H	4.439723	-2.728203	1.237948
H	3.762813	-1.110817	1.423371
H	3.784924	-2.834507	-1.119883

3b''(with f polarisation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -1667.882825

Free Energy 298K = -1667.321918

PCM (THF) Free Energy = -1667,836739

Rh	-0.141693	-0.023483	-1.330058
P	1.435624	0.678143	0.284499
P	-1.697973	-0.190674	0.432448
C	-0.338369	0.454494	-3.138360
H	-0.606535	1.502555	-1.124934
O	-0.463469	0.807947	-4.235669
C	-0.956313	0.842720	1.825042
C	0.554943	0.629145	1.951681
H	-1.447508	0.632860	2.780896
H	-1.169123	1.886096	1.564890
H	0.980822	1.356225	2.650028
H	0.753344	-0.373468	2.346191
C	-3.458402	0.502952	0.337005
C	-2.352318	-1.750245	1.300276
C	3.082981	-0.123642	0.764911
C	2.195835	2.439407	0.151161
C	3.856891	1.033876	1.433961
C	3.854716	-0.770749	-0.364874
H	4.916679	0.780544	1.553859
H	3.451109	1.199750	2.440153
C	3.677216	2.287752	0.572566
C	1.396539	3.496775	0.868578
H	4.036318	3.185314	1.086857
H	4.288041	2.180103	-0.329999
C	4.664780	-1.877062	-0.073442
C	5.446516	-2.477920	-1.056836
C	5.433185	-1.981544	-2.359586
C	4.627442	-0.887722	-2.667042
C	3.844578	-0.289421	-1.680069
H	4.680749	-2.271896	0.940436
H	6.062450	-3.337424	-0.805868
H	6.038166	-2.450145	-3.130773
H	4.595927	-0.501247	-3.682089
H	3.192698	0.536384	-1.951856

SCF (B3PW91) Energy = -1035.593696
 Free Energy 298K = -1035.139062
 PCM (THF) Free Energy = -1035.603576

C	0.045414	-1.021164	0.089838
C	1.215568	-0.086246	-0.194894
H	-0.673184	-0.556521	0.773178
H	0.384994	-1.952563	0.557046
H	0.846115	0.893944	-0.510352
H	1.811133	0.071678	0.707737
Rh	0.794880	-2.044984	-3.043339
P	-0.823489	-1.521002	-1.482300
P	2.308407	-0.682465	-1.607169
C	3.230452	0.919952	-2.035076
C	3.826232	-1.515007	-0.800413
C	-2.128946	-0.226957	-1.827846
C	-2.094485	-2.784163	-0.960010
C	4.498161	0.859693	-1.165213
H	5.261412	1.553070	-1.536507
H	4.263266	1.171417	-0.140224
C	5.003165	-0.585571	-1.162462
H	5.833237	-0.722887	-0.460712
H	5.394140	-0.838052	-2.155792
C	-3.242973	-0.518363	-0.790152
H	-3.219783	0.247445	-0.008245
H	-4.215136	-0.419972	-1.282171
C	-3.086465	-1.925558	-0.150071
H	-2.728834	-1.827952	0.879942
H	-4.051388	-2.438610	-0.087711
C	0.792338	-3.822834	-2.340949
O	0.774111	-4.899252	-1.924257
H	1.722144	-3.552621	-4.935118
N	2.227281	-2.733715	-4.602054
C	3.533391	-3.207139	-4.102276
H	4.103794	-2.354720	-3.729845
H	3.387150	-3.919455	-3.289843
H	4.106581	-3.688740	-4.903667
C	2.418059	-1.856038	-5.778488
H	1.459651	-1.667522	-6.261952
H	2.845395	-0.906373	-5.457316
H	3.093398	-2.326115	-6.503152
C	-0.208506	-1.092988	-4.358980
O	-0.852226	-0.543313	-5.144032
H	3.936794	-2.484314	-1.294788
C	3.712842	-1.764480	0.704133
H	2.819242	-2.338244	0.969399
H	4.578700	-2.343886	1.041431
H	3.705956	-0.834304	1.280936
C	3.521460	1.072834	-3.526288
H	2.600438	1.028973	-4.115250
H	3.997212	2.040110	-3.719603

