



HAL
open science

Hydrogénation asymétrique de substrats azotés prochiraux en vue de l'obtention d'amines chirales primaires

Amandine Fabrello

► **To cite this version:**

Amandine Fabrello. Hydrogénation asymétrique de substrats azotés prochiraux en vue de l'obtention d'amines chirales primaires. Chimie de coordination. Institut National Polytechnique de Toulouse - INPT, 2010. Français. NNT : 2010INPT0020 . tel-04272216

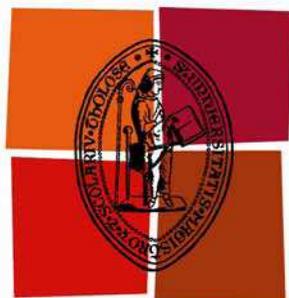
HAL Id: tel-04272216

<https://theses.hal.science/tel-04272216>

Submitted on 6 Nov 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 :

Catalyse et Chimie de Coordination

Présentée et soutenue par :

Amandine FABRELLO

le : jeudi 22 avril 2010

Titre :

Hydrogénation asymétrique de substrats azotés prochiraux en vue de
l'obtention d'amines chirales primaires

JURY

Madame Francine AGBOSSOU, D.R. CNRS, Université de Lille, ENSC Lille

Monsieur Cornelis ELSEVIER, Professeur à l'Université d'Amsterdam

Madame Carmen CLAVER, Professeur à l'Université de Tarragone

Madame Myriam MALET-MARTINO, Professeur à l'Université Paul SABATIER de Toulouse

Monsieur Philippe KALCK et Madame Martine URRUTIGOITY, Professeurs à l'INP - ENSIACET

Ecole doctorale :

Sciences de la Matière (SDM)

Unité de recherche :

Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC), Equipe 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 :

Madame Francine AGBOSSOU, D.R. CNRS, Université de Lille, ENSC Lille

Monsieur Cornelis ELSEVIER, Professeur à l'Université d'Amsterdam

Hydrogénation asymétrique de substrats azotés prochiraux en vue de l'obtention d'amines chirales primaires

Amandine FABRELLO

Directeurs de thèse :

Philippe KALCK, Martine URRUTIGOÏTY

Responsables industriels :

Fabrice LEBORGNE, Serge CALET, Philippe RIVIERE





*« Ceux qui vivent, ce sont ceux qui luttent ; ce sont
Ceux dont un dessein ferme emplit l'âme et le front,
Ceux qui d'un haut destin gravissent l'âpre cime.
Ceux qui marchent pensifs, épris d'un but sublime.
Ayant devant les yeux sans cesse, nuit et jour,
Ou quelque saint labeur ou quelque grand amour.
... »*

Victor Hugo
Paris, décembre 1848,
Les Châtiments

Je dédie ce travail à mes parents, Léon et Nicole qui,
Quelle que soit la couleur du ciel, ont toujours été présents,

A ma sœur, Julie, qui m'a ouvert les yeux et le cœur,

A mon chéri, Alexis, mon plus impitoyable allié.

A tous ceux qui, mus par une lumière intérieure avancent, toujours.



Remerciements

Je tiens à remercier la société HOLIS Technologies et en particulier son président, Monsieur Philippe Rivière pour m'avoir accordé leur confiance et m'avoir permis de vivre cette expérience de contrat CIFRE et à cette occasion de découvrir le monde passionnant et rempli de défis des PME.

Je voudrais remercier le Professeur Philippe Kalck pour avoir rendu possible cette collaboration et pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Merci d'avoir supporté mes questions et mes interrogations parfois matinales ! Merci au Professeur Philippe Kalck et au Professeur Martine Urrutigoity, mes directeurs de thèse pour ces trois années intenses et riches en émotions qui auront été formatrices à bien des niveaux !

Je tiens à remercier Madame Francine Agbossou et Monsieur Cornelis Elsevier, les rapporteurs de ce travail pour avoir accepté de lire mon manuscrit ainsi que Mesdames Carmen Claver et Myriam Malet-Martino, membres du jury. Merci pour toutes leurs questions lors de la soutenance et la discussion qu'ils ont rendue possible ; leurs questions et leurs remarques me suivront dans la suite de mes recherches.

Je tiens à remercier tous les membres de l'équipe Catalyse et Chimie Fine. Tout d'abord, son nouveau responsable, Philippe Serp, merci pour le soutien et les bons conseils ! Un grand merci ensoleillé à Boris pour sa bonne humeur, à Mustapha pour son sourire, merci à Sylvie pour son rire, aux Espagnoles Eva et Laura, sans qui rien n'aurait été pareil ! Merci à Lucie pour le travail que nous avons réalisé ensemble, ce fut un plaisir, et pour ton sens inné du dépannage de mon autoclave, surtout en matière de fuites ! Merci à Julien, mon collègue de bureau de m'avoir supportée, merci pour les chansons et les discussions !!! Merci à Jérôme, pour ton implication dans le déménagement du laboratoire (que de souvenirs !!!) et le réaménagement (que de souvenirs aussi !), merci pour les dernières répétitions et les bons conseils !!! Un grand merci à tous les membres de l'équipe pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur accueil ! Merci aux étudiants de l'école, et les étudiants en échange ERASMUS avec qui j'ai pu travailler et qui m'ont donné l'opportunité d'un échange très enrichissant ! Merci à tous, et bonne continuation à tous !!!

Merci à tous mes collègues de la société HOLIS Technologies de Toulouse et du site de Lacq, de l'analytique, de la synthèse et du développement pour leur gentillesse, leurs conseils et leur savoir-faire ! Une pensée particulière à Daniel (*Diop ! Diop !*) et à Edgar, les collègues des premières heures, pour leur sourire et leur bonne humeur. Ces trois années de thèse furent l'occasion d'échanges particulièrement enrichissants tant au niveau de la chimie qu'au niveau humain.

Un grand merci aux services de la Structure Fédérative en particulier à l'équipe de spectrométrie de Masse (Cathy Claparol, Eric Leroy, Nathalie Martins) et à l'équipe de diffraction des Rayons X (Laure Vendier et Sonia Ladeira) pour avoir répondu à toutes mes questions !!!

Merci à Yannick Coppel du service RMN du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) pour les études RMN sur le 500 MHz.

Merci à l'équipe du Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO), Chiara Dinoi, Laurent Maron, et Lionel Perrin, pour leur travail réalisé en DFT, pour la richesse de leurs échanges et la rédaction de la publi !

Une attention et un merci tout spécial à l'équipe du libre service de RMN du LCC, Francis Lacassin et David Paryl, et du service d'électrochimie, Alix Saquet et Alain Moreau ! Merci Francis, Merci David pour toutes

les heures de manip, les améliorations ‘aux petits oignons’ des manip et du logiciel de RMN ! Merci d’avoir joué le jeu de la sorte pour l’étude des rhodiums !!! Merci à Alix et Alain pour les analyses en Electrochimie ! Merci surtout pour la bonne humeur et la patience que vous avez eue ! Merci pour le plaisir d’avoir pu travailler avec vous et les cafés-sourires qui étaient comme des grandes bouffées d’oxygène !!!

Un MERCI particulier à quelqu’un de particulier que j’ai découvert et appris à apprécier au fil des années, Odile Dechy-Cabaret. Plus qu’une collègue, oserais-je dire une amie, avec qui, des séances de piscine aux pauses chocolat, nous avons vécu beaucoup de choses. Je retiendrai ceci : 1. « l’ordre a trois vertus ... » dont je ne me souviens jamais, 2. « vive les tableaux ! » 3. « quel est ton objectif ??? ». Tu retiendras... : 1. « Le temps règle toujours les choses, on n’y échappe pas », 2. « t’inquiète pas, ça se fera... » et, 3. « il en faut peu pour être heureux... »

Merci pour le soutien moral (trop d’exemples !), physique (chocolat !), logistique (soutien technique de la visio le jour de la soutenance !!!), la franchise (au moins on sait où on en est !) et la pertinence scientifique (Ô, douceurs de la lecture et de la relecture !!!) qui ont fait la différence !

Un merci tout particulier à Françoise Sylvestre (un peu la « maman » de tous les chimistes à l’ENSIACET !) pour son implication dans le département chimie, sa gentillesse et ses gentils mots ! Merci aussi à Adeline Mourato de la scolarité de l’ENSIACET qui a toujours été présente et efficace durant mes 6 années à l’ENSIACET.

Je tiens à remercier tous les personnels de l’ENSIACET, le service informatique, les services techniques, le service de la reproduction et l’administration. Merci à tous les personnels du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC). Merci à eux pour avoir été toujours présents ces trois dernières années.

Merci à Monsieur Topin et à Monsieur Henri Miclot (Société Top industrie) pour leur savoir-faire, leur expertise et leur disponibilité.

Merci à Monsieur Perez (société Perkin-Elmer) et à Monsieur Griffaton et Monsieur Dupont (société Restek) pour leur aide et leur disponibilité dans le suivi de la maintenance des chromatogrammes du laboratoire !

Je ne citerai pas tous ceux auxquels je pense, je sais qu’ils se reconnaîtront et qu’ils savent combien ils ont compté et comptent pour moi ; je dirai seulement un grand et très profond merci à tous mes amis, ceux des pauses cafés, des soirées improbables, des *week-ends* inoubliables, ceux qui étaient là, ceux qui étaient plus loin, parfois trop loin, qui me rappelaient qu’il y avait une vie autour et combien elle était précieuse ! Merci à mes profs de danse. Merci à vous qui m’avez permis de m’évader et de trouver un équilibre. Je vous souhaite beaucoup d’amour et de bonheur dans vos vies.

Merci à chacun des membres de ma famille car chacun à sa manière m’a aidée à me construire au fil des années. Merci à mes grands-parents qui, encore présents ou non, sont comme des pierres vivantes en moi et m’ont transmis des valeurs fondamentales de travail et de persévérance. Un immense merci à mes parents, Nicole et Léon, et à ma sœur, Julie, qui m’ont toujours soutenue et supportée, qui ont toujours su trouver les mots quand il le fallait, quand je doutais, pour me faire avancer. Merci à eux de m’avoir toujours rappelé combien il est important d’être fidèle à soi-même. Merci à mon chéri, Alexis, pour avoir résisté à mes angoisses, mes accès d’humeur, « mes envies de chocolat » et pour son sens critique parfois acerbe, mais qui a contribué à me construire et à me faire progresser.

Une marche est franchie, reste à construire la suite.

Sommaire

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	9
ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION GENERALE AU TRAVAIL DE THESE	17
CHAPITRE I SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES IMINES, ENAMINES ET OXIMES MISES EN ŒUVRE EN HYDROGÉNATION ET DES AMINES ETALONS	22
I. PRESENTATION DES MOLECULES CIBLES : ACTIVITE ET SYNTHÈSE	23
I.1. <i>Etude bibliographique sur les dérivés des 2-aminotétralines</i>	23
I.1.1 Synthèse par amination réductrice pour accéder à la 2-aminotétraline	23
I.1.2 Synthèse par hydrogénation catalytique homogène de l'aminotétraline	26
I.2. <i>Etude bibliographique des dérivés benzoxathiépines et leur utilisation comme principes actifs</i>	29
I.3. <i>Etude bibliographique des dérivés d'aminoindanes</i>	32
II. SYNTHÈSE D'INTERMÉDIAIRES INSATURÉS AZOTES ET DES AMINES RACÉMIQUES CORRESPONDANTES	36
II.1. <i>Etude bibliographique de la synthèse d'intermédiaires insaturés azotés et de leur réduction</i>	36
II.1.1 Synthèse des imines et des énamines	36
II.1.2 Synthèse des oximes	41
II.1.3 Synthèse d'étalons racémiques par réduction chimique stœchiométrique	42
II.2. <i>Mise en œuvre et caractérisation</i>	46
II.2.1 Synthèse d'imines et d'énamines modèles et réduction	46
II.2.2 Synthèse et réduction des imines et énamines des molécules cibles	54
II.2.3 Synthèse et caractérisation des oximes et de l'amine primaire correspondante	68
III. CARACTÉRISATION PAR RMN ¹⁵ N : MISE EN ŒUVRE DE LA SPECTROSCOPIE RMN DANS LA DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE DES INTERMÉDIAIRES AZOTES INSATURÉS ET SATURÉS'	76
III.1. <i>Éléments techniques de mise en œuvre</i>	76
III.1.1 Présentation générale des caractéristiques des noyaux ¹⁴ N et ¹⁵ N	76
III.1.2 Facteurs expérimentaux du noyau ¹⁵ N :	77
III.1.3 Déplacements chimiques de l'azote	78
III.2. <i>Construction de l'échelle des déplacements chimiques</i>	81
III.2.1 Caractérisation d'amines et d'énamines	81
III.2.2 Etude des imines et des oximes	86
III.2.3 Etude du liquide ionique [BMIM][PF ₆]	91
III.2.4 Conclusion récapitulative des familles	91
III.3. <i>Mise en œuvre dans la détermination d'un mélange imine/énamine</i>	92
CHAPITRE II SYNTHÈSE D'AMINES PRIMAIRES PAR HYDROGÉNATION DE DIFFÉRENTS SUBSTRATS AZOTES PROCHIRAUX.	98
I. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE L'HYDROGÉNATION DES SUBSTRATS PROCHIRAUX AZOTES	98
I.1. <i>Etude bibliographique de l'hydrogénation des énamines, des imines N-benzylées. Cas particulier des énamides</i>	98
I.1.1 Réactivité des systèmes catalytiques	99
I.1.2 Mécanismes d'hydrogénation	120
I.1.3 Hydrogénation en milieu liquide ionique	126
I.2. <i>Etude bibliographique de l'hydrogénation des oximes</i>	128
I.2.1 Hydrogénation des oximes en amines primaires par des catalyseurs hétérogènes	129
I.2.2 Hydrogénation des oximes en amines primaires par des catalyseurs homogènes	131
I.2.3 Les oximes, réactifs dans la synthèse des énamides	133
I.2.4 Mécanisme d'hydrogénation des oximes	137
II. ÉTUDES CATALYTIQUES SPÉCIFIQUES	138
II.1. <i>Etude de l'hydrogénation d'imines N-benzylées modèles</i>	139
II.1.1 Hydrogénation de l'imine N-benzylée de la cyclohexanone	139
II.1.2 Hydrogénation de la N-benzyl-(1-phényléthylène)-amine	141
II.2. <i>Etude de l'hydrogénation du Projet II</i>	143
II.2.1 Mise en œuvre de la voie benzylamine	144
II.2.2 Mise en œuvre de la voie α-méthylbenzylamine	152
II.2.3 Synthèse des points clés	155
II.3. <i>Hydrogénation de l'énamine de la N-méthylbenzylamine 7-méthoxy-2-tétralone</i>	156
III. HYDROGÉNATION DES OXIMES	163

III.1.	<i>Hydrogénation de l'oxime de l'indanone</i>	163
III.2.	<i>Mise en œuvre de l'hydrogénation d'autres substrats oximes</i>	175
III.2.1	Hydrogénation de l'oxime de la cyclohexanone	175
III.2.2	Hydrogénation de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one	177
CHAPITRE III ETUDE DU CYCLE CATALYTIQUE ET DU MECANISME D'HYDROGENATION		182
I.	ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE DES CATALYSEURS D'HYDROGENATION	182
I.1.	<i>Propriétés des ligands dans les complexes métalliques porteurs de ligands phosphorés</i>	182
I.1.1	Introduction des ligands phosphorés en catalyse homogène	182
I.1.2	Propriétés des ligands phosphorés	186
I.1.3	Chiralité des ligands phosphorés.....	189
I.2.	<i>Etudes par RMN des complexes du rhodium contenant des ligands phosphorés</i>	192
I.2.1	Spectroscopie RMN ³¹ P	192
I.2.2	Spectroscopie RMN ¹⁰³ Rh	196
I.3.	<i>Etudes théoriques et spectroscopie utilisées comme outils de compréhension du mécanisme d'hydrogénation</i>	202
II.	ETUDE SPECTROSCOPIQUE ET THEORIQUES DES PRECURSEURS DU RHODIUM	204
II.1.	<i>Etude préalable du complexe précurseur dimère du rhodium</i>	204
II.2.	<i>Etude d'une famille de complexes cationiques du rhodium en RMN multinoyaux</i>	206
II.2.1	Etude en RMN ¹ H, ¹³ C et ³¹ P de la sphère de coordination.....	207
II.2.2	Influence sur le déplacement chimique du ¹⁰³ Rh	214
II.3.	<i>Corrélation des données spectroscopiques et des calculs théoriques</i>	222
II.3.1	Etude structurale par DFT.....	223
II.3.2	Etude de l'influence du diène.....	225
II.3.3	Etude des propriétés du ligand	227
III.	ETUDE DE LA REACTIVITE DES PRECURSEURS CATIONIQUES.....	230
III.1.1	Hydrogénation des précurseurs cationiques	231
III.1.2	Réactivité des complexes sous pression en présence de l'oxime de la 1-indanone	245
III.1.3	Comparaison des déplacements chimiques ¹⁰³ Rh mesurés.....	253
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....		256
CHAPITRE IV PARTIE EXPERIMENTALE GENERALE		260
I.	OUTILS ANALYTIQUES ET MISE EN ŒUVRE	260
I.1.	<i>Chromatographie sur couche mince (CCM) et colonne séparative</i>	260
I.2.	<i>Appareillage utilisé en Chromatographie en Phase Gazeuse</i>	260
I.3.	<i>Chromatographie couplée masse GC-MS</i>	261
I.4.	<i>Appareillage et méthodes en HPLC</i>	262
I.5.	<i>Analyses en LC-MS</i>	262
I.6.	<i>Appareillage des analyses en spectrométrie de masse</i>	263
I.7.	<i>Analyses élémentaires</i>	263
I.8.	<i>Mesures du pouvoir rotatoire</i>	263
I.9.	<i>Appareillage utilisé en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)</i>	263
I.10.	<i>Appareillage Infra-Rouge (IR)</i>	264
I.11.	<i>Analyses par diffractions des Rayons X</i>	264
I.12.	<i>Caractéristiques générales des matériels mis en jeu et présentation des résultats</i>	265
II.	PROTOCOLES DES SYNTHES ORGANIQUES ET CARACTERISTIQUES DES REACTIFS ET DES PRODUITS OBTENUS	266
II.1.	<i>Références et caractérisations techniques et analytiques des composés commerciaux</i>	266
II.1.1	Cétones commerciales	266
II.1.2	Amines commerciales	267
II.1.3	Oxime commerciale	269
II.1.4	Références et caractérisations des réactifs	269
II.2.	<i>Protocoles de synthèse des imines et énamines</i>	269
II.2.1	Présentation des protocoles généraux	269
II.2.2	Etudes des molécules modèles.....	271
II.2.3	Caractérisation des amines obtenues par réduction.....	274
II.3.	<i>Molécules Projet I</i>	276
II.3.1	7-méthoxy-3,4-dihydro-1H-naphthalen-1-2-one ou 7-méthoxy-2-tétralone	276
II.3.2	(7-méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-(1-phényl-éthyl)-amine	277
II.3.3	N-Benzyl-(7-méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-amine	277
II.3.4	1-(7-Méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-pipéridine:	278
II.3.5	Synthèse de l'intermédiaire au chrome	279
II.3.6	Synthèse de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone.....	279
II.3.7	Synthèse d'étalons par amination réductrice indirecte : N-méthylbenzyl-7-méthoxy-2-tétralone.....	281

II.3.8	7-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalèn-2-ol	282
II.4.	<i>Molécules Projet II</i>	282
II.4.1	1,5-Benzoxathiépin-3-one	282
II.4.2	(3 <i>S</i>)-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -1,5-benzoxathiépin-3-amine et racémique	283
II.4.3	HLS0010-05, 010 et 012	284
II.4.4	Protocole expérimental de réduction	285
II.4.5	Synthèse et caractérisation de l'oxime de la 1,5-benzothiépin-3-one	285
II.5.	<i>Molécules Projet III</i>	286
II.5.1	1-Indanone	286
II.5.2	1-Indanol	287
II.5.3	Oxime de la 1-indanone	287
II.5.4	(<i>R</i>) et (<i>S</i>)-1-aminoindane	289
II.5.5	<i>N</i> -Indanyl-1-indanylimine	289
III.	PROTOCOLES DES SYNTHÈSES INORGANIQUES ET CARACTÉRISTIQUES DES REACTIFS ET DES PRODUITS OBTENUS	291
III.1.	<i>Références et caractérisations techniques et analytiques des composés commerciaux</i>	291
III.2.	<i>Protocoles généraux</i>	291
III.2.1	Synthèse des dimères précurseurs	291
III.2.2	Synthèse et caractérisation des complexes cationiques du rhodium mettant en jeu des ligands diphosphines bidentes 294	
III.2.3	Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de l'iridium mettant en jeu des ligands diphosphines bidentes 296	
IV.	PROTOCOLES DES ESSAIS D'HYDROGÉNATION	298
IV.1.	<i>Appareillage d'hydrogénation</i>	298
IV.2.	<i>Description des protocoles généraux des essais</i>	298
IV.2.1	Protocole des essais en milieu homogène	298
IV.2.2	Protocole des essais en milieu biphasique	299
IV.2.3	Protocole des essais « <i>One Pot</i> »	300
IV.3.	<i>Application des protocoles généraux des essais</i>	300
IV.3.1	Hydrogénation Projet I	300
IV.3.2	Hydrogénation Projet II	301
IV.3.3	Hydrogénation Projet III	303
V.	PROTOCOLES DES ANALYSES RMN SOUS PRESSION	304
V.1.	<i>Analyses sous pression en tube Saphir 10 mm</i>	304
V.1.1	Description du tube RMN 10 mm	304
V.1.2	Sonde utilisée	304
V.1.3	Protocole des analyses en tube de 10 mm	304
V.2.	<i>Protocole des analyses en tube de 5 mm</i>	305
V.2.1	Sonde utilisée	305
V.2.2	Protocole des analyses en tube de 5 mm	305
ANNEXES	307	
ANNEXE 1 : ARTICLE PUBLIÉ DANS <i>COORD. CHEM. REV.</i>	307	
ANNEXE 2 : ARTICLE SOUMIS DANS <i>MAGN. RES. CHEM.</i>	307	