H	4.203011	0.299001	-3.896093
H	2.583546	1.747839	-1.724535
H	-1.605805	-3.529477	-0.322598
C	-2.747640	-3.481666	-2.155699
H	-3.275433	-2.775652	-2.804844
H	-2.021383	-4.021486	-2.767837
H	-3.485792	-4.204150	-1.793224
C	-1.668793	1.226991	-1.860243
H	-0.866632	1.390256	-2.586110
H	-2.504837	1.872577	-2.147484
H	-1.326074	1.563767	-0.876449
H	-2.489803	-0.497542	-2.827244

8b' (with f polarisation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -1035.591950
 Free Energy 298K = -1035.141227
 PCM (THF) Free Energy = -1035.598193

C	-0.024498	-0.265225	0.225981
C	1.208774	0.455754	-0.304782
H	-0.768364	0.455383	0.578556
H	0.232885	-0.906879	1.074689
H	0.922838	1.273394	-0.975177
H	1.794634	0.888924	0.512217
Rh	0.834777	-1.996886	-2.665444
P	-0.801608	-1.392600	-1.059979
P	2.280787	-0.680752	-1.326916
C	3.627836	0.432373	-1.999578
C	3.475452	-1.492397	-0.128967
C	-2.260586	-0.435005	-1.754365
C	-1.917668	-2.486824	-0.019660
C	4.389381	0.833526	-0.720893
H	5.389332	1.193395	-0.983485
H	3.883393	1.675823	-0.238936
C	4.469563	-0.368201	0.260085
H	4.251147	-0.030626	1.278506
H	5.481952	-0.782159	0.289746
C	-3.389994	-0.542393	-0.695621
H	-3.622978	0.448714	-0.293466
H	-4.303364	-0.893319	-1.185400
C	-2.996525	-1.498241	0.458383
H	-2.611952	-0.922782	1.307207
H	-3.870190	-2.042545	0.833546
C	-0.480354	-2.924732	-3.653376
O	-1.265150	-3.497765	-4.265371
C	1.412022	-1.071175	-4.210475
O	1.617568	-0.435603	-5.149967
H	-2.543203	-1.011580	-2.643509
C	-1.931005	0.985316	-2.203915
H	-1.121116	0.995019	-2.940446
H	-2.807965	1.445227	-2.670293

H	-1.644479	1.622259	-1.359767	C	-3.380040	-0.898352	-1.717686
C	-2.491843	-3.653036	-0.824263	H	-4.268396	-0.259675	-1.661485
H	-1.708464	-4.319944	-1.193392	H	-3.489948	-1.508878	-2.621643
H	-3.161929	-4.245683	-0.192899	C	-3.255902	-1.808296	-0.491593
H	-3.076759	-3.311614	-1.684118	H	-3.302694	-1.206907	0.423872
H	-1.338197	-2.875732	0.825926	H	-4.082775	-2.524750	-0.438254
H	3.157453	1.302452	-2.470856	C	-0.660873	-2.393985	-3.998739
C	4.534189	-0.270213	-3.013752	O	-1.548673	-2.611242	-4.705037
H	3.994009	-0.614553	-3.897572	H	1.579847	-3.641692	-4.632037
H	5.302000	0.431974	-3.354280	N	2.124044	-2.804282	-4.433570
H	5.057162	-1.126824	-2.575663	C	3.430108	-3.286095	-3.947829
C	2.863645	-2.225406	1.061105	H	4.060001	-2.434008	-3.688663
H	2.132976	-2.981208	0.753349	H	3.282524	-3.905282	-3.061126
H	3.646100	-2.733826	1.633861	H	3.944840	-3.879175	-4.714622
H	2.365540	-1.532441	1.746442	C	2.260431	-2.082116	-5.717341
H	4.005081	-2.221884	-0.756286	H	1.272424	-1.823476	-6.101044
N	2.007363	-4.075601	-2.210076	H	2.822785	-1.162714	-5.558680
H	2.651239	-3.829056	-1.464081	H	2.786871	-2.695694	-6.459213
C	2.813448	-4.461025	-3.381860	C	-1.985651	-3.868574	-1.340172
H	2.149832	-4.679233	-4.222074	H	-2.452694	-3.747102	-2.321611
H	3.464081	-3.633526	-3.669517	H	-0.996924	-4.312347	-1.490036
H	3.424847	-5.352551	-3.183850	H	-2.594349	-4.582116	-0.775003
C	1.202655	-5.209458	-1.728858	H	-1.514915	-2.754251	0.430225
H	0.693458	-4.937734	-0.802064	H	-1.904750	0.246506	-2.851960
H	0.448288	-5.466128	-2.476914	C	-2.175933	1.228919	-0.960295
H	1.818553	-6.101284	-1.547207	H	-1.244429	1.802539	-0.979832