Abréviations

AcOEt	Acétate d'éthyle
APTS	Acide paratoluènesulfonique
<i>n</i> -Bu ₂ O	<i>n</i> -dibuthyléther
CCM	Chromatographie en Couche Mince
1,5-COD	1,5-cyclooctadiène
COSY	<i>C</i> orrelation <i>S</i> pectroscop <i>Y</i>
CPG	Chromatographie en Phase Gazeuse
DCM	Dichlorométhane
<i>de</i>	excès diastéréoisomérique
DMSO	Diméthylsulfoxyde
<i>ee</i>	excès énantiomérique
Eq. Ou éq.	nombre d'équivalents
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
jrs	Jours
MAA	MéthylAcétamidoAcrylate
MAC	MéthylAcétamidoCinnamate
MBA	α-méthylbenzylamine
MS	<i>Mass Spectroscopy</i> , Spectrométrie de masse
MT	7-méthoxy-2-tétralone
MTOH	alcool de la 7-méthoxy-2-tétralone réduite
NBD	1,4-norbornadiène
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY</i>
P (bar)	Pression en bar
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
ROESY	<i>Rotating frame Overhauser Effect SpectroscopY</i>
RX	Rayons X
Ta	Température ambiante
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
TM	Tamis moléculaire
T(°C)	Température en degrés Celsius
TOF	<i>turnover frequency</i> , Nombre de cycles par unité de temps
TON	<i>turnover number</i> , nombre total de rotations

Abréviations des ligands phosphorés cités

BDPP	2,4-bis(diphénylphosphino)pentane
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BisP*	1,2-bis(<i>tert</i> -butylmethylphosphino)éthane
TolBINAP	2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyle
BINAPHANE	1,2-bis[4,5-dihydro-3 <i>H</i> -binaphtho(1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>e</i>)phosphépine] benzène
BIPHEP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényle
o-MeO-BIPHEP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-6,6'-diméthoxy-1,1'-biphényle
bppm	<i>N</i> -butoxycarbonyl-4-diphénylphosphino-2-diphénylphosphinométhylpyrrolidine
MeBPE	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)éthane
PhBPE	1,2-bis(2,5-diphénylphospholano)éthane
Chiraphos	bis(diphénylphosphino)butane
Deguphos	1-benzyl-3,4-bis(diphénylphosphino)pyrrolidine
DIOP	2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DIPAMP	1,2-bis[(2-méthoxyphényl)(phényl)phosphino]éthane
dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
dppe ou diphos	1,4-bis(diphénylphosphino)éthane
Duanphos	2,2'-di- <i>tert</i> -butyl-2,3,2',3'-tétrahydro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -(1,1')-biisosphindole
MeDUPHOS	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
Josiphos	1-[2-(diphénylphosphino)ferrocényl]éthylidicyclohexylphosphine
MONOPHOS	(3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1- <i>a</i> ;3,4- <i>a'</i>]dinaphthalèn-4-yl)-diméthylamine
PHOX	4-(1,1- <i>R'</i> , <i>R''</i> -2-[2-(diarylphosphino)phényl]-4,5-dihydro-(4 <i>S</i>)-oxazole
Prophos	1,2-bis(diphénylphosphino)propane
SIPHOS	10,11,12,13-tétrahydrodiindéno[7,1- <i>de</i> :1',7'- <i>fg</i>][1,3,2] dioxaphosphocin-5-diméthylamine, <i>N</i> -diméthyl-[(<i>R</i>)-1,1'-spirobiindane-7,7'-diyl]phosphoramidite
Synphos	(5,6)-(5',6')-bis(éthylendioxy)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-biphényl
Xyliphos	1-[2-(diphénylphosphanyl)ferrocényl]éthyl-di(3,5-xylyl)phosphane]

Introduction Générale au Travail de Thèse

Les amines, et plus généralement les dérivés organiques qui contiennent de l'azote, constituent la clef de voûte de bien des domaines de la chimie à haute valeur ajoutée. Elles ont toujours fait l'objet de nombreuses recherches de par leur importance en biologie (sous la forme des peptides et des acides nucléiques), dans le domaine des molécules synthétiques à activité biologique (citons pour exemples le tranquillisant chlorpromazine¹ et l'antidépresseur desipramine²), tout autant que comme intermédiaires clés dans différents domaines de la chimie organique et de la chimie fine telle que la pharmacie ou l'agrochimie. Au fil des années, la synthèse de ces structures azotées constitue des défis pour les équipes de recherche, qu'elles soient académiques ou industrielles. Pour cette raison, nous rencontrons de très nombreuses méthodes permettant la synthèse des amines. Parmi celles-ci, il existe des méthodes purement organiques : i) la réduction de groupes fonctionnels contenant un atome d'azote tels que les dérivés nitro (NO₂), cyano (C≡N), azoture (N⁻=N⁺=N⁻) et carboxamide (R-CO-NH₂), ii) l'alkylation de l'ammoniac, d'amines primaires ou secondaires par des halogénures d'alkyle ou des sulfonates, iii) l'amination réductrice directe ou indirecte d'un dérivé carbonyle et d'une amine en présence d'un réducteur. Viennent s'y ajouter des méthodes organométalliques^{3,4} qui font appel à la catalyse asymétrique et conduisent à i) la formation d'une liaison carbone-carbone, ii) la formation d'une liaison carbone-azote ; iii) l'hydroamination ou l'hydroaminométhylation d'un alcène ; iv) la réduction d'imines par hydrosilylation ; v) la réduction d'imines (C=N) ; vi) la réduction d'alcènes substitués (C=C-N).

L'une des voies les plus largement explorées pour l'obtention des amines chirales depuis plus de cinquante ans est l'hydrogénation de substrats azotés insaturés. Comme nous le verrons, ce sont les systèmes métalliques hétérogènes qui ont les premiers été mis en œuvre dans cette réaction d'hydrogénation avant que des systèmes homogènes ne soient développés avec plus ou moins de succès et transposés dans des unités industrielles.

Une grande majorité des molécules azotées actives sont caractérisées par la présence d'un centre chiral en α ou en β de l'atome d'azote. La problématique qui se pose alors dans la production des synthons azotés est double : comment obtenir un centre chiral avec une énantiosélectivité élevée tout en limitant le nombre d'étapes et en respectant les réglementations industrielles actuelles ? Si une molécule complexe chirale peut être obtenue au laboratoire sans contrainte particulière en vue des premières évaluations biologiques, le passage à l'échelle industrielle représente un défi intellectuel et technique car de nombreuses contraintes s'imposent alors.

¹ G.S. Emley, R. R. Hutchinson, *Life Sciences*, **1972**, *11*(1), 43-47.

² J. D. Deupree, M. D. Montgomery, D. B. Bylund, *Eur. J. Pharm.*, **2007**, *576*(1-3), 55-60.

³ J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4290-4299.

⁴ B. A. Messerle, **2007**, "Transition metal catalysts for the efficient synthesis of amines and heterocycles" Conférence Laboratoire Chimie Coordination, Toulouse.

Le travail de recherche présenté au cours de ce manuscrit a été mené dans le cadre d'une collaboration CIFRE avec la société HOLIS Technologies, société de synthèse à façon basée à Toulouse et qui développe ses activités de recherche, de développement et de production sur le site de Lacq. Dans le cadre de cette collaboration nous nous sommes concentrés sur la mise au point d'outils catalytiques de synthèse d'amines chirales et plus précisément sur des systèmes homogènes mettant en œuvre des métaux de transition pour accéder à des réactions d'hydrogénation énantiosélective. Parmi l'ensemble des motifs azotés chiraux qui intéressent la chimie fine, nous nous sommes focalisés sur la synthèse d'amines primaires chirales cycliques et en particulier sur des synthons conduisant à des principes actifs pharmaceutiques actuellement sur le marché ou en phase de développement proposés par la société HOLIS Technologies, présentées ci-dessous et qui constitueront les trois grands projets centraux de cette thèse.

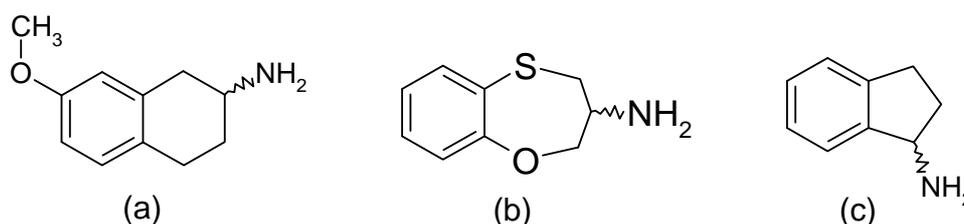


Figure 0-1 : Amines primaires cibles : (a) 2-amino-7-méthoxytétraline, (b) 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépín-3-amine, (c) 1-aminoindane.

La 2-amino-7-méthoxytétraline (en particulier l'énantiomère (*S*)) est une molécule qui intéresse l'industrie pharmaceutique en tant que pharmacophore pour des agents thérapeutiques de la maladie de Parkinson. Les recherches menées pour sa synthèse constitueront le **Projet I**. La seconde molécule, la 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépín-3-amine (en particulier l'énantiomère (*R*)) est une molécule hétérocyclique présentant un intérêt en tant qu'inhibiteur et antagoniste des canaux sodiques voltage (*voltage-gated sodium channel* ou VGSC). Les recherches menées pour sa synthèse constitueront le **Projet II**. Le motif 1-aminoindane (en particulier l'énantiomère (*R*)) intéresse de très nombreux domaines de la pharmaceutique ; il est en particulier le synthon de base pour des molécules actives dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les recherches menées pour sa synthèse constitueront le **Projet III**.

Nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces trois amines chirales, étayée par l'étude de molécules modèles analogues. La première stratégie développée s'appuie sur les résultats précédemment acquis au laboratoire, relatifs à l'hydrogénation de l'énamine ou de l'imine obtenue par le couplage de la cétone et de la benzylamine ou de son équivalent chiral, la méthylbenzylamine. Cette approche implique l'étape de condensation conduisant à l'énamine ou à l'imine, l'étape d'hydrogénation de la double liaison C=C ou C=N qui mène à une amine secondaire benzylée, puis la déprotection pour obtenir l'amine primaire. La seconde stratégie consiste en l'hydrogénation de l'oxime (C=N-OH) obtenue par condensation de la cétone correspondante et de l'hydroxylamine. Chacune de ces voies présente le caractère innovant qui lui est propre. En effet, l'hydrogénation des énamides (R₁R₂C=CR₃-N(C=O)-R) ou des alcènes porteurs d'un groupement ester sur la double liaison est largement décrite dans la littérature par des catalyseurs homogènes du rhodium

ou du ruthénium et se fait très facilement à basse pression et à température ambiante. Cependant, l'étape de déprotection de la fonction amide qui suit l'hydrogénation pour obtenir l'amine primaire visée est une étape limitante dans le processus industriel car elle s'effectue dans des conditions drastiques. L'hydrogénation des énamines non fonctionnalisées, c'est-à-dire sans l'assistance du groupement carbonyle qui vient se coordonner au métal, est une réaction délicate et, comme nous le verrons, encore peu décrite. De même l'hydrogénation des imines non classiques par des catalyseurs homogènes du rhodium ou de l'iridium constitue encore un défi important. D'autre part, l'hydrogénation des oximes a été très décrite, il y a quarante ans, avec des catalyseurs hétérogènes, mais leur hydrogénation par des systèmes homogènes énantiosélectifs reste un champ d'investigation très peu exploré.

Au fil de ce manuscrit nous étudions l'hydrogénation de substrats prochiraux azotés de types oxime, imine ou énamine conduisant, en une ou deux étapes, à une amine primaire chirale. Après une présentation bibliographique des molécules cibles, le premier chapitre de ce manuscrit va s'intéresser à la formation du substrat d'hydrogénation à partir d'une cétone cyclique, sa nature (imine ou énamine) et sa géométrie *E* ou *Z* dans le cas des imines et des oximes. La synthèse des amines chirales et des étalons sera également décrite afin de pouvoir positionner sans ambiguïté les réactifs et les produits de la réaction d'hydrogénation. En outre, nous verrons comment l'ensemble de ces molécules constitue une base de données pour la RMN ^{15}N et comment nous allons pouvoir utiliser cette technique spectroscopique pour trancher sur la nature ambiguë de certains substituants. Dans le second chapitre, nous retracerons les grandes lignes de la mise au point de systèmes catalytiques performants pour réaliser l'hydrogénation asymétrique de nos trois types de substrats azotés prochiraux selon les deux stratégies évoquées précédemment : voie imine / énamine ou voie oxime. Le troisième chapitre sera dédié à la compréhension fine du cycle catalytique que nous avons entamée grâce aux analyses RMN multinoyaux (essentiellement les noyaux ^{103}Rh et ^{31}P) et aux calculs quantiques qui ont été conduits sur les complexes cationiques du rhodium qui se sont révélés actifs. L'objectif final est d'approcher un outil d'anticipation et de prédiction pour répondre à la problématique « un substrat – un système catalytique spécifique ».

Nous effectuerons une synthèse globale de nos résultats qui nous amènera à tirer un certain nombre de conclusions et surtout à ouvrir des perspectives sur les travaux qu'il convient d'engager pour mettre au point les outils catalytiques d'hydrogénation. Le but vers lequel nous tendons vise à avoir la capacité de choisir le meilleur substrat (imine, énamine, oxime) et le système catalytique associé pour son hydrogénation, afin de répondre à un besoin industriel précis de synthèse d'une amine primaire chirale donnée.



Chapitre I.

Synthèse et caractérisation

Chapitre I Synthèse et caractérisation des imines, énamines et oximes mises en œuvre en hydrogénation et des amines étalons

Le cœur du travail de thèse est la synthèse, par hydrogénation asymétrique, d'amines primaires trouvant comme application industrielle les trois motifs décrits ci-dessous (Figure I-1).

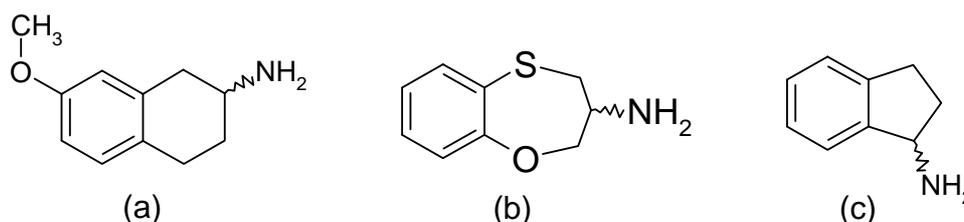


Figure I-1 : Amines primaires (a) 2-amino-7-méthoxytétraline, (b) 3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépin-3-amine, (c) 1-aminoindane.

Pour parvenir à l'amine primaire chirale, plusieurs voies sont envisagées. La première consiste en l'hydrogénation de l'imine ou de l'énamine, issue de la condensation de la cétone appropriée et de la benzylamine ou de l' α -méthylbenzylamine. Il s'ensuit alors une étape de débenzylation de l'amine secondaire benzylée chirale obtenue. Pour cette raison, l'étude de la synthèse du substrat benzylé est étendue à des molécules modèles. La stratégie appliquée aux différents projets est présentée dans la Figure I-2 et retrace les grandes étapes à franchir pour accéder aux produits par hydrogénation des dérivés *N*-benzylés insaturés.

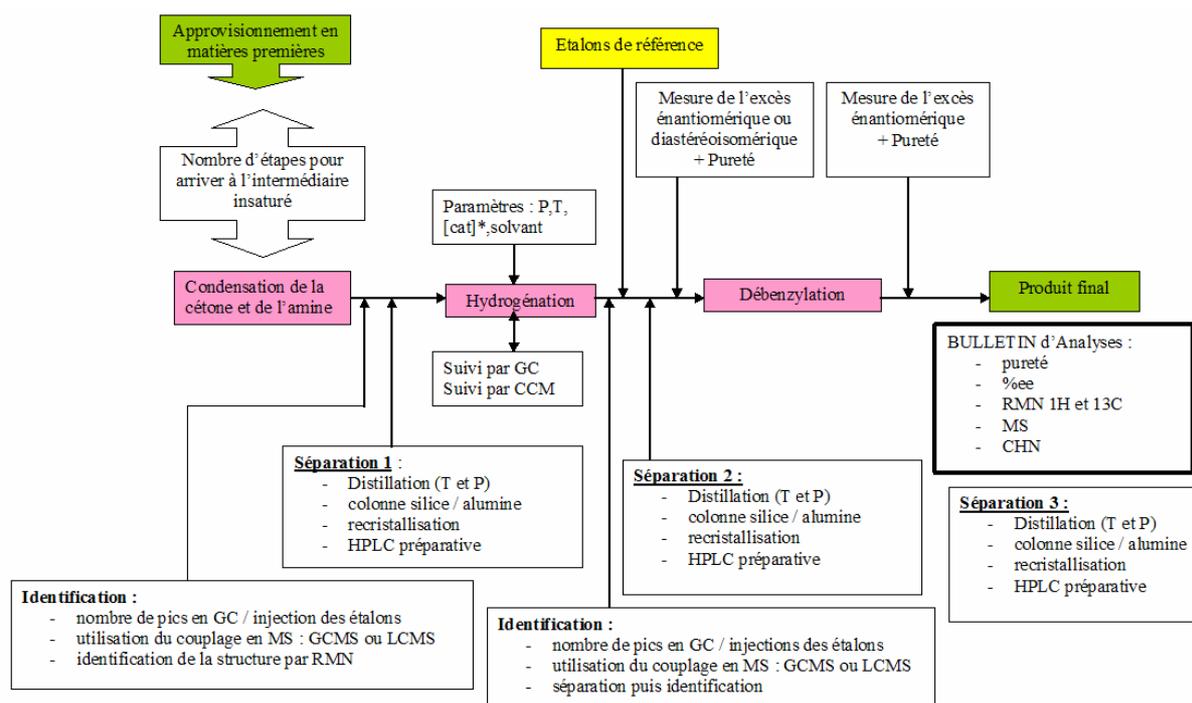


Figure I-2 : Stratégie générale de synthèse pour l'hydrogénation des dérivés *N*-benzylés insaturés.

La seconde alternative consiste en l'hydrogénation de l'oxime de la cétone qui conduit à l'obtention directe de l'amine primaire chirale. La caractérisation géométrique des oximes et des imines sous leurs formes isomères *E* et *Z* est approfondie car il s'agit d'un des points clés de cette hydrogénation asymétrique. Un soin particulier est apporté à la distinction et à l'identification des deux isomères, soit par résolution de la structure RX, soit par une étude RMN des corrélations dans l'espace (NOESY). Comme nous le verrons dans la seconde partie de ce manuscrit, un aspect fondamental de la catalyse touche à la caractérisation du système catalytique, ce qui inclut le substrat. Or, il est nécessaire de prendre en compte le substrat ainsi que, pour la synthèse asymétrique, le produit sous sa forme racémique. Dans cette première partie, nous nous intéressons à la synthèse des différents substrats insaturés, à leurs amines correspondantes, mais également à leur caractérisation spectroscopique et plus particulièrement à leur caractérisation en RMN ¹⁵N.

I. Présentation des molécules cibles : activité et synthèse

I.1. Etude bibliographique sur les dérivés des 2-aminotétralines

I.1.1 Synthèse par amination réductrice pour accéder à la 2-aminotétraline

Les 2-aminotétralines (Figure I-3), aussi appelées 2-amino-1,2,3,4-tétrahydronaphtalènes, sont une classe particulière de molécules présentant des activités pharmaceutiques intéressantes qui dépendent de la nature des substituants du noyau aromatique, de la position du groupement azoté et de la substitution de l'atome d'azote. Ainsi, dans le cas d'une substitution par un groupement hydroxy en position 5, ce sont des pharmacophores, c'est-à-dire des motifs structuraux pivots dans la conception d'entités pharmaceutiques ayant une action sur les récepteurs de la dopamine. D'autre part, dans le cadre des recherches pharmaceutiques, l'accès stéréocontrôlé de l'un des énantiomères est un problème clef.

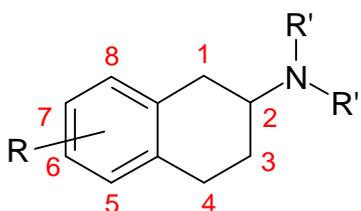


Figure I-3 : Structure des 2-aminotétralines.

Pour cette raison, la littérature fournit de nombreux exemples d'aminations réductrices menées sur des dérivés de la tétralone, en particulier ceux dont le noyau aromatique est substitué par une fonction méthoxy. Hirayama *et al.*⁵ ont travaillé à la synthèse de la (*S*)-2-amino-5-méthoxytétraline. Cette molécule intervient dans la synthèse d'un agoniste D2 de la Dopamine qui est étudié en tant qu'agent thérapeutique pour la maladie de Parkinson. Au cours de ses travaux, l'équipe de Hirayama classe les stratégies de synthèses énantiosélectives des 2-aminotétralines en dix catégories qui passent par des voies chimiques, catalytiques ou enzymatiques. Différentes voies d'accès impliquant un contrôle de la stéréosélectivité ont été mises en œuvre

⁵ Y. Hirayama, M. Ikunaka, J. Matsumoto, *Org. Proc. Res. & Dev.*, **2005**, 9, 30-38.

et comparées.

La première voie explorée est celle de l'amination réductrice de la 5-méthoxy-2-tétralone. La condensation de cette cétone avec la benzylamine, en présence d'acide paratoluènesulfonique, conduit à la formation d'une imine qui est ensuite réduite sous atmosphère d'hydrogène par du platine (Figure I-4). Cette voie de synthèse a déjà été explorée par McDermed⁶ sur le même substrat. On remarque que l'intermédiaire proposé est une imine, mais celui-ci n'est ni isolé ni caractérisé au cours de la réduction. Le fragment benzyle est ensuite retiré par hydrogénolyse. Le rendement global de la réaction est de 55%.

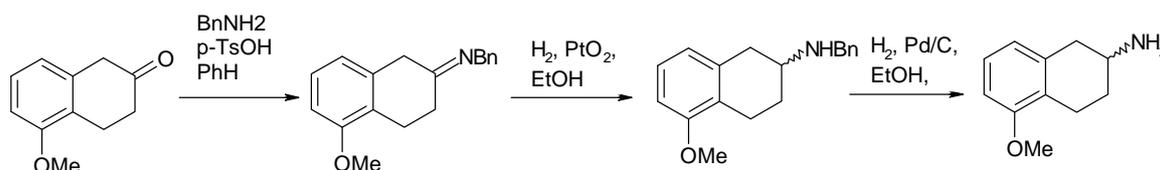


Figure I-4 : Synthèse de la 2-amino-5-méthoxytétraline racémique via la benzylamine.

L'autre alternative est la réduction catalytique de l'oxime préparée par réaction entre la 5-méthoxy-2-tétralone et une solution de $\text{MeONH}_2 \cdot \text{HCl}$, en présence d'acétate de sodium. A nouveau la réduction est réalisée par un système non chiral : du palladium sur charbon sous atmosphère d'hydrogène.

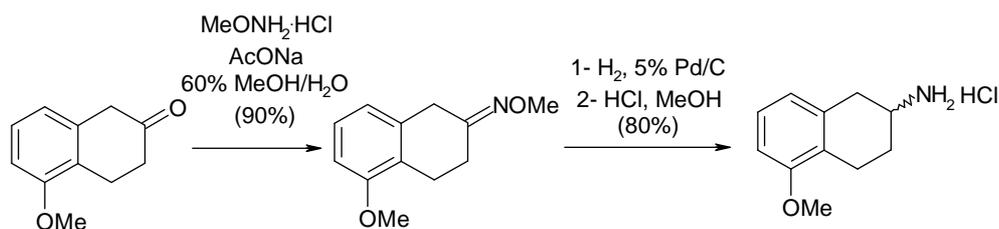


Figure I-5 : Synthèse de la 5-méthoxy-2-aminotétraline racémique via une oxime.

Nous retrouvons cette voie de synthèse dans la recherche d'inhibiteurs sélectifs à l'enzyme synthétisant l'épinéphrine, la phényléthanolamine *N*-méthyltransférase (PNMT), menée par Grunewald *et al.*⁷ et pour laquelle, ils étudient la synthèse de dérivés de 2-aminotétralines.

La synthèse des 6, 7 et 8-méthoxy-2-aminotétralines fait intervenir une oxime qui est réduite par hydrogénation catalytique.

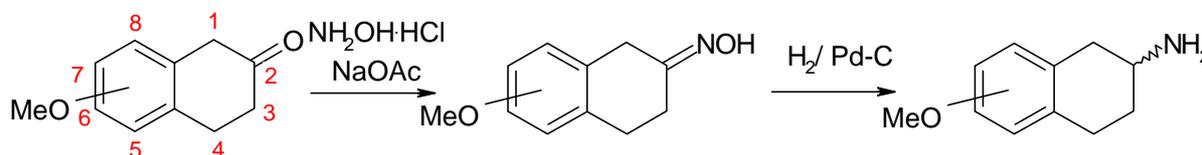


Figure I-6 : Synthèse de la 6, 7 ou 8 méthoxy-2-aminotétraline via une oxime.

La troisième voie mise en œuvre est l'amination réductrice de la 5-méthoxy-2-tétralone avec de l'ammoniac, en présence de nickel de Raney, sous pression d'hydrogène.

⁶ J. D. McDermed, G. M. McKenzie, H. S. Freeman, *J. Med. Chem.*, **1976**, 19(4), 547-549.

⁷ Q. Yelb, G. L. Grunewald, *J. Med. Chem.*, **1989**, 32, 478-486.

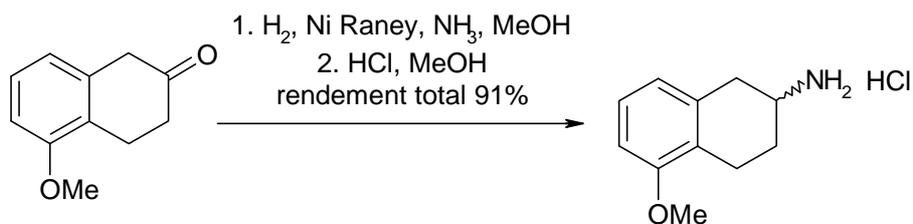


Figure I-7 : Synthèse de la 5-méthoxy-2-aminotétraline racémique par la voie ammoniac.

Ces trois voies conduisent à un mélange racémique des (+) et (-)-2-amino-5-méthoxytétraline séparées ensuite par formation de sels diastéréoisomériques.

L'équipe de Murray⁸ a également travaillé à la synthèse de molécules présentant une affinité sélective pour les récepteurs de la Dopamine D₃ : les 2-aminotétralines substituées en position 6. Cette équipe s'est en particulier intéressée à la (*1S,2R*)-5-méthoxy-1-méthyl-2-*N,N*-dipropylaminotétraline [(+)-UH-232], historiquement identifiée comme un antagoniste des récepteurs D₂, qui est une *lead*, c'est-à-dire une molécule ouvrant la voie à une série de molécules plus complexes présentant une activité biologique en tant qu'antagonistes des récepteurs D₃.

Pour effectuer le *screening* des molécules présentant cette activité biologique, il est nécessaire d'avoir un protocole de synthèse conduisant rapidement et quantitativement à l'énantiomère désiré. Ainsi, par exemple, dans la synthèse du GR218231, l'étape clef est celle de la 2-amino-6-bromotétraline avec une pureté optique élevée (Figure I-8). Cette dernière est obtenue *via* le dédoublement racémique des diastéréoisomères *N*-méthylbenzylés sous la forme de chlorhydrate.

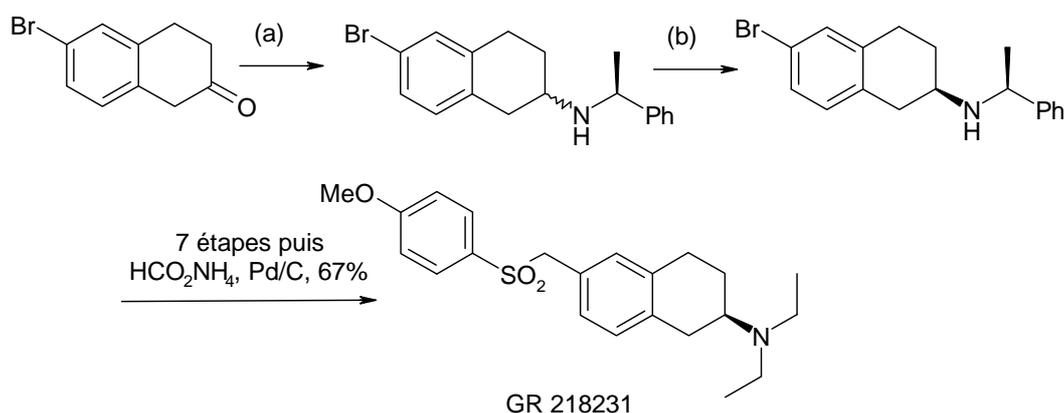


Figure I-8 : Synthèse du GR 218231. Conditions de réaction : (a) = (*S*)-PhCH(Me)NH₂, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂, rdt = 85% ; (b) i- HCl, Et₂O, ii- recristallisation, rdt = 33%, de = 99%.

Le MK-0499 est un agent bloquant puissant des canaux du potassium qui permet la repolarisation des tissus cardiaques. Cette molécule présente donc un intérêt dans le cas des arythmies ventriculaires et de la

⁸ P. J. Murray, R. M. Helden, M. R. Johnson, G. M. Robertson, D. I. C. Scopes, M. Stokes, S. Wadman, J. W. F. Whitehead, A. G. Hayes, G. J. Kilpatrick, C. Large, C. M. Stubbs, M. P. Turpin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6(4), 403-408.

prévention de la mort cardiaque subite. Sa structure présente plusieurs défis : elle possède en effet deux centres chiraux et un carbone spiro (Figure I-9).

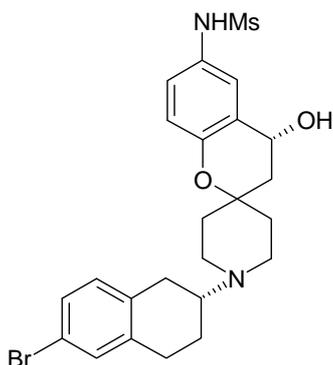


Figure I-9 : Structure du MK-0499.

L'équipe de Tschaen⁹ a travaillé en 1995 à sa synthèse en particulier à la création du centre asymétrique en position 2 par hydrogénation catalytique, alors même que la littérature fournissait peu d'exemples de synthèses asymétriques des dérivés de 2-aminotétralines.

Une première voie racémique est mise en œuvre et conduit à nouveau à l'énantiomère souhaité par recristallisation (Figure I-10). Il est à noter que l'intermédiaire ici proposé pour l'amination réductrice est une énamine.

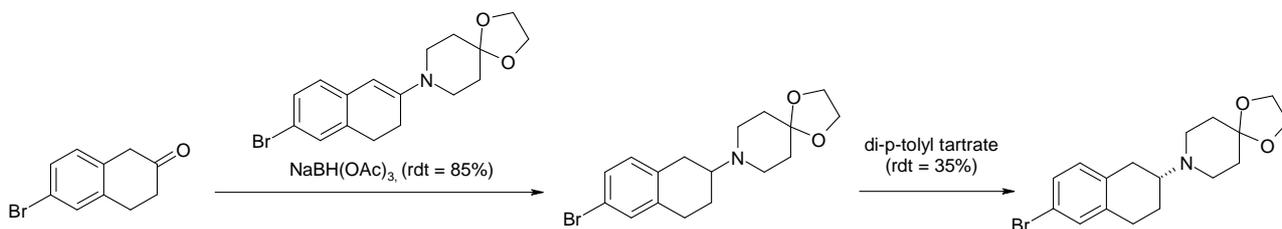


Figure I-10 : Synthèse d'un synthon conduisant au MK-0499 passant par un intermédiaire non isolé, l'énamine.

En conclusion, la bibliographie rapporte essentiellement des exemples d'amination réductrice suivie d'un dédoublement par formation de sels diastéréoisomériques mais ne décrit que peu d'exemples facilement industrialisables d'hydrogénation asymétrique catalytique conduisant à la formation de dérivés de la 2-aminotétraline.

I.1.2 Synthèse par hydrogénation catalytique homogène de l'aminotétraline

Des études plus récentes se sont intéressées à une voie alternative et l'amination réductrice catalytique par des complexes de métaux de transition chiraux a été explorée.

Dans un premier temps des essais ont été menés pour réduire par voie catalytique l'énamine⁹ résultant du couplage de la 6-bromo-2-tétralone et du cétal pipéridone éthylène. Différents systèmes au rhodium ou au

⁹ D. M. Tschaen, L. Abramson, D. Cai, R. Desmond, U.-H. Dolling, L. Frey, S. Karady, Y.-J. Shi, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(14), 4324-4330.

ruthénium mettant en jeu le ligand BINAP ont donné avec une faible conversion des produits sinon racémiques, du moins présentant une faible énantiosélectivité. Ceci rejoint les grandes lignes présentées classiquement par la littérature : un second site de liaison sur l'énamine est nécessaire pour obtenir une bonne énantiosélectivité. Pour cette raison, les recherches ont été poursuivies en menant les hydrogénations sur des dérivés énamides obtenus par condensation entre un amide et la 6-bromo-2-tétralone.

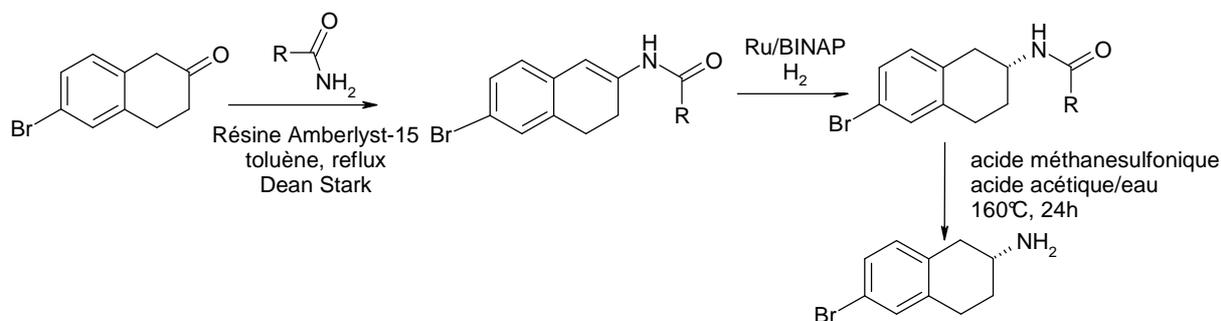


Figure I-11 Synthèse par hydrogénation asymétrique de la 2-amino-6-bromotétraline.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour le groupe benzamide ($R = \text{Ph}$) en utilisant le catalyseur $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)\{(S)\text{-BINAP}\}]$ à 2% massique par rapport à l'énamide à 35°C sous 10 bar. On obtient alors l'énantiomère (*R*) avec un rendement de 92%, un excès énantiomérique de 97% et une bonne reproductibilité des essais.

La littérature fournit un autre exemple de synthèse d'un dérivé de la 2-aminotétraline par hydrogénation énantiosélective mise en œuvre par Agbossou et *al.*¹⁰ dans la synthèse d'un puissant agoniste pour la simulation de la lipolyse, un agoniste atypique des β -adrénorécepteurs, la phényléthanolaminotétraline adrénérgique appelé SR58611A en collaboration avec la société Sanofi. L'équipe réalise la synthèse de cette molécule par le couplage d'un époxyde chiral et de la (*R*)-2-amino-7-méthoxytétraline. (Figure I-12).

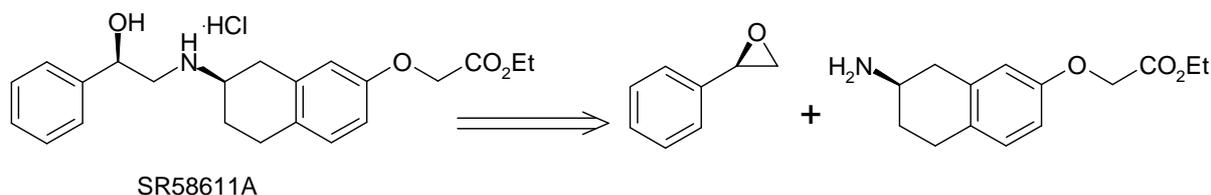


Figure I-12 : Structure du SR58611A et rétrosynthèse explorée¹⁰.

Comme décrit dans l'exemple précédent, l'intermédiaire qui est réduit est un énamide obtenu par condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone et d'un amide primaire.

¹⁰ M. Devocelle, A. Mortreux, F. Agbossou, J.-R. Dormoy, *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 4551-4554.

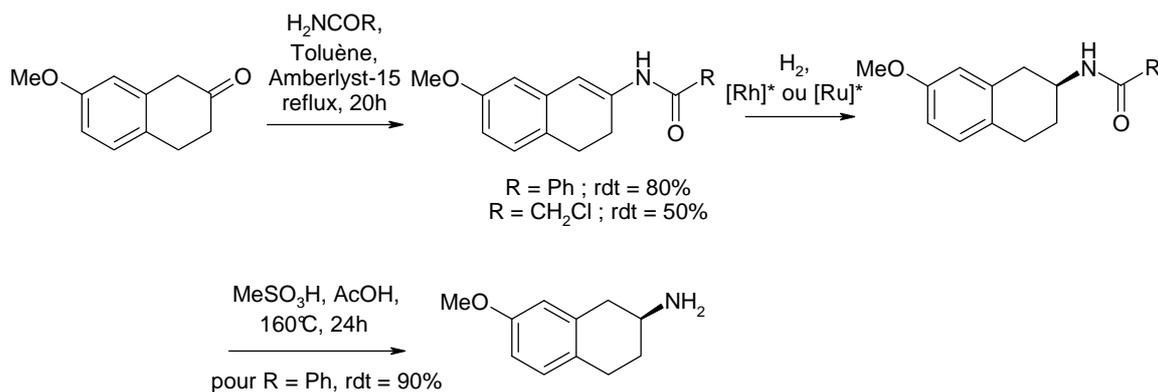


Figure I-13 : Amination réductrice par catalyse asymétrique.

Les systèmes catalytiques du rhodium et du ruthénium mis en œuvre utilisent les ligands AMPP qui conduisent à de faibles énantiosélectivités, ou des diphosphine telles que la BINAP et la MeO-BIPHEMP. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque l'énamide utilisé est $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, avec comme solvant un mélange méthanol/dichlorométhane et sous 50 bar d'hydrogène. Lorsque la réaction est menée à 20°C avec comme catalyseur le complexe $[\text{Ru}\{(R)\text{-MeO-BIPHEMP}\}\text{Br}_2]$ on obtient après 64h une conversion de 100% et un excès énantiomérique de 98% en énantiomère (*S*) alors qu'à 50°C avec comme catalyseur le complexe $[\text{RuCl}(\text{C}_6\text{H}_6)\{(R)\text{-BINAP}\}]\text{Cl}$ on accède en 24h à une conversion de 100% et un excès énantiomérique de 95% en énantiomère (*S*).

En 2001, Dixneuf et *al.*¹¹ utilisent les ligands MeDuPHOS et MeBPE avec des complexes du ruthénium pour l'hydrogénation d'énamides tétrasubstitués dérivant de 2-tétralone-1-substituées. L'intermédiaire à hydrogéner est obtenu par condensation dans le toluène à reflux de la 2-tétralone-1-substituée avec un amide primaire (5 équivalents). Le catalyseur est généré *in situ* par la protonation avec deux équivalents d'acide tétrafluoroborique d'un mélange de $[(1,5\text{-cyclooctadiène})\text{Ru}(\text{méthallyl})_2]$ et d'un équivalent de diphosphine chirale (la MeDuphos ou la MeBPE). Le produit obtenu possède deux centres stéréogéniques. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le ligand (*R,R*)-MeDuphos sous 10 bar d'hydrogène à 30°C dans le méthanol. Les essais ont montré l'influence de la nature du substituant benzyle dans la réaction d'hydrogénation. Après vingt heures de réaction le meilleur résultat est obtenu pour le dérivé stériquement encombré la [(*o,o*)-diméthylbenzyl]-2-aminotétraline] avec un excès énantiomérique de 70%.

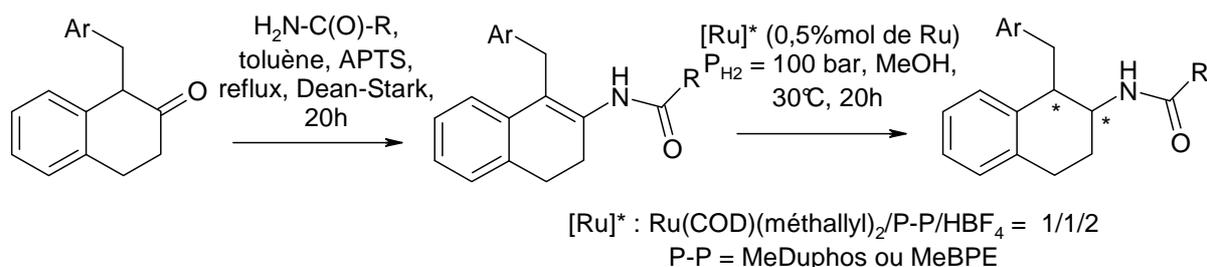


Figure I-14 : Hydrogénation énantiosélective d'énamide catalysée par un complexe du ruthénium.

¹¹ P. Dupau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 331-334 et les références [1] à [6] citées.

Ces exemples montrent que l'hydrogénation asymétrique de l'énamide issu de la condensation d'un dérivé de la 2-tétralone est une méthode efficace. Cependant, bien que l'énantiomère souhaité puisse être quantitativement obtenu, la dernière étape de libération du fragment C(O)R de l'énamide se fait dans des conditions très dures (160°C durant 24h en milieu acide fort) difficilement applicables et extrapolables à une synthèse industrielle.

La synthèse énantiosélective des dérivés des 2-aminotétralines a été réalisée soit par amination réductrice suivie d'un dédoublement par un sel chiral soit par hydrogénation asymétrique de l'énamide correspondant. Cependant, aucune des ces deux voies n'est industriellement satisfaisante. Bien que maîtrisée, la séparation par des sels chiraux est coûteuse et ajoute des étapes au procédé. Le passage par un énamide implique la rupture de la liaison amide après hydrogénation afin d'obtenir l'amine primaire. Les conditions de mise en œuvre en font une étape peu exploitable industriellement.

I.2. Etude bibliographique des dérivés benzoxathiépines et leur utilisation comme principes actifs

Les 3-(*S*) ou 3-(*R*)-3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzoxathiépin-3-amines sont des synthons chiraux mentionnés dans la littérature, suite aux recherches menées par la société Pierre Fabre Médicaments. Cette amine primaire chirale référencée F91575 constitue un intermédiaire chiral clef pour la synthèse de la molécule F15845 et d'analogues présentés Figure I-17. Ces recherches portent sur les inhibiteurs et les antagonistes des canaux sodiques voltage de anglais, *voltage-gated sodium channel* abrégés VGSC. Ils concernent entre autres le traitement de l'angor stable, instable, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme cardiaque. D'intenses recherches ont été menées sur ces molécules capables de bloquer les canaux sodiques voltage dépendant. Ils peuvent être regroupés en trois familles. La première catégorie regroupe les antiarythmiques de classe I, les anesthésiques locaux et certains anticonvulsifs, la seconde catégorie regroupe les bloqueurs ou les modulateurs des canaux sodiques neuronaux et pour finir une troisième catégorie de composés qui agissent au niveau des canaux sodiques cardiaques mais par un mécanisme différent de ceux de la première catégorie. Nous nous intéressons ici à des molécules de cette dernière famille qui ont suscité de nombreuses recherches chez Pierre Fabre Médicaments.

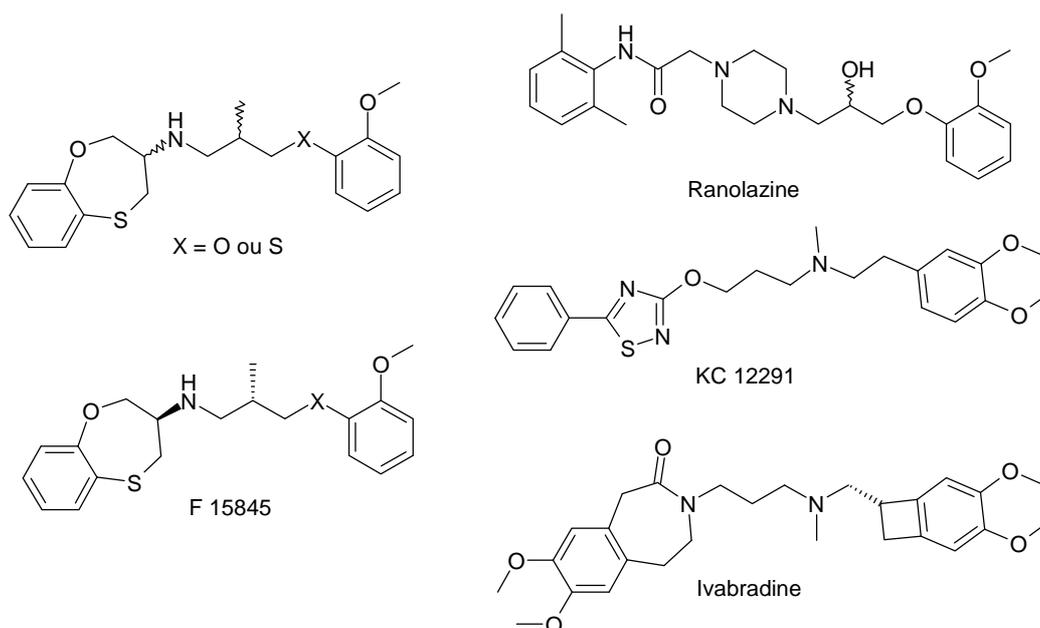


Figure I-15 : Structure des molécules.

En effet, plusieurs familles de molécules ont été testées et développées dont la Ranolazine caractérisée par un motif pipérazine central, le KC 12291¹² caractérisé par un noyau hétérocyclique à cinq chaînons thiadiazole et l'Ivabradine caractérisée par un motif 3-benzoxazépin-2-one (Figure I-15).