7 (with f polarisation functions)

SCF (B3PW91) Energy = -922.310424

Free Energy 298K = -921.861774

PCM (THF) Free Energy = -922,323122

C	0.180244	-0.604043	0.160622
C	1.379008	0.223620	-0.271770
H	-0.494764	-0.034842	0.806775
H	0.499263	-1.488162	0.723077
H	1.050002	1.160292	-0.734266
H	2.011877	0.488795	0.579474
Rh	0.767736	-1.874159	-2.942452
P	-0.740165	-1.262372	-1.327502
P	2.378198	-0.662407	-1.591238
C	3.458235	0.761029	-2.223099
C	3.803258	-1.565422	-0.699926
C	-2.103333	-0.037600	-1.814271
C	-1.905842	-2.548921	-0.572736
C	4.711743	0.671045	-1.333896
H	5.540122	1.238398	-1.772756
H	4.507885	1.119941	-0.354549
C	5.067509	-0.806903	-1.159437
H	5.879785	-0.944929	-0.437380
H	5.429107	-1.212886	-2.111765

H	-4.268396	-0.259675	-1.661485
H	-3.489948	-1.508878	-2.621643
C	-3.255902	-1.808296	-0.491593
H	-3.302694	-1.206907	0.423872
H	-4.082775	-2.524750	-0.438254
C	-0.660873	-2.393985	-3.998739
O	-1.548673	-2.611242	-4.705037
H	1.579847	-3.641692	-4.632037
N	2.124044	-2.804282	-4.433570
C	3.430108	-3.286095	-3.947829
H	4.060001	-2.434008	-3.688663
H	3.282524	-3.905282	-3.061126
H	3.944840	-3.879175	-4.714622
C	2.260431	-2.082116	-5.717341
H	1.272424	-1.823476	-6.101044
H	2.822785	-1.162714	-5.558680
H	2.786871	-2.695694	-6.459213
C	-1.985651	-3.868574	-1.340172
H	-2.452694	-3.747102	-2.321611
H	-0.996924	-4.312347	-1.490036
H	-2.594349	-4.582116	-0.775003
H	-1.514915	-2.754251	0.430225
H	-1.904750	0.246506	-2.851960
C	-2.175933	1.228919	-0.960295
H	-1.244429	1.802539	-0.979832
H	-2.963838	1.881404	-1.350740
H	-2.422942	1.015971	0.084393
C	3.679405	-1.636526	0.822944
H	2.742785	-2.098584	1.148740
H	4.495335	-2.248013	1.222006
H	3.756898	-0.652072	1.294588
H	3.807680	-2.587767	-1.088203
H	2.898912	1.679081	-2.012396
C	3.767045	0.726487	-3.717695
H	2.850259	0.734432	-4.314011
H	4.351399	1.610641	-3.993548
H	4.358393	-0.149966	-4.001458

CO

SCF (B3PW91) Energy = -113.258297

Enthalpy 0K = -113.253238

Enthalpy 298K = -113.250878

Free Energy 298K = -113.272375

PCM (THF) Free Energy = -113.254923

C	-0.033084	0.013350	2.235027
O	-0.050778	0.017223	3.371896

H₂

SCF (B3PW91) Energy = -1.17751650798

Enthalpy 0K = -1.167365
Enthalpy 298K = -1.165004
Free Energy 298K = -1.178854
PCM (THF) Free Energy = -1.174202
H 0.000000 0.000000 -0.021704
H 0.000000 0.000000 0.721704