A partir d'études conformationnelles du tripeptide IFM (isoleucine-phénylalanine-méthionine) et des prédictions obtenues sur la base de calculs théoriques une nouvelle structure a été explorée¹³ et testée¹⁴ combinant des dérivés 3-amino-1,5-benzoxathiépine et une chaîne substituant l'azote proche de structure analogue à celle de la Ranolazine appelée F 15845. La synthèse de ces molécules complexes dérivées des 1,5-benzoxathiépin-3-amines a été diversement décrite.

La synthèse des 3-arylthio-propyl-amino-3,4-dihydro-2H-1,5-aryloxathiépines est décrite une première fois en 2002¹⁵. Le brevet décrivant la synthèse de cette famille revendique que ces molécules peuvent s'opposer spécifiquement à la surcharge sodique induite par l'ischémie en agissant directement au niveau du canal sodique voltage dépendant non-activé répondant ainsi à un problème de santé publique. La synthèse de la molécule finale est décrite selon trois voies différentes qui dépendent des groupements R3 et R4 de la chaîne du substituant de l'azote. Deux des trois voies correspondent à une amination réductrice de l'aldéhyde et de l'amine primaire ou de son sel en présence de borohydure de sodium, de cyanoborohydure de sodium ou le triacétoxyborohydure de sodium. L'une des deux voies implique en dernière étape une déprotection de la

¹² G. W. John, R. Létienne, B. Le Grand, C. Pignier, B. Vacher, J.-F. Patoiseau, F. C. Colpaert, A. Coulombe, *Cardiovascular Drug Rev.*, **2004**, 22(1), 17-26.

¹³ B. Le Grand, C. Pignier, R. Létienne, F. Cuisiat, F. Rolland, A. Mas, B. Vacher, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 3856–3866.

¹⁴ B. Vacher, C. Pignier, R. Létienne, Y. Verscheure, B. Le Grand, *British Journal of Pharmacology*, **2009**, 156, 214–225.

¹⁵ B. Vacher, F. Castant-Cuisiat, G. John, B. Legrand, *Benzoxathiepin derivatives and their use as medicines*, WO 02081464, **2002**, Pierre Fabre Medicament.

fonction phénol. Une voie alternative lorsque R3 est un groupement hydroxyle correspond à l'ouverture régiosélective de l'époxyde provenant de l'amine primaire suivie de son couplage.

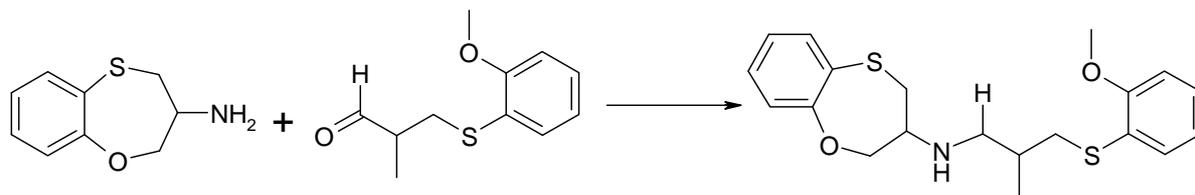


Figure I-16 : Amination réductrice à partir de l'aldéhyde.

Le point le plus délicat de ce procédé réside dans l'instabilité chimique et stéréochimique de l'aldéhyde et de la persistance de sous-produits au cours du procédé qui compromet sa réalisation au plan industriel. En 2005, ce travail est prolongé par un nouveau brevet¹⁶ qui propose la synthèse de cette amine en passant par un amide stable chimiquement et stéréochimiquement. Cependant la dernière étape de ce procédé est la réduction de la fonction amide à chaud par le trifluoroborane ($\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$) (Figure I-17). Celle-ci est une limitation pour l'industrialisation du procédé car dans les conditions de la réduction il y a génération du diborane B_2H_6 inflammable, explosif et toxique. Les autres agents réducteurs ne conduisent pas à une réduction satisfaisante. Une autre limitation de ce procédé est la difficulté d'obtenir à l'échelle industrielle l'intermédiaire (*R*)-3-hydroxy-2-méthyl-propanoate.

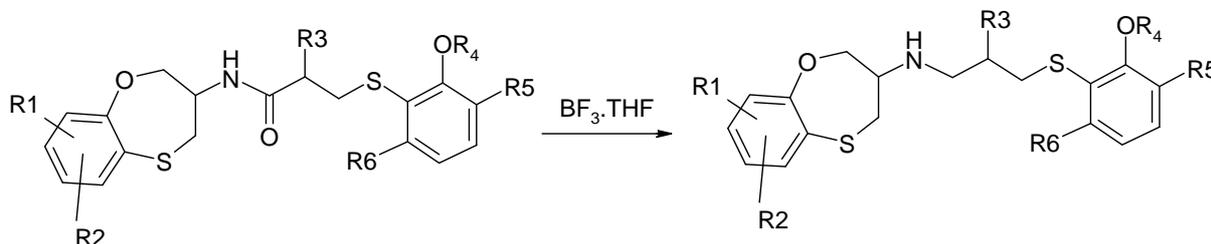


Figure I-17 : Réduction de la fonction amide par le complexe de borane ($\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$).

Compte tenu de ces difficultés, un nouveau procédé est proposé qui s'affranchit de l'étape de réduction et met en œuvre pour le couplage avec l'amine le (*S*)-3-halogéno-2-méthylpropanol, matière première plus accessible à large échelle.

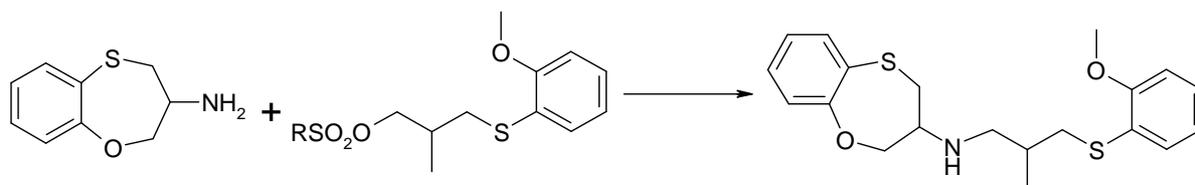


Figure I-18 : Substitution nucléophile du dérivé tosylé.

¹⁶ F. Castan-Cuisiat; B. Vacher; Y. Brunel, *Procédé de synthèse et intermédiaires de benzoxathiépine*, FR2868779A1 et WO 05103027, 2005, Pierre Fabre Medicament.

La substitution d'un groupe tosylate par l'amine primaire¹⁷ est réalisée à 100-200°C en présence d'une base azotée non nucléophile telle que la diisopropylamine ou la triéthylamine dans un solvant inerte (toluène ou xylène). Au cours de cette synthèse aucun sous-produit de dialkylation, d'élimination ou de racémisation n'est obtenu.

Toutes ces synthèses ont comme point de départ l'amine primaire qui renferme un centre chiral. C'est la configuration absolue (*R*) de l'amine chirale qui est visée. Plusieurs voies de synthèse décrivent les espèces et les différentes voies conduisant à ce synthon.

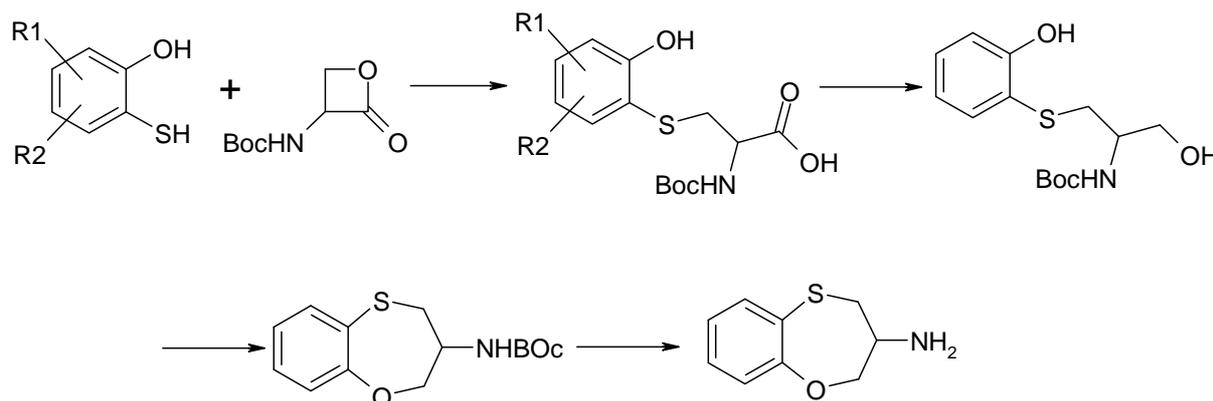


Figure I-19 : Schéma de synthèse de la 3-(*R*)-amino-1,5-benzoxathiépine¹⁵.

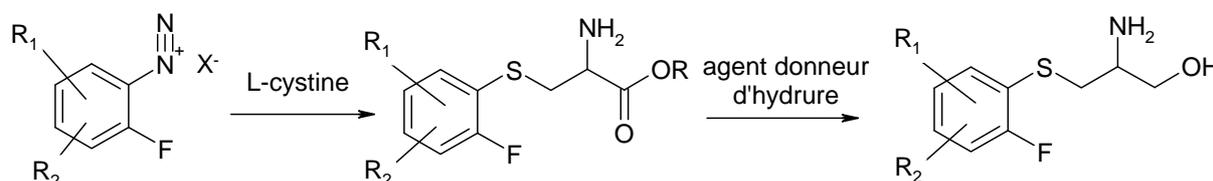


Figure I-20 : Synthèse de la 3-(*R*)-amino-1,5-benzoxathiépine¹⁶.

L'un des enjeux la synthèse de la molécule F 15845 est la synthèse énantiosélective de cette amine primaire chirale, la 3-(*R*)-amino-1,5-benzoxathiépine (codée F91575) et de ses dérivés.

I.3. Etude bibliographique des dérivés d'aminoindanes

Les dérivés des aminoindanes sont des *building blocks* très intéressants en synthèse organique puisqu'ils conduisent à de nombreuses familles de médicaments.

En 1991, l'équipe de Oshiro publie une étude sur la synthèse et l'activité des dérivés des 1-amino-7-hydroxyindanes¹⁸ puis des dérivés des 1-acylamino-7-hydroxyindanes¹⁹ comme agents cérébroprotecteurs présentant de surcroît une activité stimulant le système nerveux central (CNS). Le point de départ de la

¹⁷ K. Srinivas, N. Srinivasan, K. Srirami Reddy, M. Ramakrishna, C. Raveendra Reddy, M. Arunagiri, R. Lalitha Kumari, S. Venkataraman, V. T. Mathad, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2005**, 9(3), 314-318.

¹⁸ Y. Oshiro, Y. Sakurai, T. Tanaka, H. Ueda, T. Kikuchi, K. Tottori, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2004-2013.

¹⁹ Y. Oshiro, Y. Sakurai, T. Tanaka, T. Kikuchi, T. Hirose, K. Tottori, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 2014-2023.

synthèse de ces amines est la synthèse de la cétone substituée correspondante et en particulier sa substitution en positions 4 et 5 sur le cycle aromatique puis en position 2 sur la 1-indanone. Compte tenu de cette substitution, deux voies d'obtention de l'amine correspondante sont explorées. Dans une première méthode, la cétone est convertie en l'oxime correspondante en présence d'hydroxylamine puis réduite en l'amine primaire par voie catalytique en présence de 10% de platine sur charbon. Dans une seconde méthode, la cétone est convertie en l'amine secondaire par condensation avec une amine puis réduction par le tétraborohydruure de sodium. Dans un premier temps, l'étude de la substitution des différents sites sur les 1-aminoindanes montre que la substitution par un groupement hydroxyle est très importante pour l'activité dans les tests antihypoxia et que la substitution des positions 4 et 6 est nécessaire. La substitution de l'azote par un groupement acyle conduit également à une activité peroxydative antilipique et une aptitude à piéger les radicaux.

En 1998, Frahm *et al.*²⁰ décrivent une série homochirale de dérivés de la 1-aminoindane substitués en position 7 qui montrent une capacité à se lier aux récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT). Ces aminoindanes chiraux sont obtenus après amination réductrice entre le 1-aminoindane substitué en position 7 et la (*R*) ou (*S*)-méthylbenzylamine qui conduit à un mélange imine/énamine dont les proportions dépendent de la substitution de la position 7 sur le cycle aromatique. L'intermédiaire insaturé benzylé obtenu est réduit sous hydrogène par du nickel de Raney et les diastéréoisomères obtenus sont dédoublés sous forme des chlorhydrates ou bromhydrates. L'amine primaire est obtenue par débenzylation, la méthode dépendant à nouveau du substituant en position 7 (H₂/Pd/C 10% ou H₂/Pd/C 10%, 60°C, 60 heures ou HCO₂NH₄, Pd/C 10%, MeOH absolu, 1 heure à reflux). La dialkylation de l'azote permet d'avoir un spectre de molécules testées pour leur activité pharmacologique.

Le motif aminoindane se retrouve également au cœur d'études menées par le groupe de Bavetsias²¹. A partir de la 5-amino-6-bromo-1-indanone ils synthétisent par cyclisation un dérivé quinazoline dont l'atome d'azote est disubstitué. Ce dérivé antifolate basé sur la 2-hydrométhylcyclopenta[g]quinazoline, référencé (6RS)-CB300945, montre une activité en tant qu'inhibiteur de la synthase thymidylate (TS) qui intervient dans le traitement des cancers par chimiothérapie. Au cours de cette synthèse multiétapes le carbone chiral du motif aminoindane est créé par amination réductrice de l'indanone avec le *tert*-butyl-4-aminobenzoate en présence d'acide paratoluènesulfonique, de Na[BH₃(CN)] en présence d'acide acétique. La seconde substitution de l'azote est une propargylation via le synthon propargyl électrophile ([⁺C≡C(CO₂(CO)₆)] [BF₄⁻]).

Les dérivés des 1-aminoindanes ont également montré une bonne activité pharmaceutique en tant, entre autres, qu'inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase B, IMAO B, qui inhibe l'activation de la dopamine par la MAO B. La Rasagiline, ou *N*-propargylaminoindane, la Sélégiline (Déprényl*) ou le Ladostigil ((*N*-propargyl-1*R*-aminoindan-6-yl)-éthylméthylcarbamate hemi-tartrate) sont des inhibiteurs

²⁰ D. Landsiedel-Maier, A. W. Frahm, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, 331, 59-71.

²¹ [a] E. A. Hendersn, V. Bavetsias, D. S. Theti, S. C. Wilson, R. Clauss, A. L. Jackman, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5020-5042, [b] V. Bavetsias, E. A. Henderson, E. McDonald, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 1537-1543.

irréversibles de la MAO-B très utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, en remplacement ou en complément de la *L*-DOPA. L'étude de ces molécules a donné lieu à de nombreuses études qui concernent autant les méthodes de synthèse, de substitution que de séparation des diastéréoisomères sous la forme de sels chiraux en particulier pour l'énantiomère (*R*)-(+) de la *N*-propargylaminoindane²².

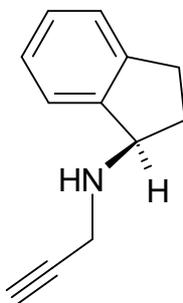


Figure I-21 : Structure de la (*R*)-Rasagiline.

Comme nous l'avons évoqué précédemment les 4-, 6- et 7-hydroxy-1-aminoindanes sont facilement accessibles. En 2005, Nudelman *et al.*²³ s'intéressent à la synthèse et à la réactivité de ces dérivés d'hydroxyaminoindanes et en particulier aux dérivés 5-hydroxy-1-aminoindanes dont l'obtention semble plus difficile. En effet, plusieurs voies sont explorées sans succès. Elles mettent en évidence l'influence déterminante de la nature du substituant en position 5 dans les étapes d'amination réductrice de la cétone en présence de Na[BH₃(CN)] et de NH₄OAc ou de propargylation. Ainsi, alors que le *N*-propargyl-5-méthoxy-1-aminoindane peut être obtenue simplement, la fonction méthoxy ne peut ensuite être convertie en fonction alcool. Il faut faire intervenir la benzoylation de la fonction alcool de la 5-hydroxy-1-indanone puis son couplage avec la benzylamine, la réduction de la fonction imine par NaBH₄, la formation du sel puis la débenzylation pour conduire au sel de la 5-hydroxy-1-aminoindanone.

Les voies d'obtention des dérivés des indanes *N*-substitués sont variées mais le point délicat est la création énantiosélective du carbone en α de l'azote. Comme nous l'avons vu avec les exemples cités précédemment les synthèses procèdent par amination réductrice de la cétone 1-indanone. Les stéréoisomères obtenus sont séparés grâce à la formation de sels chiraux.

L'une des voies alternatives à l'amination réductrice étudiée est la synthèse de l'alcool chiral 1-indanol²⁴, obtenu par hydrogénation asymétrique de la 1-indanone par des complexes du ruthénium, du rhodium, ou de l'iridium. (P_{H₂} = 0,1–15 bar, T = 10 à 80°C, S/C = 100 et 1000) en présence d'acide formique et de triéthylamine. L'alcool chiral obtenu est transformé en un meilleur groupe partant (ester sulfoné ou

²² M. B. H. Youdim, J. P. M. Finberg, R. Levy, J. Sterling, D. Lerner, T. Berger-Paskin, H. Yellin, I. Yeilin, A. Veinberg, *Use of R-enantiomer of N-propargyl-1-aminoindan, salts, compositions and uses thereof*, US 20070100001 (A1), **2007**, Développement Foundation LDT.

²³ Y. Herzig, L. Lerman, W. Goldenberg, D. Lerner, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(11), 4130-4140.

²⁴ L. T. Boulton, I. C. Lennon, E. Bahar, *Improved process for the synthesis of enantiomeric indanylamine derivatives*, WO2006120577 (A1), **2006**, TEVA Pharmaceutical Industries, Ltd.

halogénure) afin de favoriser la substitution nucléophile (SN₂) avec la propargylamine. Au cours de ces études les étalons racémiques des alcools chiraux sont obtenus par réduction de l'indanone par NaBH₄.

La réduction de l'oxime de la 1-indanone par des hydrures métalliques²⁵ est également décrite dans la littérature. De même, l'obtention de dérivés de 2-aminoindanes par réduction des oximes correspondantes²⁶ a été étudiée en 1963 en termes de réactivité et de son mécanisme. La réduction est effectuée en présence de catalyseurs hétérogènes tels que le nickel de Raney et le palladium sur charbon en présence d'un acide (H₂SO₄, HCl) ou d'une base (NH₃, NaOCH₃, NaOH).

²⁵ [a] Y. Herzig, L. Lerman, W. Goldenberg, D. Lerner, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 4130-4140 ; [b] D. Landsiedel-Maier, A. W. Frahm, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1998**, *331*, 59-71 ; [c] Y. Oshiro, Y. Sakurai, T. Tanaka, H. Ueda, T. Kikuchi, K. Tottori, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 2004-2013.

²⁶ W. E. Rosen, M. J. Green, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28(10)*, 2797-2804.

II. Synthèse d'intermédiaires insaturés azotés et des amines racémiques correspondantes

II.1. Etude bibliographique de la synthèse d'intermédiaires insaturés azotés et de leur réduction

Lorsque l'on envisage l'hydrogénation asymétrique, que ce soit par amination réductrice indirecte ou par voie catalytique, la première étape du procédé est la synthèse du précurseur insaturé. Cet intermédiaire est obtenu par condensation d'un dérivé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'une amine (primaire ou secondaire). Selon la nature de l'amine, et donc la nature du substituant de l'azote, on obtient diverses familles de composés (Tableau I-1). La condensation d'amines primaires avec des composés carbonyles conduit ainsi à des imines *N*-substituées également appelées bases de Schiff (Entrée 1, Tableau I-1).

Tableau I-1 : Réactions de condensation donnant lieu à différents composés.

Entrées	Dérivés carbonylés	Dérivés azotés	Produits	Noms
1	$R^1R^2C=O$	$R'NH_2$	$R_2C=N-R'$	Imine
2	$R^1R^2HC-C=O$	$R'R''NH, (R'NH_2)$	$R_2C=C-NR'R''$	Enamine
3	$R^1R^2C=O$	$NH_2(OH)$	$R_2C=N-OH$	Oxime
4	$R^1R^2C=O$	H_2NNHR'	$R_2C=N-NHR'$	Hydrazone
5	$R^1R^2C=O$	$H_2NNHC(O)NH_2$	$R_2C=N-NHC(O)NH_2$	Semicarbazone

II.1.1 Synthèse des imines et des énamines

Dans la réaction de formation de l'imine, l'amine nucléophile attaque le carbone électrophile du carbonyle pour former un intermédiaire instable, un hémiaminal analogue à un hémiacétal. La déshydratation conduit à l'imine (Figure I-22). Bien que la réaction puisse se produire en l'absence de catalyseur acide, celui-ci augmente la vitesse globale. En effet, l'acide n'est pas nécessaire pour l'étape d'addition, et *a contrario* en milieu acide fort, la protonation de l'amine ralentit fortement l'addition. Cependant, sa présence revêt une grande importance pour permettre la protonation du groupe partant hydroxyle afin d'éliminer l'eau dans la suite de la réaction. La formation de l'imine est la plus rapide à pH 4-6. La vitesse de la réaction de condensation dépend ainsi de l'une des deux étapes déterminantes que sont l'addition de l'amine et la déshydratation.

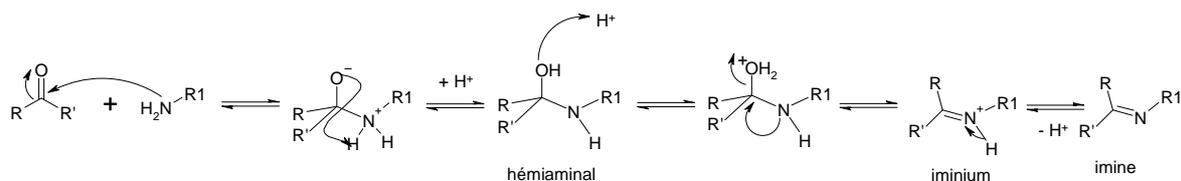


Figure I-22 : Mécanisme de formation des imines.

Lors de la condensation, la nature du substituant de l'atome d'azote détermine en partie la stabilité thermodynamique du produit obtenu. Dans tous les cas, par nature, les imines sont instables et doivent être préparées par une méthode qui élimine l'eau du mélange réactionnel par une méthode appropriée, car elles s'hydrolysent très facilement. Les imines formées à partir de l'ammoniac sont instables mais peuvent être détectées, soit à basse température ($\text{CH}_2=\text{NH}_2$ se décompose au-delà de -80°C), soit lorsque la liaison $\text{C}=\text{N}$ est stabilisée par les substituants du composé carbonylé ($\text{PhCH}=\text{NH}$ peut ainsi être détecté par spectroscopie UV dans un mélange de benzaldéhyde et d'ammoniac dans le méthanol). Ainsi, la condensation de la cyclohexanone avec l'ammoniac (Figure I-23), conduit à une énamine plus stable que l'imine correspondante. La limitation principale de la condensation à partir de l'ammoniac réside souvent dans des réactions secondaires de polymérisation.

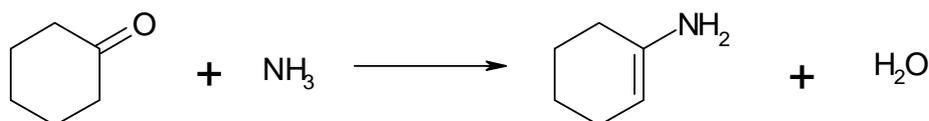


Figure I-23 : Condensation de la cyclohexanone et de l'ammoniac.

Les imines, dont l'atome d'azote porte un groupement électronégatif, sont en général stables : c'est le cas des oximes, des hydrazones et des semicarbazones (Tableau I-1). Ces composés sont plus stables que les imines car le substituant électronégatif peut participer à la délocalisation de la double liaison de l'imine. La délocalisation contribue à diminuer la charge positive (δ^+) de l'atome de carbone de la double liaison de l'imine et augmente l'énergie de l'orbitale vacante de plus basse énergie (BV), ce qui la rend moins sensible à une attaque nucléophile.

Bien que pouvant résulter de l'équilibre avec une imine, les énamines se forment de manière exclusive par réaction des amines secondaires avec un composé carbonylé, aldéhyde ou cétone, possédant un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone en α du carbonyle, en présence d'un catalyseur tel que l'acide paratoluènesulfonique (APTS). Le mécanisme procède selon les mêmes étapes que celle de la formation des imines jusqu'à la formation de l'ion iminium (Figure I-24). Cet ion iminium n'a pas de proton N-H à perdre de sorte qu'il perd l'un des protons C-H voisin de $\text{C}=\text{N}$ pour donner l'énamine. Puisque l'équilibre n'est pas favorable au produit, il est nécessaire d'éliminer l'eau du milieu. Tout comme les imines, les énamines sont instables en milieu acide. Il est à noter que les énamines sont stables en milieu basique, de sorte qu'elles peuvent être utilisées comme groupement protecteur de la fonction carbonyle. Ce sont aussi des nucléophiles

qui peuvent réagir avec des substrats électrophiles acylants (les chlorures d'acyle) ou alkylants (dérivés halogénés).

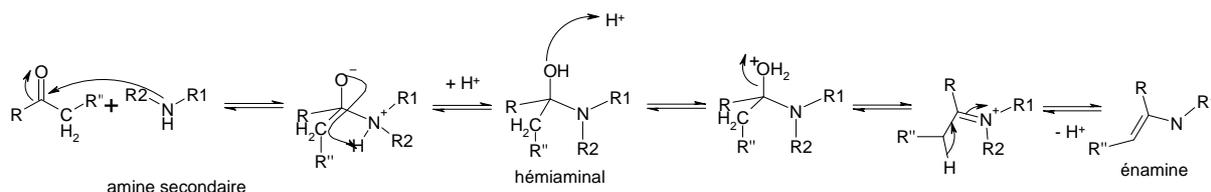


Figure I-24 : Mécanisme de formation des énamines.

Les énamines peuvent, en outre, être considérées comme les analogues azotés des énols et des éthers d'énols : les énamines possédant un atome d'hydrogène sur l'azote sont instables et se réarrangent en imines. Pour cette raison l'équilibre entre énamines et imines peut être comparé à la tautomérie céto-énolique. Cette tautomérie peut donc être observée dans le cas des énamines primaires (Figure I-25), alors qu'elle n'est pas possible dans le cas des énamines tertiaires compte tenu de l'absence d'atome d'hydrogène sur l'azote. Dans la mesure où le pouvoir électrodonneur de l'azote est plus important pour les énamines que pour les groupes hydroxyle des énols, le carbone de la double liaison en bêta de l'azote est plus nucléophile que celui des énols.

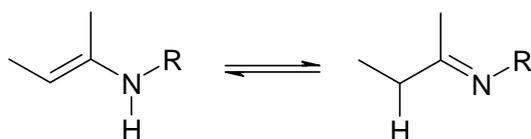


Figure I-25 : Equilibre de tautomérie énamine/imine.

Les énamines de la 2-alkylcyclohexanone, dont l' α -méthylcyclohexanone, présentent une particularité notable : l'isomère qui se forme est le moins substitué. Ainsi, la condensation de l' α -méthylcyclohexanone avec la pyrrolidine²⁷ conduit régiosélectivement à l'énamine trisubstituée et non à celle avec la double liaison tétrasubstituée (Figure I-26). Il en va de même pour la condensation avec les autres amines cycliques telles que la pyrrolidine. Ceci s'explique par l'effet de la tension dénommée tension allylique. Pour permettre la délocalisation entre le doublet libre de l'azote et la liaison double carbone-carbone, le substituant azote doit être coplanaire avec la double liaison. Cela engendre une répulsion stérique lorsque l'énamine est porteuse d'un substituant en position bêta qui favorise la formation de l'énamine non substituée.

²⁷ F. A. Carey, R. J. Sunderberg, **1996**, Les carbanions et autres entités nucléophiles carbonées, dans *Chimie Organique avancée : réaction et synthèse*, Tome I, Chapitre 7, p 422, De Boeck Université, New York, Troisième Edition.

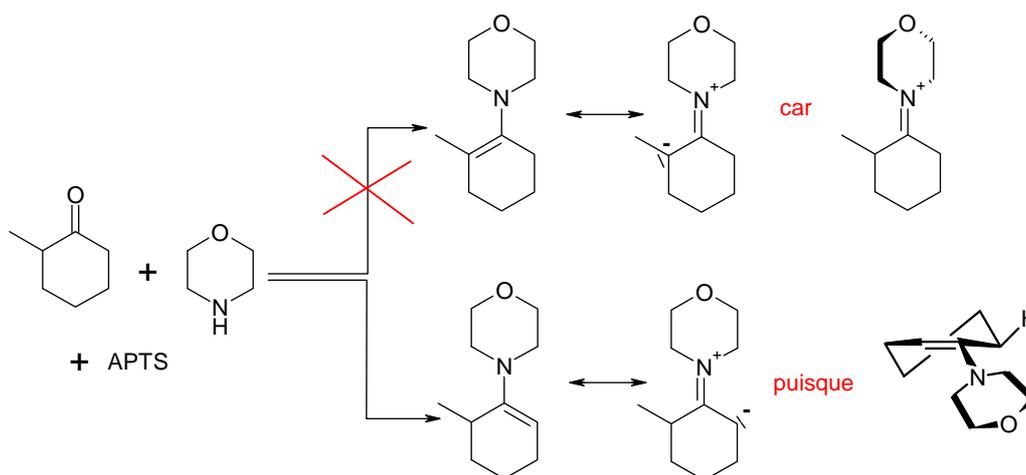


Figure I-26 : Formation régiosélective de l'énamine de l' α -méthylcyclohexanone et de la morpholine.
 Pour les mêmes raisons de préférence de co-planéité dans le système énamine de la *N*-cyclohex-1-énylpyrrolidine substituée, les substituants alkyle en position α adoptent une conformation axiale pour minimiser l'interaction stérique avec le groupe amino²⁸.

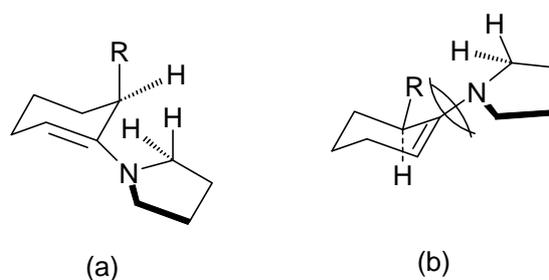


Figure I-27 : Structures de l'énamine (a) favorisée, (b) défavorisée.

L'existence de cet équilibre tautomérique entre imine et énamine se retrouve dans la condensation de Michaël²⁹ entre l'accepteur à trois carbones, tel le 2-acétoxyacrylonitrile et une espèce nucléophile insaturée (Figure I-28). L'approche synclinale de l'énamine secondaire la plus substituée, qui est en équilibre tautomère avec l'imine, sur l'accepteur de Michael, explique la formation du produit d'alkylation en *béta* et l'attaque par la face- π la moins encombrée en *anti* du groupement phényle de la configuration absolue du carbone.

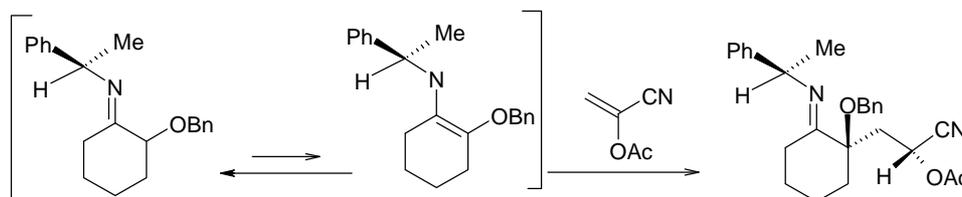


Figure I-28 : Equilibre tautomère et approche synclinale de l'énamine sur l'accepteur de Michaël.

²⁸ F. A. Carey, R. J. Sunderberg, **1996**, L'alkylation du carbone nucléophile : énolates et énamines, *Chimie Organique avancée : réaction et synthèse*, Tome II, pp 30 – 39, De Boeck Université, New York, Troisième Edition.

²⁹ L. Keller, F. Dumas, J. d'Angelo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 2488-2497.

La littérature³⁰ décrit un grand nombre de méthodes conduisant à la formation des imines et de leurs analogues. Toutes ces méthodes de condensation jouent sur l'élimination ou le piégeage de l'eau au cours de la réaction, afin de déplacer l'équilibre vers le produit insaturé désiré, ainsi que sur l'activation du carbonyle. Pour cette raison, il est nécessaire d'utiliser un agent déshydratant tel qu'un tamis moléculaire³¹ ou une distillation azeotropique en utilisant un piège Dean Stark³². La dureté des conditions dépend de la réactivité des réactifs et de leur sensibilité : caractère nucléophile de l'amine (citons par exemple la réactivité d'une amine primaire nucléophile, ou des sulfonamides conduisant à des *N*-tosylimines appauvries en électrons) et de la nature du carbonyle : aldéhydes, aldéhydes énolisables ou cétones. Les différentes méthodes de synthèses sont résumées dans le Tableau I-2.

Tableau I-2 : Description générales des protocoles de condensation décrits dans la littérature.

Entrée	Catalyseur	Piégeage de l'eau	Solvant	T(°C)	Réf.
1	APTS	Dean Stark	Toluène	reflux	
2	BF ₃ .Et ₂ O	Dean Stark	Toluène	reflux	33
3	SiO ₂ , Al ₂ O ₃	Tamis moléculaire 3–5 Å	-	Ta	34
4		Si(OC ₂ H ₅) ₄	-	160°C	35
5	TiCl ₄ , Et ₃ N		DCM	0°C	36
6	Acide formique		eau		37
7	-	Anhydride trichloracétique	DCM	reflux	38

Toutes ces réactions sont caractérisées par un temps de réaction très long d'une dizaine d'heures à plusieurs jours et d'un rendement de réaction allant de 30% à 90% en fonction des substrats.

La caractérisation des imines *N*-substituées par IR est difficile en raison des grandes différences d'intensité et de la proximité de la région de vibration d'élongation des liaisons C=C, la fréquence de vibration de la liaison C=N- se situant entre 1690 et 1640 cm⁻¹. Dans le cas des énamines la bande de vibration d'extension de la double liaison se situe entre 1690 et 1950 cm⁻¹. La spectroscopie RMN ¹³C permet de différencier les

³⁰ P. Y. Sollenber, R. B. Martin, **1968**, Carbon-Nitrogen and Nitrogen-Nitrogen Double Bond Reactions dans *The Amino Group*, Chapitre 7, pp 350-369, S. Patai (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

³¹ R. Sreekumar, C. N. Pillai, *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, 4(9), 2095-2100.

³² D. Xu, K. Prasad, O. Repic, J. J. Blacklock, *Tetrahedron. Asymmetry*, **1997**, 8(9), 1445-1451.

³³ W. R. McKay, G. R. Proctor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1981**, 2435-2442.

³⁴ H. Krawczyk, M. Sliwinski, J. Kedzia, J. Wojciechowski, W. M. Wolf, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 908-915.

³⁵ B. E. Love, P. S. Raje, T. C. Williams II, *Synlett*, **1994**, 7, 493-494.

³⁶ [a] W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron Letter*, **1988**, 29, 3725-3728 ; [b] W. B. Jennings, C. J. Lovely, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5561-5568.

³⁷ F. Chemla, V. Hebbe, J. F. Normant, *Synthesis*, **2000**, 75-77.

³⁸ K. Y. Lee, C. G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Letter*, **2003**, 44, 1231-1234.

doubles liaisons C=C des énamines avec un déplacement chimique compris entre 80 et 145 ppm alors que pour les doubles liaisons C=N des imines le déplacement chimique se situe entre 140 et 165 ppm.

II.1.2 Synthèse des oximes

Les oximes, nom féminin remontant au 19^{ème} siècle, contraction de OXYgen et IMide, sont obtenues par condensation entre un dérivé carbonyle et l'hydroxylamine. Si le composé de départ est une cétone, on parle de cétoxime, s'il s'agit d'un aldéhyde, on parle d'aldoxime. Elles peuvent être considérées comme des imines substituées par un groupement OH, inductif attracteur (-I) et mésomère donneur (+M).

Le mécanisme de formation des oximes (Figure I-29) décrit dans la littérature fait intervenir une base forte (BH) telle que la soude. L'hydroxylamine s'additionne d'abord à la cétone par l'atome d'azote plus nucléophile que l'atome d'oxygène pour former un intermédiaire instable qui se déshydrate en oxime.

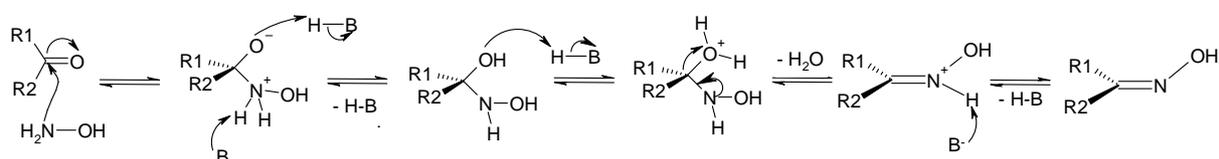


Figure I-29 : Mécanisme de formation des oximes.

Les oximes peuvent exister sous la forme de deux isomères : l'un *syn* l'autre *anti*. Les aldoximes, à l'exception des aldoximes aromatiques, existent seulement sous forme *syn* tandis que les cétoximes peuvent être facilement et presque complètement séparées entre l'isomère *syn* et l'isomère *anti*. Cette isomérisation est très importante dans l'hydrogénation asymétrique des oximes car l'addition de l'hydrogène pourra être faite par la face *Si* ou la face *Re* et conduire ainsi aux énantiomères opposés.

La méthode de synthèse des oximes la plus décrite consiste à chauffer au reflux de l'éthanol l'aldéhyde ou la cétone en présence du chlorhydrate d'hydroxylamine et d'une base³⁹. Dans le cas de dérivés substitués du benzaldéhyde,⁴⁰ la base est la pyridine et la réaction est menée à reflux durant 24 heures. Dans le cas d'une substitution aromatique particulière telle que pour le 4-(1*H*-phénanthro[9,10-*d*]imidazol-2-yl)benzaldéhyde⁴¹ on utilise la triéthylamine à 60°C durant 6 heures. L'oxime de l'oct-7-èn-4-one est obtenue en mettant en œuvre l'acétate de sodium trihydraté à reflux durant 20 heures. Pour les cétones, l'utilisation de l'hydroxyde de sodium est classiquement décrite. Dans tous les cas, la base est utilisée en proportion stœchiométrique avec le sel d'hydroxylamine.

³⁹ I. M. Osadchenko, A. P. Tomilov, *Rus. J. Appl. Chem.*, **2002**, 75(3), 511-512.

⁴⁰ A. R. Bhat, F. Athar, A. Azam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 926-936.

⁴¹ W. Lin, L. Long, B. Chen, W. Tan, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 2305-2309.

Cette synthèse est également décrite dans l'éthanol mais à température ambiante, en présence d'une résine échangeuse d'ions (Amberlyst A-21)⁴², de manière plus originale en l'absence de solvant, en utilisant les micro-ondes⁴³ et en irradiant les composés carbonyles et le chlorhydrate d'hydroxylamine imprégné sur de l'alumine basique humide Al₂O₃, ou en le broyant en présence de tamis moléculaire.

Dans le cadre du développement des méthodes, la formation des liaisons carbones azote à partir d'alcènes donne un système catalytique basé sur un complexe de fer(II)phthalocyanine,⁴⁴ en présence de tétraborohydruure de sodium comme réducteur et de t-butyl nitrite (t-BuONO). La conversion du styrène et de ses dérivés substitués en l'oxime correspondante de type (phényl)éthanone oxime, avec un phényl plus ou moins substitué, est obtenue avec des rendements allant de moyens à très élevés, à température ambiante, dans l'éthanol, en trois heures.

Les oximes sont caractérisées en IR par trois bandes de vibration très différentes : 3600 cm⁻¹ pour la liaison (O-H), 1665 cm⁻¹ pour la double liaison C=N et 945 cm⁻¹ pour la liaison N-O. Cependant, ces bandes sont en général de faibles intensités.

Le carbone *sp*² de la fonction oxime C=NOH apparaît en spectroscopie RMN ¹³C dans la zone 145 - 163 ppm.

II.1.3 Synthèse d'étalons racémiques par réduction chimique stœchiométrique

(1) Amination réductrice

On parle d'amination réductrice, réaction chimique que l'on retrouve couramment dans la synthèse de principes actifs utilisés dans l'industrie pharmaceutique⁴⁵, lorsque l'on réduit l'insaturation d'une imine ou d'une énamine, obtenue, comme nous venons de le voir, par la condensation d'un dérivé carbonyle et d'une amine (Figure I-30). L'amination réductrice peut être réalisée en une étape ou « *one pot* » par formation d'un intermédiaire réduit *in situ*, par un réducteur approprié ou, en deux étapes par formation d'un intermédiaire qui est isolé puis réduit. Nous nous intéresserons ici à la réduction stœchiométrique, par des métaux alcalins, des composés insaturés.

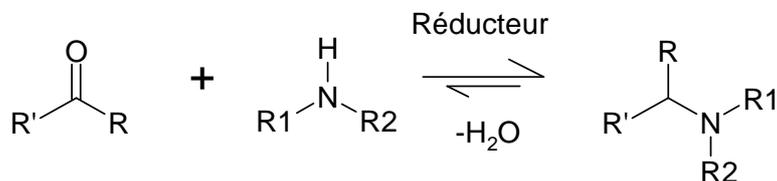


Figure I-30 : Amination réductrice des composés carbonyles (R = H : aldéhyde, R ≠ H : cétone).

⁴² R. Ballini, L. Barboni, P. Filippone, *Chem. Lett.*, **1997**, 26(5), 475.

⁴³ J.-T. Li, X.-L. Li, T.-S. Li, *Ultrasonics Sonochemistry*, **2006**, 13(3), 200-202.

⁴⁴ S. Prateetongkum, I. Jovel, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, *Chem. Commun.*, **2009**, 1990-1992.

⁴⁵ [a] B. Bachand, M. Tarazi, Y. St-Denis, J. J. Edmunds, P. D. Winocour, L. Leblonda, M. A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 287-290 ; [b] D. A. Evrard, P. Zhou, S. Y. Yi, D. Zhou, D. L. Smith, K. M. Sullivan, G. A. Hornby, L. E. Schechter, T. H. Andreeb, R. E. Mewshaw; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 911-914.

Par le passé un des agents réducteurs couramment utilisé a été le cyanoborotrihydrure de sodium $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{CN})]$,⁴⁶ en raison de sa stabilité dans des solutions à relativement forte acidité ($\text{pH} \sim 3$), de ses sélectivités différentes à différentes valeurs de pH et de sa solubilité dans les solvants protoniques comme le méthanol. Cependant, $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{CN})]$ est toxique et peut former des sous-produits toxiques comme HCN et NaCN .

Pour s'affranchir de ces problèmes de contamination Abdel-Magid *et al.*⁴⁷, réalisent une étude approfondie de l'utilisation du triacétoxyborohydrure de sodium, $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$. Il s'agit d'un agent réducteur doux qui peut être utilisé avec des composés protégés, comme l'illustre la Figure I-31, et qui permet l'amination réductrice sans que la protection ne soit touchée. Il s'avère cependant être un agent réducteur efficace : les auteurs obtiennent une conversion de 99,8% en amine pour l'amination réductrice de la cyclohexanone avec la morpholine, contre 50% lorsque $\text{Na}[\text{BH}_3(\text{CN})]$ est utilisé comme agent de réduction.

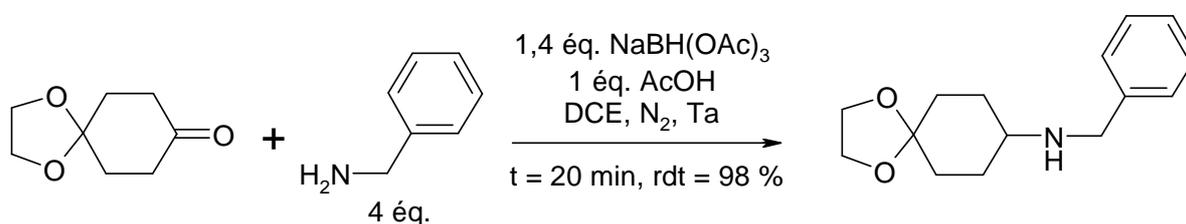


Figure I-31 : Amination réductrice de composés carbonyles renfermant des groupements protecteurs avec $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$.

Les hydrures métalliques forts et non sélectifs tels que le tétraborohydrure de sodium⁴⁸, sont couramment utilisés pour des réductions sur l'intermédiaire préformé car il y a peu ou pas de concurrence entre les intermédiaires et le composé carbonyle. Dès les années 70, Gribble *et al.*⁴⁹ étudient la réduction de différentes énamines d'indoles par le borohydrure de sodium en présence d'acide acétique glacial ou dans des acides carboxyliques liquides anhydres.

Parallèlement à ces hydrures métalliques des catalyseurs hétérogènes non énantioselectifs sont couramment utilisés tel que le platine sur charbon⁵⁰, (Pt/C), le palladium sur charbon (Pd/C)⁵¹, ou le nickel⁵², soit sous pression d'hydrogène, soit en présence d'acide formique ou de formiate d'ammonium comme source d'hydrogène.