NHMe₂

SCF (B3PW91) Energy = -135.122090976
Enthalpy 0K = -135.029207
Enthalpy 298K = -135.024825
Free Energy 298K = -135.054643
PCM (THF) Free Energy = -135.118255
N 0.023021 0.029576 0.016278
C -0.020879 -0.018832 1.465517
C 1.374743 -0.018832 -0.508190
H 1.348174 -0.035898 -1.602251
H 1.915218 0.886477 -0.207031
H 1.970873 -0.885764 -0.164725
H -1.061226 -0.035898 1.805154
H 0.501653 -0.885764 1.913065
H 0.443215 0.886477 1.874695
H -0.512668 -0.744570 -0.362511

[NH₂Me₂]⁺

SCF (B3PW91) Energy = -135.496834424
Enthalpy 0K = -135.388286
Enthalpy 298K = -135.383800
Free Energy 298K = -135.413351
PCM (THF) Free Energy = -135.576991
N 0.025156 0.000000 0.017788
C -0.039315 0.000000 1.516115
C 1.416302 0.000000 -0.542438
H 1.359772 0.000000 -1.631417
H 1.931655 0.893940 -0.190836
H 1.931655 -0.893940 -0.190836
H -1.084858 0.000000 1.825811
H 0.463963 -0.893940 1.884794
H 0.463963 0.893940 1.884794
H -0.480673 -0.816406 -0.339887
H -0.480673 0.816406 -0.339887

Détails des calculs concernant le complexe dimère et son mécanisme de formation

5a'