⁴⁶ R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93(12), 2897-2904.

⁴⁷ Exemples d'aminations réductrices directes et indirectes : [a] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3849-3862 ; [b] A. F. Abdel-Magid; S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.*, **2006**, 10, 971-1031.

⁴⁸ [a] Premiers travaux avec NaBH_4 : K. A Schellenberg, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28(11), 3259-3261; [b] J. H. Billman, A. C. Diesing, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 1068-1070; [c] K. Nagaiah, V. N. Kumar, R. S. Rao, B. V. S Reddy, A. V. Narsaiah, J. S. Yadav, *Synth. Comm.*, **2006**, 36, 3345-3352.

⁴⁹ [a] B. W. Gribble, P. D. Lord, J. Skotnicki, S. E. Dietz, J. T. Eaton, J. L. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7812-7814; [b] G. W. Gribble, J. M. Jasinski, J. T. Pellicone, J. A. Panetta, *Synthesis*, **1978**, 766-767.

⁵⁰ W. S. Emerson, C. A. Uraneck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63(3), 749-751.

⁵¹ [a] W. S. Emerson, *Org. React.*, **1948**, 4, 174 ; [b] M. Allegretti, V. Berdini, M. Cesta, R. Curti, L. Nicolini, A. Topai, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 42, 4257-4259.

⁵² M. V. Klyuev, M. L Khidekel, *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, 49(1), 14-27.

Dans le cas de l'amination réductrice directe, le choix de l'agent réducteur est essentiel à sa réussite car celui-ci doit réduire de façon sélective l'intermédiaire insaturé azoté préférentiellement au composé carbonyle.

Ces différents protocoles opératoires sont mis en œuvre dans la synthèse d'amines chirales possédant une activité biologique et renfermant le motif cyclohexanone : citons les 2-phénylcycloalkanamines⁵³ (Entrées 1 et 2, Tableau I-3), 1-aryl-4-(4-succinimidobutyl) pipérazines et analogues (Entrée 3 et 4), *cis*-2-hydroxycyclohexamine (Entrée 5), *cis*-2-amino-1-cyclohexancarboxylate d'éthyle et dérivés (Entrée 6). La réduction par des dérivés du bore des énamines⁵⁴ implique parfois la formation en milieu acide de l'ion iminium correspondant à l'énamine car NaBH₄ réduit rapidement cet ion, ce qui explique l'utilisation d'acide acétique (AcOH) glacial⁵⁵. Dans plusieurs de ces exemples l'amine visée est une amine primaire (Entrée 1, 2 et 5) et l'étape de réduction est suivie d'une étape de débenzylation effectuée grâce à du palladium sur charbon (10% molaire) dans l'éthanol à température ambiante sous 5 bar d'hydrogène⁵⁷. Il convient de noter l'utilisation classique de l' α -méthylbenzylbenzylamine^{56,57}, en tant qu'intermédiaire chiral conduisant à des diastéréoisomères puis après débenzylation au mélange d'énantiomères parfois avec d'excellents excès énantiomériques⁵⁸.

Tableau I-3 : Résumé des protocoles de réduction pour différents substrats.

Entrée	Substrat	Précurseur	Réducteur	Solvant	Référence
1	<i>In situ</i>	2-phénylcyclohexanone	[NH ₄][HCOO] 10% Pd/C	Méthanol	53
2	<i>In situ</i>	2-phénylcyclohexanone + benzylamine	Na[BH(OAc) ₃] AcOH glacial	DCM	53
3	Enamine	1,4-cyclohexanedione mono(éthylène acétal) + arylpipérazine	NaBH ₄	THF	54
4	Oxime	4-(arylpipérazin-4- yl)cyclohexanone + NH ₂ OH.HCl	Na	<i>n</i> -BuOH	54

⁵³ J. R. Dehli, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6816-6819.

⁵⁴ A. J. Bojarski, M. H. Paluchowska, B. Duszyńska, A. Klodzińska, E. Tatarczyńska, E. Chojnacka-Wojcik, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*(6), 2293-2303.

⁵⁵ D. Xu, K. Prasad, O. Repič, T. J. Blacklock, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*(9), 1445-1451.

⁵⁶ J. X. Qiao, X. Cheng, D. P. Modi, K. A. Rossi, J. M. Luetgen, R. M. Knabb, P. K. Jadhav, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 29-35.

⁵⁷ K. P. Pai Fondekar, F.-J. Volk, S. M. Khaliq-uz-Zaman, P. Biesel, A. W. Frahm, *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, *13*, 2241-2249.

⁵⁸ G. Lauktien, F.-J. Volk, A. W. Frahm, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*(20), 3457-3466.

5	Imine	cis-2-hydroxycyclohexamine	Ni-Raney, 5 bar H ₂ , Ta, 3 semaines	EtOH	54
6	Enamine	2-oxocyclohexanecarbo xylate d'éthyle + (S)- α - méthylbenzylamine	NaBH ₄ , AcOH glacial, 0°C		55

(2) Réduction des oximes par des hydrures métalliques

De nombreuses études ont été menées sur la réduction des oximes mettant en jeu des agents réducteurs, NaBH₄, LiAlH₄, acétate d'indium, plus ou moins doux qui permettent la réduction partielle, conduisant à des hydroxylamines *N*-monosubstituées, ou complète débouchant sur l'amine primaire correspondante. En 1988, lorsque Cho *et al.*⁵⁹ présentent leur travail, de nombreuses études ont déjà été menées mettant en jeu des hydrures métalliques. Afin de réduire sélectivement des oximes en hydroxylamines *N*-monosubstituées le borohydrure de lithium est mis en œuvre en proportion stœchiométrique dans le THF. Ils montrent que si les aldoximes (R-HC(=NOH) avec R = n-C₆H₁₃ ou n-C₇H₁₅) et les cétones cycliques (CH₂)₄ ou (CH₂)₅ sont réduites dans des conditions douces à température ambiante en 3 à 6h avec un rendement de 65 à 93%, la réduction des oximes acycliques est très lente à température ambiante et nécessite de travailler à reflux du THF (65°C) pour obtenir une réduction complète en hydroxylamines. De même, la réduction des oximes aromatiques telles que la benzaldoxime et l'acétophénone oxime n'est pas complète même après 48h à température ambiante, au reflux du THF ; on obtient cette fois-ci un mélange d'hydroxylamines et d'amines. L'oxime de l' α -tétralone et l'oxime de la benzophénone ne sont pas réduites même après 72h à reflux. Toutes les hydroxylamines obtenues sont caractérisées en IR par une bande de vibration entre 3230 et 3270 cm⁻¹ en fonction des substituants et en RMN ¹H par un singulet large intégrant pour deux protons entre 5,6 et 6,5ppm correspondant aux protons NHOH. En 2001, la réduction énantiosélective de 23 oximes phénone est décrite par Fontaine *et al.*⁶⁰ en utilisant une oxazaborolidine chirale en s'appuyant sur le travail d'Itsuno. La réduction est réalisée sur l'isomère *Z* de l'oxime obtenu après purification par colonne chromatographique. Suivant les conditions opératoires on obtient un mélange d'hydroxylamines et d'amines en proportions différentes. De même, des amines primaires sont obtenues en utilisant du magnésium⁶¹ en poudre et du formiate d'ammonium en solution dans du méthanol à température ambiante par hydrogénation par transfert catalytique. Les études montrent que l'utilisation du chlorure d'ammonium à la place du formiate d'ammonium permet une réduction efficace mais avec de faibles rendements.

⁵⁹ B. T. Cho, S. Y. Seong, *Bull. Korean. Chem. Soc.*, **1988**, 9(5), 322-324.

⁶⁰ E. Fontaine, C. Namane, J. Meneyrol, M. Geslin, L. Serva, E. Roussey, S. Tissandié, M. Maftouh, P. Roger, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 2185-2189.

⁶¹ K. Abiraj; D. Channe Gowda, *Synt. Comm.*, **2004**, 34(4), 599-605.

Afin de positionner sans ambiguïté le substrat et le produit racémique d'hydrogénation pour les différentes techniques d'analyses, la synthèse des étalons de la molécule cible est réalisée lorsque ces étalons ne sont pas commerciaux. Au vu de la littérature, nous avons pris le parti de tester dans un premier temps le tétraborohydrure de sodium en l'absence d'acide. Si les étalons sont disponibles commercialement, nous nous attachons à les caractériser soigneusement.

II.2. Mise en œuvre et caractérisation

II.2.1 Synthèse d'imines et d'énamines modèles et réduction

(1) Etudes de molécules modèles : influence de la cétone et de l'amine dans la synthèse de molécules modèles par condensation

Les molécules d'intérêt pharmaceutique que nous voulons obtenir par hydrogénation présentent toutes la particularité de dériver d'une cétone cyclique. La littérature fournit un certain nombre d'exemples⁶² d'étapes d'aminations réductrices impliquant des fragments cyclohexanone de molécules complexes biologiquement actives et de synthèses d'amines dérivant de cyclohexanones substituées⁶³. Pour ces raisons, nous prenons le parti d'étudier, dans un premier temps, la synthèse et la réduction de molécules modèles dérivant d'une cétone cyclique. Nous nous sommes donc intéressés à la réaction de condensation et à la nature du produit insaturé de la cyclohexanone et d'amines primaires pour avoir des imines modèles et d'amines secondaires pour avoir des énamines modèles. Une partie de ces molécules modèles sont utilisées comme substrats d'hydrogénation. Pour étendre l'étude de la condensation des imines et leur réactivité nous avons mis en œuvre une cétone aliphatique, l'acétophénone avec la benzylamine.

(a) Variations des conditions opératoires dans la condensation de la cyclohexanone et d'amines

Condensation de la cyclohexanone et de la benzylamine ou diverses d'amines primaires

La réaction de condensation de la cyclohexanone et de la benzylamine décrite dans la littérature^{64,65} est reprise comme réaction modèle afin d'en étudier les différents paramètres. Le produit attendu est une imine.

⁶² [a] B. Bachand, M. Tarazi, Y. St-Denis, J. J. Edmunds, P. D. Winocour, L. Leblonda, M. A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11*, 287-290 ; [b] J. X. Qiao, X. Cheng, D. P. Modi, K. A. Rossi, J. M. Luetzgen, R. M. Knabb, P. K. Jadhav, R. R. Wexler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 29-35 ; [c] D. A. Evrard, P. Zhou, S. Y. Yi, D. Zhou, D. L. Smith, K. M. Sullivan, G. A. Hornby, L. E. Schechter, T. H. Andreeb, R. E. Mewshaw; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**; *15*, 911-914 ; [d] A. J. Bojarski, M. H. Paluchowska, B. Duszyńska, A. Kłodzińska, E. Tatarczyńska, E. Chojnacka-Wojcik ; *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*(6), 2293-2303; [e] K. P. Pai Fondekar, F.-J. Volk, S. M. Khaliq-uz-Zaman, P. Bisel, A. W. Frahm ; *Tetrahedron Asymmetry*, **2002**, *13*, 2241-2249.

⁶³ J. P. McMahon, J. A. Ellman; *Org. Lett.*, **2004**, *6*(10), 1645-1647.

⁶⁴ F. A. Carey, R. J. Sundberg, **1997**, *Chimie Organique Avancée*, Tome 2, pp 30-33, DeBoeck Université, New York, Troisième Edition.

⁶⁵ J.-C. Richer, D. Perelman, *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 570.

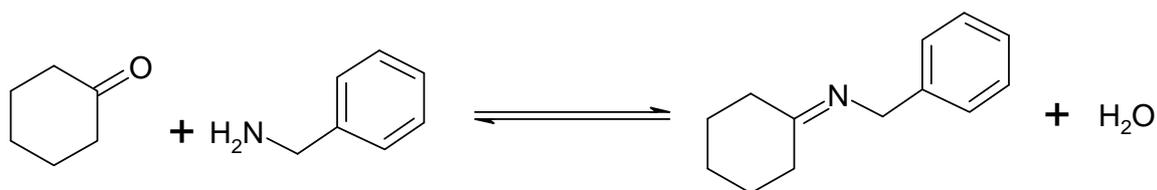


Figure I-32 : Condensation de la cyclohexanone et de la benzylamine.

Les essais préalables de condensation dans le dichlorométhane en l'absence de tout agent desséchant ou de catalyseur montre la formation d'un seul produit (Entrée 1, Tableau I-4).

L'étude du spectre RMN ^1H et ^{13}C du milieu réactionnel contenant le produit final montre l'apparition d'un carbone à 174,25 ppm qui correspond au carbone de la double liaison C=N, l'absence de proton éthylénique (sous forme de triplet) et des carbones correspondants, ce qui permet de conclure à la formation d'une imine. La condensation est également caractérisée par le déblindage des protons du groupement CH_2 du fragment benzylamine. L'étude des spectres HMQC ^{13}C - ^1H et COSY permet de finaliser l'attribution des différents signaux dont celui du méthylène benzylique : $\delta_{\text{H}} = 4,57$ ppm et $\delta_{\text{C}} = 54,08$ ppm.

Le suivi cinétique en RMN ^1H dans le dichlorométhane deutéré, en l'absence de tamis moléculaire et d'agitation, montre que la réaction de condensation a lieu dès la mise en contact des réactifs et connaît un plateau dans la conversion après quelques heures.

Le suivi par CPG d'un échantillon contenant l'imine en solution montre qu'elle n'est pas stable au cours du temps.

Tableau I-4 : Essais de condensation mis en oeuvre.

Entrée	Protocole (*)	n éq. BA	Solvant	Desséchant	T(°C)	Conversion % CPG après 24 h
1	Protocole 1	1,2	DCM	-	Ta	66 %
2	Protocole 5	1,2	toluène	DS	reflux	63 %
3	Protocole 5	4,0	toluène	DS	reflux	42 %
4	Protocole 2	1,2	toluène	1,8 éq. TM	Ta	50 %
5	Protocole 2	1,2	toluène	2,2 éq. TM	Ta	59 %
6	Protocole 2	1,2	toluène	2,2 éq. TM	65°C	78 %
7	Protocole 2	4,0	DCM	1,3 éq. TM	Ta	40 %

Conditions opératoires : (*) Les protocoles de synthèse sont décrits dans la *Partie Expérimentale Générale*, Chapitre IV.II.2.1 ; (**) Agitation magnétique impliquant une filtration sur Célite du tamis moléculaire (TM).

Les conversions présentées dans le Tableau I-4 montrent une influence positive de la température sur la conversion. Cependant, on constate que l'utilisation du Dean Stark, pour lequel on doit travailler à reflux du toluène pour permettre l'élimination de l'eau ne conduit pas à la meilleure conversion. Lorsqu'on met en œuvre le tamis moléculaire activé à l'étuve on observe qu'une augmentation de la quantité de tamis (Tableau I-4, Entrées 4 et 5) améliore la conversion : l'équilibre est en effet déplacé car on sèche d'autant mieux les solvants et l'eau provenant de la réaction est captée.

Les réactions sont suivies par injection en CPG. Comme le montre la Figure I-33, quelles que soient les conditions opératoires mises en œuvre, le profil de la conversion en imine reste le même : la conversion est très rapide dans les trois premières heures puis la conversion est ralentie pour atteindre un plateau.

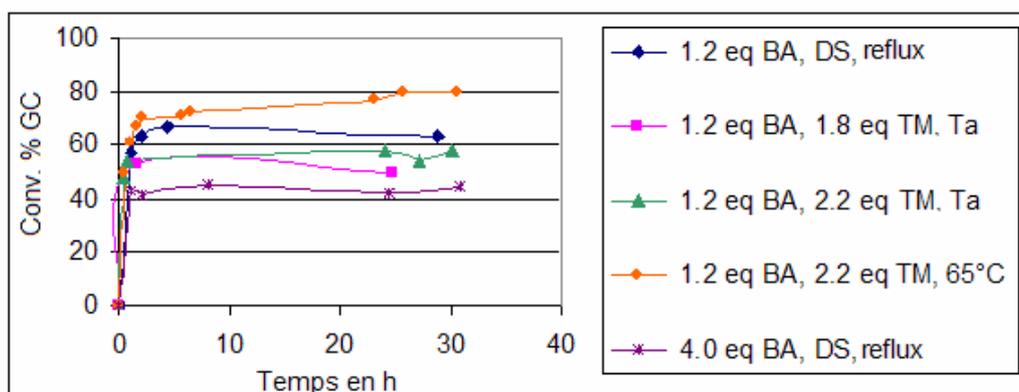


Figure I-33 : Evolution du pourcentage d'aire CPG en imine au cours du temps pour différentes mises en œuvre.

Pour la condensation de la cyclohexanone et de la benzylamine on retiendra donc le **Protocole 2**, qui utilise 2,2 équivalents de tamis moléculaire 3 Å dans le dichlorométhane.

Nous avons choisi de ne pas faire subir de traitement au milieu réactionnel après évaporation. Ceci implique que lors de la mise en œuvre de ce substrat en hydrogénation, il faudra contrôler l'effet de la présence des réactifs dans le milieu avec plusieurs questions qui se posent : hydrogénation de la cyclohexanone, empoisonnement du catalyseur par l'amine, possibilité de réaction *One pot*, c'est-à-dire condensation, avec libération d'eau, puis réduction.

Comme nous le verrons au paragraphe II.2.2 en plus de la benzylamine, on utilise l' α -méthylbenzylamine, l'analogue chiral. On considère *a priori* que les résultats obtenus sont transposables.

Condensation de la cyclohexanone et d'amines secondaires

Comme la condensation de la cyclohexanone avec la benzylamine conduit très facilement à l'imine, nous nous sommes donc intéressés à la réactivité de la cyclohexanone avec des amines secondaires.

Dans le cas de la diisopropylamine, une amine encombrée basique non cyclique, aucun des protocoles de synthèse (Tableau I-5) n'a permis la condensation.

Tableau I-5 : Conditions opératoires testées pour la condensation avec la diisopropylamine.

Entrée	Protocole	Conditions Opératoires	Eq. TM	Solvant	T(°C)	t (h)
1	Protocole 5	DS	-	Toluène	reflux	25
2	Protocole 5	DS / 0,5%mol APTS	-	Toluène	reflux	28
3	Protocole 2	TM	1,7	Toluène	Ta	55
4	Protocole 2	TM	1,6	Toluène	65	25
5	Protocole 2	TM	16	DCM	Ta	62

Conditions Opératoires : 1,2 équivalent molaire de diisopropylamine.

Les amines secondaires cycliques ont montré que, bien qu'elle soit plus difficile qu'avec la benzylamine, la condensation est possible, largement influencée par les conditions opératoires et très dépendantes de la nature du cycle. Pour ces synthèses nous attendons comme produit final une énamine.

Dans un premier temps, nous étudions la condensation de la cyclohexanone avec des amines cycliques à six chaînons.

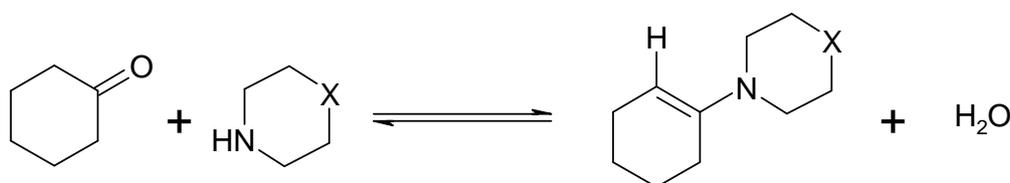


Figure I-34 : Condensation de la cyclohexanone et X = CH₂ : pipéridine, X = O : morpholine.

Dans le cas de la pipéridine (X = CH₂), la condensation doit être assistée par la présence d'un desséchant et/ou d'un catalyseur acide. La présence de tamis moléculaire (Entrée 2) présentant une légère acidité à température ambiante conduit à une conversion de 46 %. L'acidité du tamis moléculaire (Entrée 2) ou l'acide de Lewis (Entrée 3) Al₂O₃ / SiO₂ conduisent à des conversions différentes.

Tableau I-6 : Etude de la condensation de la pipéridine.

Entrée	Eq. amine	Protocole	Conditions opératoires	Solvant	T(°C)	Conversion % CPG après 24 h
1	1,0	Protocole 1	-	DCM	Ta	0
2	1,0	Protocole 2	13 éq. TM	DCM	Ta	46 %
3	1,2	Protocole 4	2,7 éq. TM / Al ₂ O ₃ / SiO ₂	Cyclohexane	Ta	23 %
4	1,1	Protocole 6	DS / Et ₂ O / BF ₃	Toluène	reflux	12 %

La condensation de la cyclohexanone avec la morpholine (X = O) conduit comme prévu à la formation d'une énamine, dans ce cas la 4-cyclohex-1-ényl-morpholine⁶⁶, caractérisée par un triplet à 4,63 ppm. Un essai préalable de condensation en l'absence de catalyseur sous une simple agitation à température ambiante (Protocole 1) montre que l'énamine se forme.

Tableau I-7 : Etude de la condensation avec la morpholine.

Entrée	Eq. amine	Protocole	Conditions opératoires	Solvant	T(°C)	Conversion % CPG après 24 h
1	1,2	Protocole 5	APTS	toluène	reflux	38 %
2	1,2	Protocole 3	1,4 éq. TM	toluène	80°C	69 %

La synthèse en présence de tamis moléculaire permet d'atteindre une meilleure conversion sur 24h.

L'influence de la tension de cycle est étudiée en comparant la pyrrolidine, cycle azoté à cinq chaînons, à la pipéridine cycle azoté à six chaînons. L'étude RMN ¹H du milieu réactionnel confirme la formation de l'énamine avec l'apparition d'un triplet à 4,29 ppm.

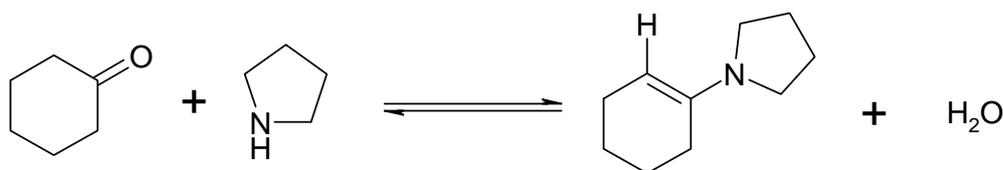


Figure I-35 : Condensation de la pyrrolidine et de la cyclohexanone.

Les essais de condensation montrent que la formation de l'énamine est quantitative.

⁶⁶ [a] S. Hünig, E. Lücke, W. Brenninger, *Org. Synt.*, **1973**, 5, 808-809.

Tableau I-8 : Etude de la condensation de la pyrrolidine.

Entrée	Protocole	Conditions opératoires	Solvant	T(°C)	Conversion % CPG après 24 h
1	Protocole 5	DS	toluène	reflux	64 %
2	Protocole 2	2,2 éq. TM	toluène	Ta	66 %

Conditions Opératoires : 1,2 équivalent molaire de pyrrolidine

Si on compare l'ensemble des amines mises en œuvre dans la réaction de condensation avec la cyclohexanone selon le **Protocole 5**, c'est-à-dire en utilisant un Dean Stark à reflux du toluène (10 volume par rapport à la cétone) on constate que le profil de conversion est toujours le même : une conversion rapide dans les premières heures puis l'obtention d'un palier. C'est la valeur limite de conversion qui varie d'une amine à l'autre : la benzylamine est celle qui présente la meilleure conversion.

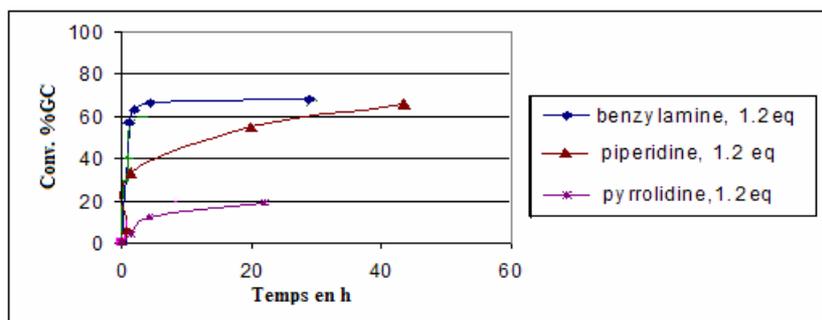


Figure I-36 : Evolution de la conversion au cours du temps dans les conditions opératoires du Protocole 5.

Les meilleurs taux de conversions pour les réactions de condensation mettant en œuvre la cyclohexanone sont obtenus avec le **Protocole 5** et un large excès de tamis moléculaire, de 5 à 10 équivalents par rapport à la quantité d'eau libérée au cours de la réaction. Le taux de conversion obtenu dépend fortement de la nature de l'amine.

(b) Condensation de l'acétophénone avec différentes amines

Pour compléter l'étude, nous nous sommes intéressés à un autre dérivé carbonyle, une cétone non cyclique souvent utilisée en hydrogénation, l'acétophénone.

Condensation de l'acétophénone avec la benzylamine

A partir des données de la littérature qui décrivent la condensation entre l'acétophénone et des dérivés de la benzylamine, nous avons effectué celle-ci dans le toluène, en présence de tamis moléculaire, afin de pouvoir chauffer le milieu en cas d'absence de réactivité. La condensation menée à température ambiante, suivie par

CPG et GC-MS, conduit à la formation après 36h d'un produit majoritaire, caractérisé par un pic M-1 à $m/z = 208$ comme attendu.

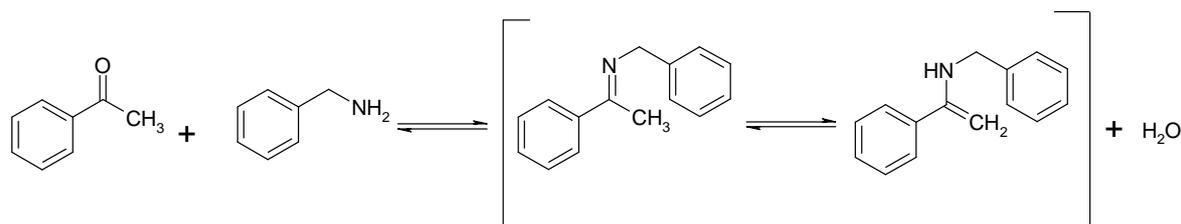


Figure I-37 : Condensation entre l'acétophénone et la benzylamine, équilibre envisageable.

La RMN ^1H et ^{13}C du milieu réactionnel, après évaporation douce à l'évaporateur rotatif, montre la présence d'un produit majoritaire identifié comme étant l'imine, caractérisée par un carbone insaturé ($\text{C}=\text{N}$) à 165,98 ppm (et la disparition du carbone du carbonyle à 198,14 ppm), un singulet intégrant pour trois protons à 2,37 ppm avec un déplacement du carbone à 15,67 ppm correspondant au groupement méthyle du fragment acétophényle (initialement à 2,61 ppm dans l'acétophénone et 26,59 ppm). La condensation est également attestée par le changement de déplacement chimique des CH_2 du benzyle à 4,82 ppm (contre 3,88) et 55,76 ppm (contre 46,41).

Une mésomérie vers l'énamine en α de l'azote peut être envisagée et elle serait caractérisée en RMN comme présentée ci-dessous :

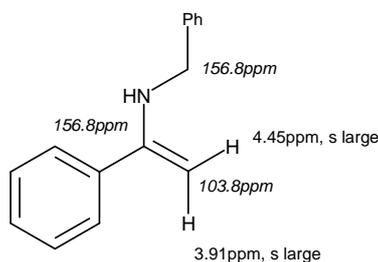


Figure I-38 : Attribution des déplacements chimiques simulés sous *Chem Draw* en ^1H et en ^{13}C de l'énamine en équilibre.

Une étude en RMN ^1H de l'isomérisation du produit (imine *E* ou *Z* ou énamine) est menée dans le méthanol deutérié à différentes températures (25, 40, 60 et 80°C) afin de connaître la nature exacte du substrat d'hydrogénation dans les conditions opératoires des différents essais. Après chaque montée en température l'échantillon est maintenu à la température du palier durant 1h. Un spectre proton est accumulé toutes les 20 minutes. Lors de l'augmentation en température, seul le déplacement chimique correspondant à l'eau présente dans le solvant d'analyse est modifié. Il n'y a donc pas d'isomérisation.

Condensation de l'acétophénone et d'amines secondaires

Une étude de réactivité analogue à celle avec la cyclohexanone est menée entre l'acétophénone et des amines primaires (la benzylamine et la cyclohexylamine) et des amines secondaires non cycliques (la diéthylamine et la diisopropylamine) et cyclique (la pipéridine et la 2-méthyl-pipéridine). La réactivité est préalablement

testée sur 24h avec le **Protocole 1**, c'est-à-dire lorsque les substrats sont laissés sous agitation et sous azote. Dans un second temps on teste l'influence de la présence de tamis moléculaire (13 équivalents massiques par rapport à la cétone). Tous ces essais sont menés avec 0,92 à 1 équivalent molaire d'amine. Seule la benzylamine conduit à une conversion non nulle : 15% par le **Protocole 1** et 35% par le **Protocole 2**.

Compte tenu de ces résultats, nous nous sommes concentrés sur une amine secondaire cyclique, la pipéridine, afin de trouver des conditions opératoires permettant la meilleure conversion.

Tableau I-9 : Essais de condensation entre l'acétophénone et la pipéridine.

Entrée	Protocole	Eq.mol amine	Solvant	T(°C)	Conditions de la réaction	Conv. % CPG
1	<u>Protocole 1</u>	0,99	DCM	Ta	-	0
2	<u>Protocole 2</u>	0,99	DCM	Ta	13 éq. TM	0
3	<u>Protocole 3</u>	1,21	DCM	Ta	13 éq. TM + APTS	0
4	<u>Protocole 5</u>	1,04	Toluène	reflux	DS + APTS	0
5	<u>Protocole 4</u>	1,21	Cyclohexane	Ta	TM, Al ₂ O ₃ , SiO ₂	8,4%

Seule la mise en oeuvre de la réaction en présence de tamis moléculaire, d'alumine et de gel de silice conduit à température ambiante, dans le cyclohexane à une faible conversion CPG de 8,4%.

Comme nous l'avons vu pour le substrat cyclohexanone, la condensation entre l'acétophénone et la benzylamine est très facile et quantitative à température ambiante en présence de tamis moléculaire. La réaction devient beaucoup plus difficile avec les amines secondaires plus basiques mais aussi plus encombrées : la pipéridine peut être condensée sur l'acétophénone à température ambiante en présence d'un acide de Lewis mais avec de faibles rendements. La condensation de la diisopropylamine dans ces conditions est impossible.

(2) Réduction des molécules modèles

Des essais de réductions sont menés sur les énamines dérivant de la cyclohexanone et sur la cyclohexanone elle-même.

La réduction de la benzyl-cyclohexylidène-amine en l'amine correspondante est confirmée par une analyse en spectrométrie de masse par impact électronique (m/z détectée = 189,2). L'étude RMN permet d'attribuer

les déplacements chimiques et de confirmer la réduction. On observe le blindage des protons benzyliques qui passent de 4,56 ppm dans l'imine à 3,84 ppm dans l'amine. La réduction de la double liaison est principalement confirmée par l'apparition d'un massif intégrant pour un proton à 2,51 ppm qui est porté par un carbone à 56,19 ppm (HMOC ^{13}C - ^1H) et qui coïncide avec la disparition du carbone quaternaire à 174,25 ppm ($^{13}\text{C}_{\text{mod}}$).

Tableau I-10 : Réduction par NaBH_4 .

Entrée	Substrat	Conditions opératoires	Conversion % CPG
1	Cyclohexanone	2,7 éq. NaBH_4	100
2	Benzyl-cyclohexyl-amine	0,12 éq. NaBH_4	100

Conditions Opératoires : solvant : isopropanol, température ambiante.

Ces essais permettent de valider le protocole de réduction des énamines et imines et fournissent les étalons nécessaires pour les essais d'hydrogénation.

II.2.2 Synthèse et réduction des imines et énamines des molécules cibles

Comme nous l'avons évoqué au début de ce manuscrit, la première voie d'obtention des amines primaires passe par un substrat imine ou énamine provenant de la condensation de la cétone portant la structure cible et d'une amine : soit la benzylamine soit l' α -méthylbenzylamine chirale. Cette dernière est retenue car elle conduit après hydrogénation de la double liaison à un couple de diastéréoisomères dont l'un des carbones asymétriques est apporté par l'amine de départ.

(1) Cas des substrats insaturés dérivés de la 7-méthoxy-2-tétralone

(a) Synthèse des substrats insaturés dérivés de la 7-méthoxy-2-tétralone

Le projet I a pour objectif la synthèse énantiosélective de la 7-méthoxy-2-aminotétraline. Pour ce faire nous allons procéder à la condensation de la cétone commerciale correspondante 7-méthoxy-2-tétralone avec soit la (*R*)-méthylbenzylamine, soit la benzylamine.

Synthèse et caractérisation préalable

Afin d'appréhender la réactivité nous avons préalablement testé les deux réactifs selon le **Protocole 1** en solution dans le dichlorométhane à température ambiante. Très rapidement, la solution agitée sous atmosphère d'azote change de couleur pour passer d'une coloration jaune à une coloration bleu violet foncé.

On observe alors en CPG la formation d'un produit unique de condensation, identifié par un pic de masse $m/z = 279$ en spectrométrie de masse par ionisation chimique.

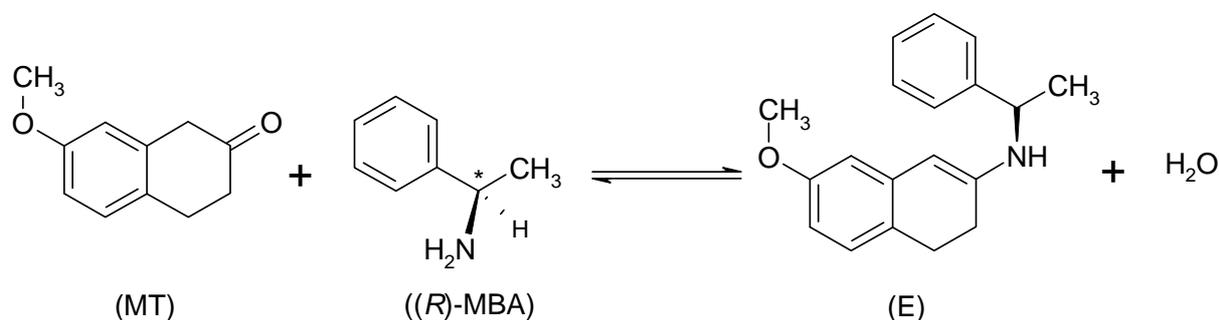


Figure I-39 : Equation bilan générale de la condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone (MT) et la (R)-méthylbenzylamine ((R)-MBA).

La comparaison des spectres en RMN ¹H et ¹³C (CDCl₃ à 25°C) entre les réactifs et le milieu final montre qu'il y a disparition du singulet à 3,58 ppm des -CH₂ en position 1 et apparition d'un proton éthylénique à 5,08 ppm qui corrèle avec un carbone dont le déplacement chimique est à 94,52 ppm. Le carbone du carbonyle de la 7-méthoxy-2-tétralone disparaît au profit d'un carbone éthylénique à 145,77 ppm. Les deux triplets des protons des groupements -CH₂ du cycle de la 7-méthoxy-2-tétralone à 3,02 et 2,56 ppm disparaissent au profit de triplets plus blindés à 2,81 ppm et 2,36 ppm. Le proton -CH porté par le carbone asymétrique de la (R)-α-méthylbenzylamine qui apparaissait sous la forme d'un triplet à 4,13 ppm est déblindé pour faire place à un triplet à 4,52 ppm. L'analyse des spectres RMN permet de conclure que le seul produit formé est une énamine.

On s'intéresse alors à la cinétique de la condensation dans les conditions décrites précédemment. Pour ce faire on suit la réaction en RMN ¹H avec un tube réalisé dans le dichlorométhane deutérié en se focalisant sur certains groupes de signaux caractéristiques. Pour la 7-méthoxy-2-tétralone on utilise les protons -CH₂ portés par le cyclohexyle, pour la (R)-α-méthylbenzylamine le proton -CH porté par le carbone asymétrique qui apparaît sous forme de triplet à 4,4 ppm. Enfin pour le produit final on prend en compte le proton éthylénique ainsi que les protons du groupement -CH₂ du cyclohexyle de l'énamine formée.

Nous dressons ainsi le profil cinétique suivant, correspondant à la formation de l'énamine (Figure I-40). On constate que la condensation commence très vite.

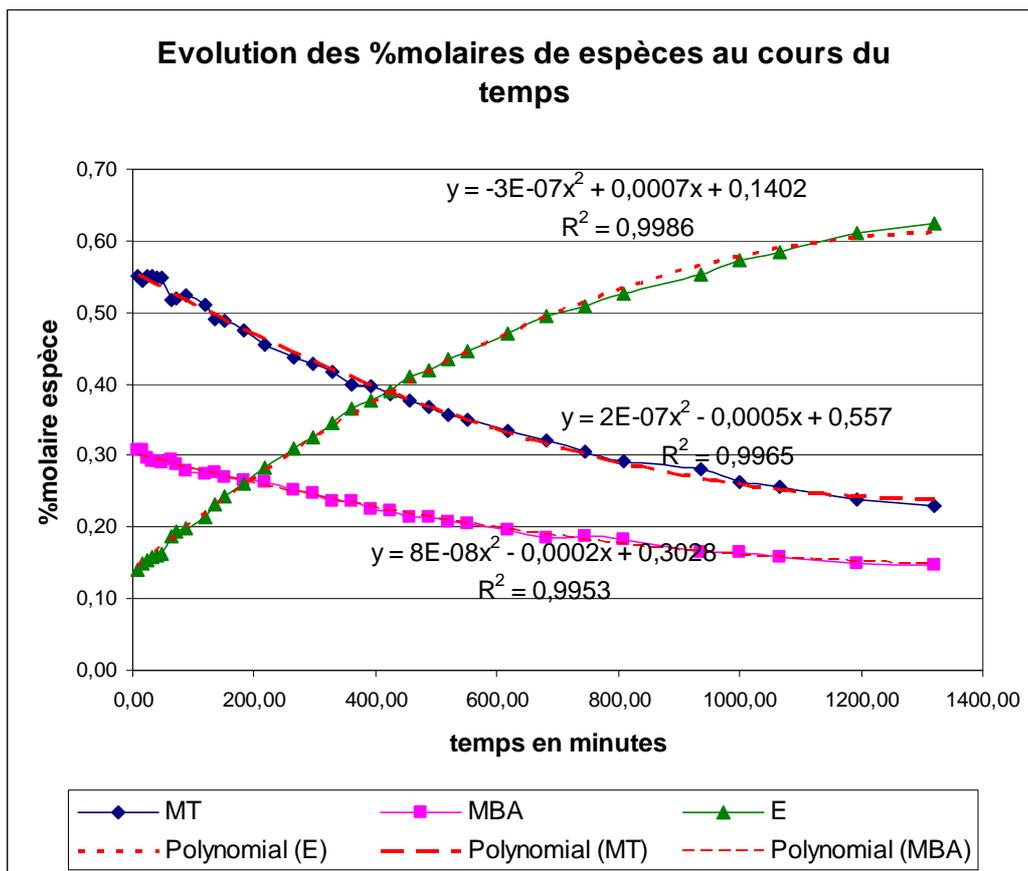


Figure I-40 : Courbes décrivant la cinétique de la réaction de condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone (MT) et la (*R*)-méthylbenzylamine ((*R*)-MBA) conduisant à l'énamine (E).

Bien que la RMN permette de conclure qu'à température ambiante l'énamine conjuguée avec le noyau aromatique est l'espèce prédominante nous souhaitons examiner l'hypothèse qu'une isomérisation puisse être provoquée par le chauffage. Pour cela une étude RMN à température variable est menée. Nous choisissons comme solvant d'analyse, le diméthylsulfoxyde deutéré, DMSO- d_6 , qui permet de monter en température, à la différence du chloroforme deutéré, CDCl₃, et conduit à un spectre bien résolu, fournissant beaucoup d'informations à la différence de celui réalisé dans le toluène. Les différents isomères envisagés (

Figure I-41) présentent des déplacements chimiques caractéristiques qui permettent, en tenant compte de la multiplicité des signaux, une différenciation claire.

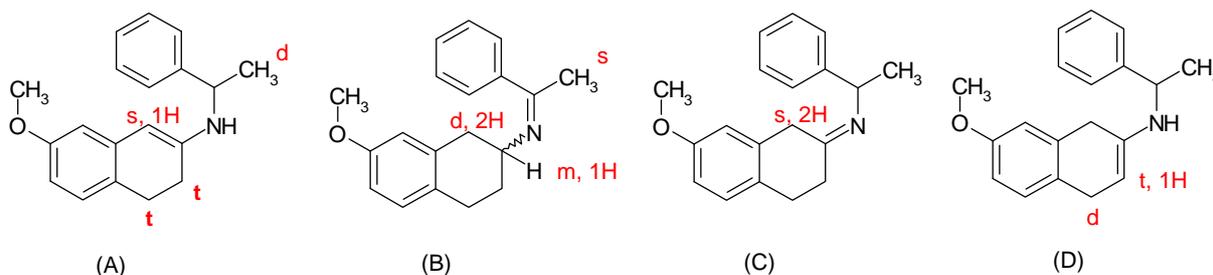


Figure I-41 : Structure des isomères envisageables et déplacements chimiques caractéristiques relatifs ; s = singulet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet.

Un tube est donc réalisé en solubilisant l'énamine dans le DMSO- d_6 . L'analyse est effectuée sur un spectromètre 500 MHz et la température portée par paliers de 20°C, de la température ambiante à 80°C, sans rotation du tube.

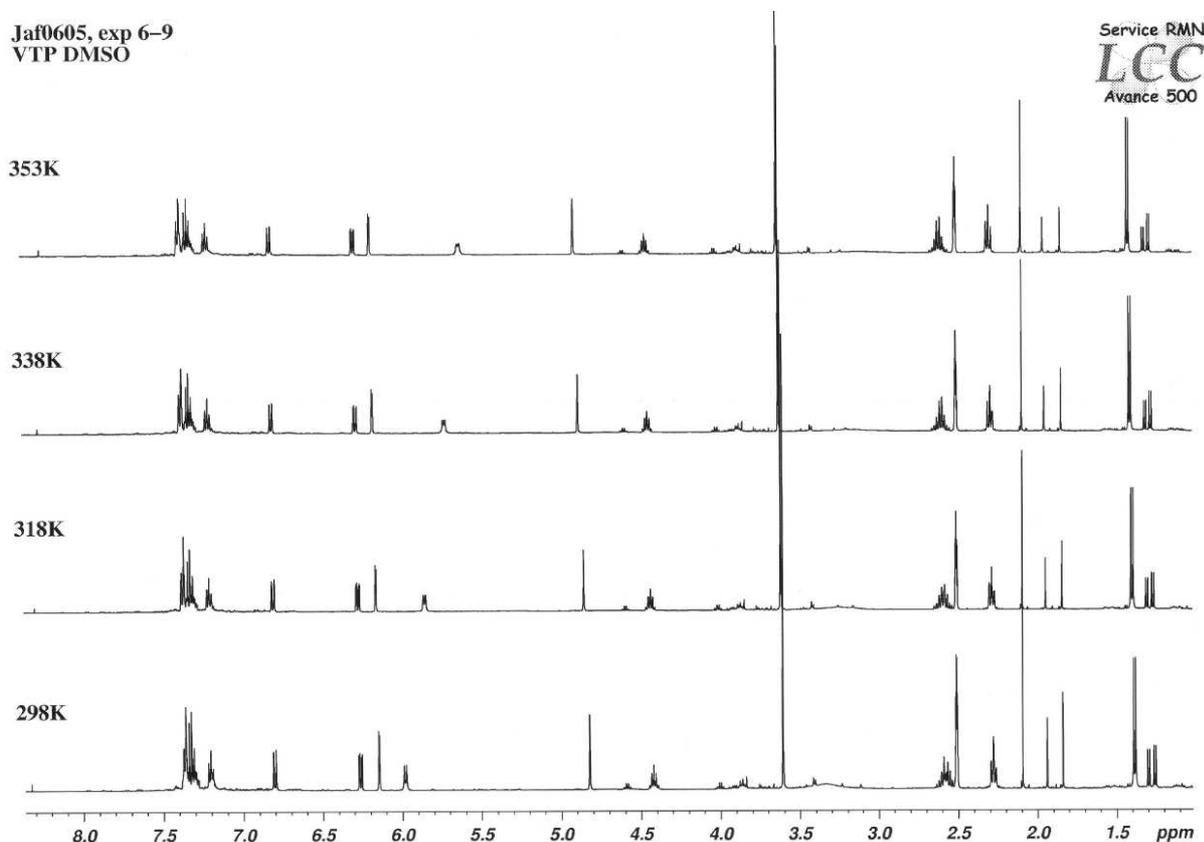


Figure I-42 : Spectres RMN ^1H en VTP (Conditions de réactions : solvant : DMSO d_6 ; Température d'analyse : a) 80°C, b) 65°C, c) 45°C et d) 25°C.

Cette analyse nous montre que seul le proton porté par l'azote (d, $\delta = 5,99$ ppm à 25°C) qui est échangé avec les protons de l'eau résiduelle du DMSO, est affecté par ce chauffage : le doublet correspondant à ce proton se déplace avec la température. L'échange est d'autant plus rapide que la température est élevée. *A priori*, l'énamine formée est stable en température.

Etude des conditions de réaction

Compte de tenu de la grande réactivité des réactifs les **Protocoles 1, 2 et 3** sont étudiés.