SCF (B3PW91) Energy = -1689.56890504

Enthalpy 0K = -1688.717100

Enthalpy 298K = -1688.665515

Free Energy 298K = -1688.806019

PCM (THF) Free Energy = -1689.535684

Rh -1.402964 -0.115333 -0.188208

Rh 1.403159 -0.115238 0.188179

C -1.354678 0.054953 -2.122412

O -1.340946 0.179957 -3.264685

H 1.494300 -0.229053 -1.398328

H 0.000120 0.946014 -0.000124

C 0.000119 -1.586404 0.000073

O 0.000172 -2.772618 0.000161

H -1.494190 -0.229019 1.398307

C 1.354765 0.055474 2.122332

P 2.927182 1.730486 -0.267427

P 3.275546 -1.547941 0.039176

C 4.796222 -0.431060 -0.145319

C 4.491827 0.857493 -0.897325

H 5.606415 -0.984129 -0.628786

H 5.113698 -0.218684 0.881011

H 5.343713 1.542212 -0.862816

H 4.280389 0.645487 -1.950101

C 3.845934 -2.766353 1.382597

C 3.310941 -2.851439 -1.356830

C 2.666547 3.058033 -1.618697

C 3.466960 2.996138 1.081064

C 3.387035 4.291678 -1.052351

C 1.192900 3.295300 -1.931756

H 3.054519 5.204310 -1.560623

H 4.466026 4.208171 -1.230967

C 3.117822 4.359075 0.453980

C 4.926628 2.895970 1.516550

H 3.694342 5.160473 0.930071

H 2.059861 4.587952 0.627478

C 3.902789 -4.126512 -0.710372

C 4.032724 -2.387832 -2.618647

H 3.090243 -4.815506 -0.458426

H 4.549252 -4.652002 -1.421488

C 4.679415 -3.764722 0.563662

C 2.682837 -3.406087 2.135999

H 5.642785 -3.311924 0.298263

H 4.906978 -4.657925 1.157027

H 4.476258 -2.207045 2.082682

H 2.254284 -3.004979 -1.592322

H 2.825705 2.795345 1.944091

H 3.168275 2.687740 -2.518944

H 5.112517 3.603423 2.332212

H 5.185198 1.900300 1.889109

H 5.620233 3.146966 0.707980

H 3.065236 -4.156132 2.837139

H 2.125452 -2.664382 2.713357

H 1.974015 -3.897614 1.464653

H 3.936153 -3.151082 -3.398133

H 3.604607 -1.462494 -3.017333

H 5.103318 -2.230836 -2.451728

H 1.095046 4.053306 -2.717066

H 0.709187 2.378723 -2.276877

H 0.641627 3.648059 -1.054343

P -2.926819 1.730571 0.267250

P -3.275463 -1.547804 -0.039274

C -4.796100 -0.430913 0.145499

C -4.491487 0.857704 0.897317

H -5.606096 -0.983949 0.629338

H -5.113971 -0.218667 -0.880734

H -5.343336 1.542474 0.862889

H -4.279915 0.645736 1.950076

C -3.845939 -2.766066 -1.382671

C -3.311117 -2.851463 1.356417

C -2.666260 3.058095 1.618510

C -3.466676 2.996239 -1.081200

C -3.387956 4.291251 1.052667

C -1.192595 3.296394 1.930698

H -3.056241 5.204036 1.561192

H -4.466850 4.206668 1.231373

C -3.118967 4.359363 -0.453673

C -4.925979 2.895003 -1.517664

H -3.696421 5.160277 -0.929446

H -2.061288 4.589481 -0.627215

C -3.906394 -4.125488 0.710862

C -4.029595 -2.386533 2.619624

H -3.095717 -4.817125 0.460156

H -4.554782 -4.648360 1.422145

C -4.681402 -3.763007 -0.564028

C -2.682740 -3.407550 -2.134424

H -5.644388 -3.308817 -0.299661

H -4.909681 -4.656124 -1.157250

H -4.474887 -2.206418 -2.083724

H -2.254306 -3.006995 1.589959

H -2.824718 2.796094 -1.943857

H -3.167179 2.687356 2.519024

H -3.065211 -4.157543 -2.835578

H -2.123823 -2.666805 -2.711535

H -1.975250 -3.899537 -1.462004

H -3.933386 -3.150140 3.398803

H -3.598636 -1.462240 3.017685

H	-5.100125	-2.227061	2.454619	C	-1.746167	-3.232835	5.142436
H	-5.111909	3.602491	-2.333284	H	-0.960252	-2.656573	8.388461
H	-5.183501	1.899210	-1.890623	H	-1.146871	-4.181739	7.553807
H	-5.620301	3.145261	-0.709480	H	-2.204569	-1.844532	6.622410
H	-1.094812	4.054413	2.716004	H	1.352255	-3.050513	5.255981
H	-0.708027	2.380137	2.275463	H	-2.245753	2.788958	4.690011
H	-0.642094	3.649634	1.052994	H	2.032082	3.352773	5.390528
O	1.340815	0.180968	3.264550	H	-3.280270	3.031932	6.867964
5b'				H	-2.623541	1.409829	6.551820
SCF (B3PW91) Energy =	-1689.56468361			H	-1.746514	2.532202	7.616509
Enthalpy 0K =	-1688.712873			H	-2.513081	-3.943415	5.447135
Enthalpy 298K =	-1688.661338			H	-2.142928	-2.581701	4.364924
Free Energy 298K =	-1688.801672			H	-0.882744	-3.773447	4.757520
PCM (THF) Free Energy =	-1689.532002			H	3.428508	-2.650883	6.482055
Rh	0.000000	0.000000	0.000000	H	2.966873	-1.364926	5.343783
Rh	0.000000	0.000000	3.234000	H	2.719851	-1.137436	7.090117
C	2.499000	0.000000	0.000000	H	1.825209	4.884758	3.547331
O	4.000000	0.000000	0.000000	H	1.701650	3.188762	3.026958
C	2.499000	0.000000	3.234000	H	0.237273	4.190348	3.148947
O	4.000000	0.000000	3.234000	P	0.000000	2.009597	-2.009597
H	0.000000	1.169178	1.669759	P	0.000000	-1.168460	-2.569975
C	0.000000	-1.767060	1.767060	C	0.000000	0.033325	-4.033051
O	0.000000	-3.167060	1.767061	C	-0.645657	1.354808	-3.658123
H	-2.038400	0.000000	0.000000	H	-0.524543	-0.426507	-4.874574
H	-2.038400	0.000000	3.234000	H	1.046590	0.174613	-4.317208
P	0.000000	2.009597	5.243597	H	-0.476009	2.110984	-4.429733
P	0.000000	-1.168460	5.803974	H	-1.724951	1.237560	-3.513531
C	0.000000	0.033325	7.267051	C	1.346382	-2.433861	-3.050501
C	0.645657	1.354808	6.892123	C	-1.380387	-2.437547	-2.930553
H	0.524543	-0.426507	8.108574	C	-1.046648	3.573538	-1.733072
H	-1.046590	0.174613	7.551207	C	1.641743	2.971060	-2.348413
H	0.476009	2.110984	7.663733	C	-0.300793	4.593148	-2.622377
H	1.724951	1.237560	6.747531	C	-1.213052	3.984959	-0.352659
C	-1.346382	-2.433861	6.284501	H	-0.643993	5.607494	-2.396359
C	1.380387	-2.437547	6.164553	H	-0.548316	4.400854	-3.673598
C	1.046648	3.573538	4.967072	C	1.210226	4.458799	-2.396280
C	-1.641743	2.971060	5.582413	C	2.368235	2.454078	-3.491846
C	0.300793	4.593148	5.856377	H	1.771051	4.990879	-3.169707
C	1.213052	3.984959	3.586658	H	1.470356	4.929228	-1.443883
H	0.643993	5.607494	5.630358	C	-0.846414	-3.273750	-4.111949
H	0.548316	4.400854	6.907598	C	-2.706440	-1.861867	-3.043134
C	-1.210226	4.458799	5.630280	H	-1.173754	-4.310074	-3.978386
C	-2.368235	2.454078	6.725845	H	-1.303237	-2.941050	-5.047246
H	-1.771051	4.990879	6.403707	C	0.700997	-3.186321	-4.232779
H	-1.470356	4.929228	4.677883	C	1.746167	-3.232835	-1.908436
C	0.846414	-3.273750	7.345949	H	0.960252	-2.656573	-5.154461
C	2.706440	-1.861867	6.277134	H	1.146871	-4.181739	-4.319807
H	1.173754	-4.310074	7.212386	H	2.204569	-1.844532	-3.388410
H	1.303237	-2.941050	8.281246	H	-1.352255	-3.050513	-2.021981
C	-0.700997	-3.186321	7.466778	H	2.245753	2.788958	-1.456012

H -2.032082 3.352773 -2.156529
H 2.513081 -3.943415 -2.213134
H 2.142928 -2.581702 -1.130923
H 0.882743 -3.773447 -1.523521
H -3.428508 -2.650883 -3.248055
H -2.966874 -1.364926 -2.109783
H -2.719851 -1.137436 -3.856118
H 3.280270 3.031932 -3.633965
H 2.623541 1.409829 -3.317821
H 1.746514 2.532202 -4.382509
H -1.825209 4.884758 -0.313331
H -1.701650 3.188762 0.207041
H -0.237273 4.190348 0.085053

3'

SCF (B3PW91) Energy = -901.617500649

Enthalpy 0K = -901.183266

Enthalpy 298K = -901.156900

Free Energy 298K = -901.240328

PCM (THF) Free Energy = -901.626509

C 0.531000 -1.296000 -1.788000
C -0.800000 -0.602000 -2.048000
H 1.096000 -1.425000 -2.717000
H 0.379000 -2.286000 -1.348000
H -0.652000 0.372000 -2.524000
H -1.444000 -1.199000 -2.701000
Rh -0.049000 0.338000 1.160000
P 1.568000 -0.303000 -0.556000
P -1.707000 -0.282000 -0.422000
C -3.158000 0.905000 -0.768000
H -3.266000 1.457000 0.173000
C -2.816000 -1.803000 -0.100000
H -2.782000 -2.351000 -1.051000
C 2.605000 0.900000 -1.631000
H 2.357000 0.619000 -2.663000
C 3.054000 -1.398000 -0.087000
H 3.362000 -1.008000 0.891000
C -4.361000 -0.034000 -0.932000
H -5.294000 0.517000 -0.778000
H -4.388000 -0.425000 -1.958000
C -4.214000 -1.186000 0.062000
H -4.982000 -1.952000 -0.087000
H -4.333000 -0.813000 1.088000
C 4.058000 0.491000 -1.336000
H 4.714000 0.816000 -2.150000
H 4.402000 1.005000 -0.428000
C 4.120000 -1.021000 -1.124000
H 3.921000 -1.545000 -2.068000
H 5.112000 -1.341000 -0.787000
C -2.945000 1.886000 -1.914000

H -2.846000 1.372000 -2.876000
H -3.810000 2.552000 -1.990000
H -2.064000 2.518000 -1.767000
C -2.392000 -2.720000 1.037000
H -1.410000 -3.169000 0.862000
H -2.355000 -2.184000 1.990000
H -3.114000 -3.537000 1.137000
C 2.317000 2.379000 -1.421000
H 1.288000 2.643000 -1.680000
H 2.500000 2.680000 -0.384000
H 2.977000 2.980000 -2.055000
C 2.756000 -2.886000 0.041000
H 2.476000 -3.329000 -0.920000
H 3.650000 -3.411000 0.392000
H 1.958000 -3.085000 0.762000
C 1.134000 0.398000 2.664000
C -0.277000 2.281000 0.888000
O 1.803000 0.374000 3.588000
O -0.486000 3.401000 0.813000
H -0.088000 -1.209000 1.468000
H -1.251000 0.358000 2.182000

6'

SCF (B3PW91) Energy = -901.212597110

Enthalpy 0K = -900.788550

Enthalpy 298K = -900.762271

Free Energy 298K = -900.845098

PCM (THF) Free Energy = -901.179883

C 0.174030 -0.934263 0.258926
C 1.323278 -0.028790 -0.169064
H -0.499334 -0.430689 0.961637
H 0.556427 -1.839108 0.743015
H 0.939894 0.884103 -0.636961
H 1.944905 0.263396 0.684078
Rh 0.871422 -2.148621 -2.882271
P -0.793576 -1.506095 -1.273608
P 2.374463 -0.917578 -1.484772
C 3.542351 0.434842 -2.165233
H 3.861184 0.012563 -3.126793
C 3.772018 -1.731762 -0.436718
H 3.543738 -1.466947 0.603853
C -2.095836 -0.103006 -1.482437
H -1.906159 0.578127 -0.642548
C -2.081472 -2.747739 -0.607883
H -2.347648 -3.326208 -1.501620
C 4.736475 0.441074 -1.207939
H 5.598574 0.954798 -1.651962
H 4.475370 0.992794 -0.293680
C 5.060906 -1.013990 -0.868517
H 5.830275 -1.092534 -0.090907

H	5.464006	-1.510939	-1.761665
C	-3.448583	-0.797147	-1.262259
H	-4.218218	-0.067341	-0.983508
H	-3.773870	-1.255831	-2.206026
C	-3.281246	-1.886291	-0.202960
H	-3.094905	-1.430292	0.779802
H	-4.187119	-2.496655	-0.101371
C	2.890404	1.785889	-2.418235
H	2.601651	2.279318	-1.483990
H	3.586175	2.454809	-2.937702
H	1.998541	1.686595	-3.045846
C	3.833413	-3.245713	-0.578932
H	2.905940	-3.721834	-0.249731
H	3.988925	-3.534851	-1.623231
H	4.658474	-3.655563	0.016408
C	-2.000504	0.666636	-2.790820
H	-1.020880	1.135711	-2.917335
H	-2.161680	0.009835	-3.650423
H	-2.760495	1.456643	-2.823911
C	-1.570610	-3.701441	0.462717
H	-1.319165	-3.173077	1.388165
H	-2.340682	-4.441676	0.708462
H	-0.685360	-4.249227	0.125796
C	0.687466	-4.017941	-2.640853
O	0.586829	-5.172343	-2.579036
C	0.319050	-1.256078	-4.466957
O	0.037642	-0.805277	-5.497488
H	2.138222	-2.528165	-3.740960

CO

SCF (B3PW91) Energy = -113.258297204
Enthalpy 0K = -113.253238
Enthalpy 298K = -113.250878
Free Energy 298K = -113.272375
PCM (THF) Free Energy = -113.254923

C	-0.033084	0.013350	2.235027
O	-0.050778	0.017223	3.371896