Le **Protocole 3** qui consiste à réaliser la condensation en présence de 1% d'acide paratoluènesulfonique dans du toluène porté à reflux afin d'éliminer l'eau grâce à un Dean Stark montre à travers les différentes analyses que le milieu réactionnel final est assez complexe et conduit à un mélange de produits visqueux. La dégradation peut être provoquée par une température de reflux élevée (azéotrope eau/toluène = 84,1°C). Pour contourner ce problème de chauffage on choisit un autre solvant organique apolaire, l'hexane permettant un reflux moins important (azéotrope eau/n-hexane = 61,6°C). Dans un premier temps l'APTS n'est pas utilisé.

Bien que la réaction conduite à une conversion assez modeste en énamine, la 7-méthoxy-2-tétralone de départ est faiblement soluble dans l'hexane ce qui conduit à une cinétique de débit très lente.

On se tourne alors vers l'utilisation du tamis moléculaire 3 Å (**Protocole 2**) sous atmosphère inerte à température ambiante et on s'affranchit de l'utilisation de catalyseur. Des essais sur de faibles quantités de réactifs permettent de montrer que l'augmentation du nombre d'équivalents en α -méthylbenzylamine conduit à une augmentation de la conversion comme attendu. Différents solvants sont testés à température ambiante avec 1 à 1,2 équivalents d' α -méthylbenzylamine : la réaction semble se dérouler plus rapidement dans les solvants polaires aprotiques comme CH_2Cl_2 plutôt que dans les autres solvants acétone, isopropanol, méthanol⁶⁷ qui dissolvent mieux les réactifs et le produit, à température ambiante. Bien que l'acétone soit un solvant plus intéressant industriellement que le dichlorométhane, ce dernier semble permettre une meilleure manipulation du produit lors de son évaporation.

Séparation sur colonne

Afin d'isoler l'énamine purifiée des tests de séparation chromatographique sont réalisés.

Dans un premier temps, on examine en CCM la séparation des produits par un système cyclohexane/acétate d'éthyle dans les proportions 80/20 puis 70/30. Le dernier éluant conduit à une bonne séparation avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine qui se présente sous la forme d'une tache très proche de la ligne de dépôt ($R_f = 0,065$) et la 7-méthoxy-2-tétralone qui apparaît sous la forme de deux taches, l'une de faible intensité ($R_f = 0,174$) et l'autre plus intense ($R_f = 0,391$). Dans ces conditions, le dépôt d'un aliquot de milieu réactionnel contenant l'énamine conduit sous UV ($\lambda = 254 \text{ nm}$) à la révélation d'une tache violette avec un rapport frontal de $R_f = 0,406$. Compte tenu du caractère basique des amines, il est préférable d'ajouter une base⁶⁸ dans l'éluant, afin de diminuer les interactions avec les silanols et de réduire les effets de traînée sur les plaques. Les analyses sont répétées avec un éluant cyclohexane/EtOAc/TEA dans différentes proportions 60/35/5 et 80/15/5 et conduisent à un effet de traînée réduit. Les produits sont révélés grâce au révélateur de *Try-Sonenshein* ou réactif phosphomolybdique recommandé pour certains alcaloïdes. Quel que soit le système utilisé, d'autres taches non identifiées apparaissent.

Ces résultats sont transposés pour la séparation sur colonne du milieu réactionnel. La colonne est constituée d'une phase stationnaire en gel de silice et a pour éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 70/30. Le suivi des fractions en CCM révèle la présence de l'énamine : tache violette, mais à nouveau, pour chaque dépôt, on observe plusieurs taches colorées de R_f inférieur à celui de cette tache violette. La séparation sur colonne dans ces conditions ne semble pas être envisageable sans qu'une dégradation apparaisse.

Le substrat pour le projet I est synthétisé par condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone et la (*R*)-méthylbenzylamine à température ambiante sous atmosphère d'azote dans le dichlorométhane. Après 24h

⁶⁷ J. J. McNally, *Synth. Comm.*, **2003**, 33(13), 2215-2227.

⁶⁸ V. Binter-Planas, J. L. Durand, P. Prognon, C. Maison, *J. Pharm. Clin.*, **1997**, 16(4), 266-269.

sous agitation on atteint une conversion en CPG de 93%. Le produit obtenu, une huile violet foncé, est une énamine stable en température. Elle est conservée au congélateur après une filtration sur Buchner ou Célite et évaporation sur la rampe à vide. On écarte les protocoles de synthèse ou les purifications impliquant un chauffage qui conduisent à une dégradation du produit. La séparation sur colonne n'est pas concluante. L'énamine est utilisée sans purification supplémentaire. Après hydrogénation de la double liaison C=C elle conduit au diastéréoisomère (*R, S*) ou (*R, R*).

La condensation de la 7-méthoxy-2-tétratone et de la benzylamine est menée à titre exploratoire et conduit aux mêmes profils réactionnels.

(b) Etude de la réduction de la 7-méthoxy-2-tétraline *N*-substituée

Nous étudions ici la réduction directe de l'énamine ainsi que l'amination réductrice à partir de de la cétone et l'amine et la réduction de la cétone seule. Ces réductions sont réalisées dans un premier temps à température ambiante dans l'isopropanol puis à titre comparatif dans un mélange liquide ionique/eau, [BMIM][BF₄]/H₂O = 3/1 pour nous placer dans les mêmes conditions que celles décrivent dans la littérature⁶⁹. Nous étudions cette réduction dans le liquide ionique, *N,N*-butylméthylimidazolium, [BMIM][BF₄], car, comme nous le verrons dans le Chapitre II, la version catalytique sera également étudiée dans le liquide ionique.

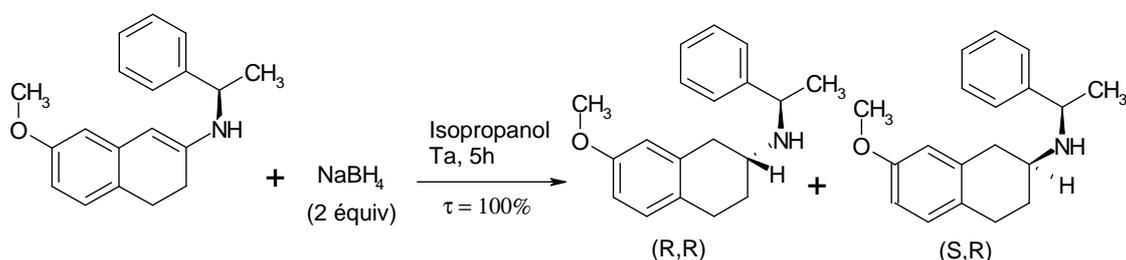


Figure I-43 : Equation bilan générale de la réduction stœchiométrique par NaBH₄.

La réduction complète de l'énamine après 10 heures de réaction (Entrée 1, Tableau I-11) est confirmée en chromatographie avec l'apparition de deux pics non résolus correspondant aux deux diastéréoisomères (*R,S*) et (*R,R*) avec, comme attendu, un excès diastéréoisomérique proche de zéro. L'analyse en RMN confirme également la disparition du proton éthylénique à 5,04 ppm et du carbone qui lui correspond et par l'apparition à 3,95 ppm d'un massif intégrant pour le proton du carbone chiral formé lors de la réduction. L'ajout de tamis moléculaire dans les mêmes conditions conduit après 24 heures à une conversion de 93%.

Tableau I-11 : Essais d'amination réductrice directe et indirecte mettant en jeu le tétraborohydru de sodium.

Entrée	Substrat	Solvant	Eq. NaBH ₄	Résultat Qualitatif
--------	----------	---------	-----------------------	---------------------

⁶⁹ M. A. Youngman, N. M. Willard, S. L. Dax, J. J. McNally, *Synth. Comm.*, **2006**, 36, 3345-3352.

1	E	Isopropanol	1,4	ER
2	E	[bmim]BF ₄ /H ₂ O	2,3	ER
3	MT + MBA	Isopropanol	1,1	MTOH
4	MT + MBA	[bmim]BF ₄ /H ₂ O	1,1	MTOH
5	MT	Isopropanol	1,7	100% (2h)
6	MT	[bmim]BF ₄ /H ₂ O	1,1	MTOH

Conditions opératoires : T = Ta, [bmim][BF₄]/H₂O = 3/1(v/v); **Abréviations :** E = énamine, MT = 2-méthoxy-7-tétralone, MBA = α -méthylbenzylamine, ER = énamine réduite, MTOH = alcool de la MT réduite.

La mise en œuvre de la réduction dans le mélange liquide ionique [BMIM][BF₄]/eau conduit également à la réduction de l'énamine.

La réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone (Entrées 5 et 6) conduit après 2 h de réaction à l'alcool correspondant.

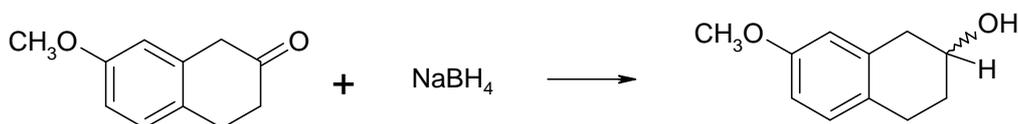


Figure I-44 : Equation bilan de la réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone.

Les essais d'amination réductrice *one pot* (Entrées 3 et 4) montrent que la réduction directe n'est pas possible, la réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone ayant lieu avant la formation de l'énamine.

En vue des essais d'hydrogénation, la solubilité de l'énamine et de l'amine correspondante est étudiée dans différents solvants de manière qualitative. Ces deux amines sont solubles dans les solvants polaires type diéther, THF, chloroforme, acétone, moyennement solubles dans les solvants alcooliques de type méthanol et isopropanol mais aussi dans les éthers encombrés tels que le *n*-butyléther. Elles sont très faiblement solubles dans les solvants aromatiques comme le toluène ou les solvants non polaires tels que le *n*-hexane et insolubles dans l'eau.

La synthèse de l'énamine issue de la condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone et de l' α -méthylbenzylamine a permis de mettre en évidence la relative facilité de la formation de l'énamine, qui a été formellement identifiée, et de son comportement en solution. Les essais préliminaires concernant la synthèse de l'acétate d'ammonium non développés ici indiquent une synthèse avec un traitement plus élaboré mais qui devrait conduire à la formation d'une énamine.

La réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone et de l'énamine effectuée par le tétraborohydruide de sodium permet d'obtenir les étalons nécessaires à l'identification des produits et co-produits éventuels de l'hydrogénation catalytique.

(2) Cas des substrats insaturés *N*-benzylés de la 1,5-benzoxathiépin-3-amine(a) Synthèse des substrats insaturés *N*-benzylés de la 1,5-benzoxathiépin-3-amine

L'enjeu de ce projet est d'obtenir la (3*S*)-1,5-benzoxathiépin-3-amine (Figure I-45), intermédiaire chiral clef pour la synthèse de la molécule F91575, actuellement en développement préclinique chez Pierre Fabre.

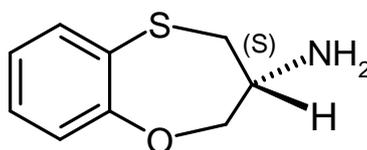


Figure I-45 : Structure de la molécule cible, (3*S*)-1,5-benzoxathiépin-3-amine.

Caractérisation de la cétone intermédiaire

Le point de départ de ce projet est la cétone dissymétrique, liquide visqueux incolore translucide, caractérisé en spectrométrie de masse par DCI avec un pic moléculaire m/z de 180,2. L'analyse en RMN révèle la présence d'espèces secondaires, confirmée par les analyses en CPG (en annexe) qui montrent la présence d'impuretés correspondant a priori à des molécules plus légères. Ceci est corroboré par les analyses en RMN (Figure I-46). En RMN ^1H , à côté du produit majoritaire, on trouve des signaux peu intenses. Les signaux les plus intenses correspondent bien à la cétone dissymétrique attendue : deux doublets avec des déplacements chimiques très différents pour les CH_2 en α des hétéroatomes, un singulet à 4,7ppm pour les protons du CH_2 en α de l'oxygène et un singulet à 3,9ppm pour les protons du CH_2 en α du soufre. De même, le spectre réalisé en ^{13}C *mod* confirme la présence de deux carbones CH_2 avec des déplacements chimiques différents, respectivement à 37,5ppm pour le carbone du CH_2 en α du soufre et 76,3 ppm pour le carbone du CH_2 en α de l'oxygène.

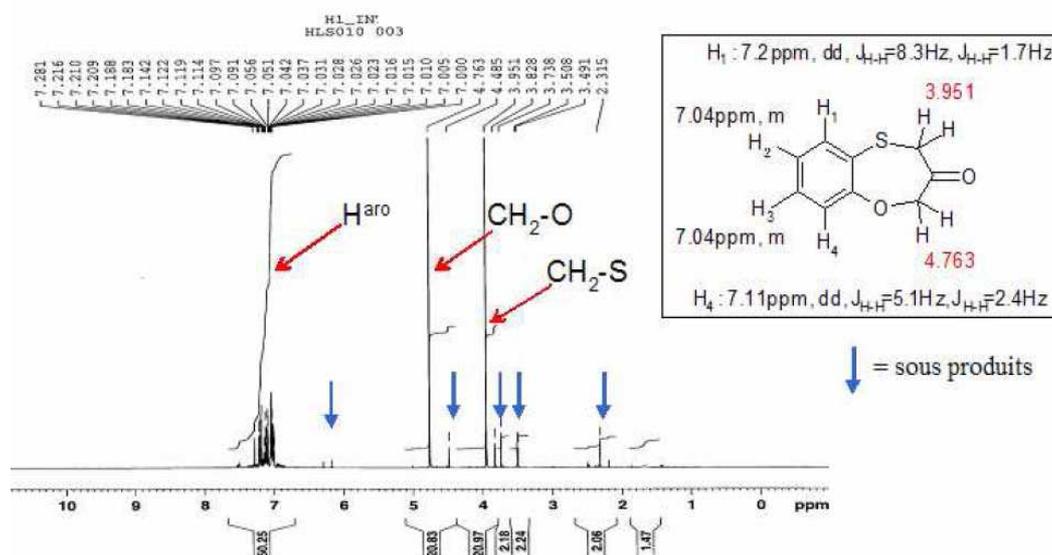
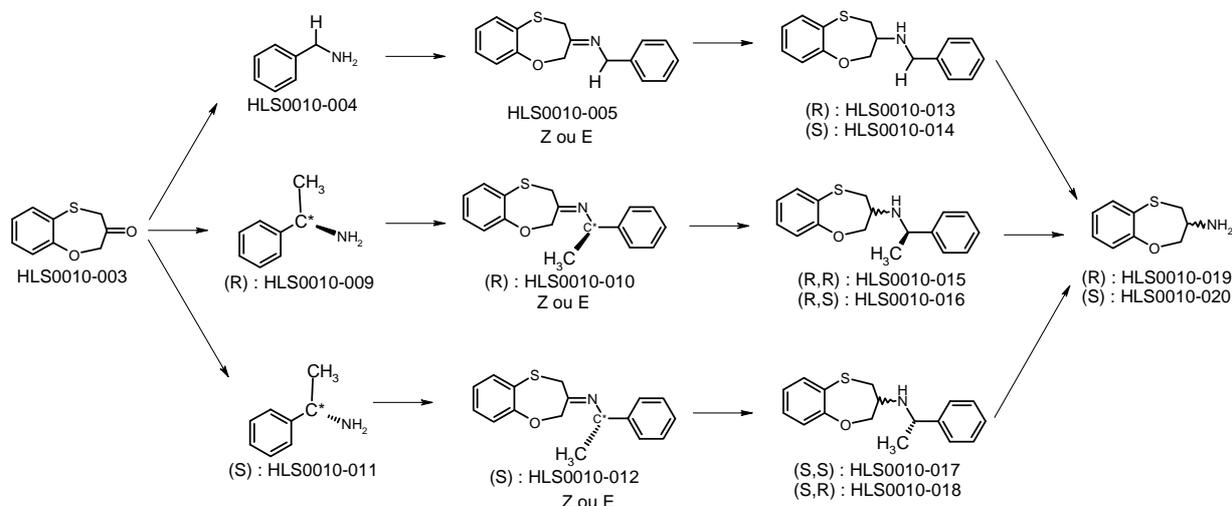


Figure I-46 : Spectre RMN ¹H de la cétone 1,5-benzoxathiépinone (CDCl₃, 300 MHz).

La cétone n'est pas stable dans le temps en solution, elle est conservée à basse température sous azote à l'abri de la lumière.

Caractérisation des intermédiaires insaturés

Trois substrats sont synthétisés par condensation de la cétone décrite précédemment et référencée sous le code HLS0010-003 et de l'une des trois amines benzyliques : la benzylamine qui après hydrogénation de l'imine ou de l'énamine prochirale obtenue, conduit à un couple d'énantiomères et la (R) et la (S)- α -méthylbenzylamine, amine benzylique chirale qui conduisent *in fine* à un couple de diastéréoisomères.

**Figure I-47 : Schéma global, références et structure des intermédiaires des différentes voies.**

Voie benzylamine

L'analyse de cet intermédiaire insaturé en chromatographie et en RMN met en évidence la présence de plusieurs espèces. L'analyse en spectrométrie de masse par ionisation chimique montre la présence d'un composé majoritaire de masse $m/z = 270,3$ correspondant à l'ion MH^+ de l'intermédiaire attendu (masse moléculaire 269,37 g/mol) mais aussi des pics de masses à des valeurs m/z plus élevées. La mesure du pouvoir rotatoire sur ce lot donne un angle de rotation nul, à 20°C, dans le chloroforme, conformément à ce qu'on attend.

Afin d'étudier l'influence du solvant sur l'allure du spectre, nous avons enregistré un spectre RMN dans le toluène deutéré. Ce changement de solvant n'engendre pas de modification sur le spectre. C'est pourquoi nous émettons l'hypothèse qu'un mélange de plusieurs isomères de structures, de masse $m/z = 269$, existe en solution.

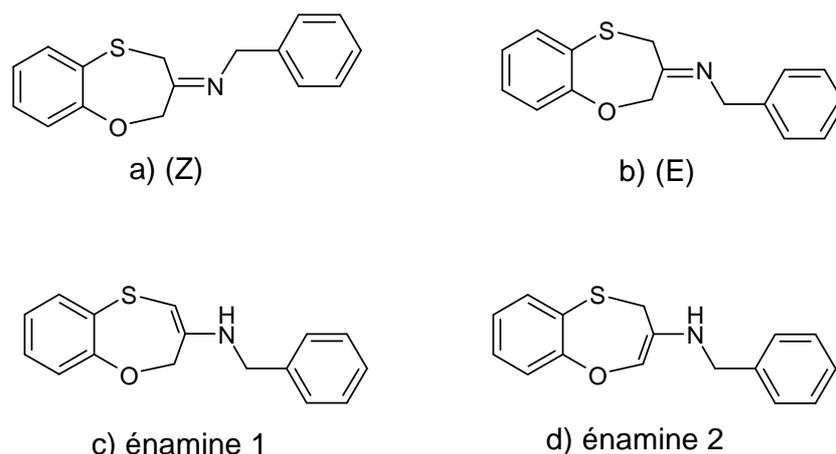


Figure I-48 : Isomères possibles pour l'intermédiaires HLS0010-005 : (a) imine Z, (b) imine E, (c) énamine 1 et (d) énamine 2.

Ces isomères de masse 269 présentent en théorie des différences notables en RMN. En RMN ^1H , on s'attend à ce que les énamines 1 et 2 ((c) et (d) Figure I-48) présentent un proton éthylénique ($I = 1\text{H}$) et un groupement CH_2 ($I = 2\text{H}$) et que les imines E et Z présentent deux groupements CH_2 non équivalents ($I = 2\text{H}$ et $I = 2\text{H}$). La discrimination entre les deux énamines se fait en tenant compte de la position de la double liaison C=C par rapport à l'hétéroatome : $\text{X-C}=\text{C}(\text{CH}_2)(\text{N})$ avec $\text{X} = \text{S}$ ou O ; celui-ci a une influence sur le déplacement chimique du proton mais aussi du carbone. La RMN ^{13}C doit permettre également la caractérisation des carbones éthyléniques des énamines et des carbone de la double liaison carbone-azote des imines. Les analyses en RMN ^1H , ^{13}C , HSQC et HMBC ^{13}C - ^1H conduisent à des mélanges complexes qui ne permettent pas de trancher définitivement. L'étude de ce mélange est reprise dans le paragraphe III.3 et met en évidence la coexistence des isomères imines et énamines en proportions différentes dans le produit de départ.

L'étude de la stabilité de l'intermédiaire insaturé en solution dans l'isopropanol à température ambiante sur 48h est également menée et suivie par chromatographie en phase gaz. Une lente dégradation est observée. Pour l'éviter, cet intermédiaire HLS0010-005 est également conservé sous azote au congélateur (-15°C), à l'abri de la lumière.

Voie méthylbenzylamine

Les analyses menées sur les intermédiaires chiraux résultants de la condensation de la (S) et de la (R)-méthylbenzylamine vont également dans le sens d'un mélange de produits.

Le pouvoir rotatoire des deux lots mesuré (Tableau I-12) donne deux valeurs opposées, comme attendues. Toutefois, comme il s'agit d'un mélange, on ne peut attribuer cette valeur à l'intermédiaire pur.

Tableau I-12 : Angles de déviation mesurés.

Lot	Intermédiaire	$\alpha_D, 20^\circ\text{C}$ dans le CHCl_3
HTDGT01132	HLS0010-010	$\alpha_D, 20^\circ\text{C} = + 48,1$ (c = 2,8).
HTDGT01133	HLS0010-012	$\alpha_D, 20^\circ\text{C} = - 45,2$ (c = 2,9).

La complexité du milieu peut provenir de la dégradation du milieu au cours de la condensation ou de la dégradation d'un substrat particulièrement instable.

Les échantillons sont repris dans un second temps pour analyse en GC-MS-TOF en impact électronique positif (voir chromatogrammes en annexe). On constate que dans le mélange sont présents la cétone et l'amine de départ ainsi que les sous-produits déjà présents dans la cétone. Un sous-produit est présent dans tous les substrats : il correspond à un m/z de 140 et la bibliothèque propose le 2-(méthylthio)-phénol comme espèce possible. Dans la même zone est présente une autre espèce qui dépend de la nature de l'amine. Les produits résultant de la condensation sont regroupés dans une zone très différente de tous les produits et sous-produits précédents, à des temps de rétention très élevés et présentent tous les trois le même profil. Comme souvent pour les amines en impact électronique on détecte majoritairement le radical M-1[•]. Ainsi on a deux familles de pics correspondant tous à une masse m/z de respectivement 269 pour le substrat issu de la condensation avec la benzylamine ((a) Figure I-49) et 283 pour le substrat avec le fragment méthylbenzylamine ((b) et (c) Figure I-49).

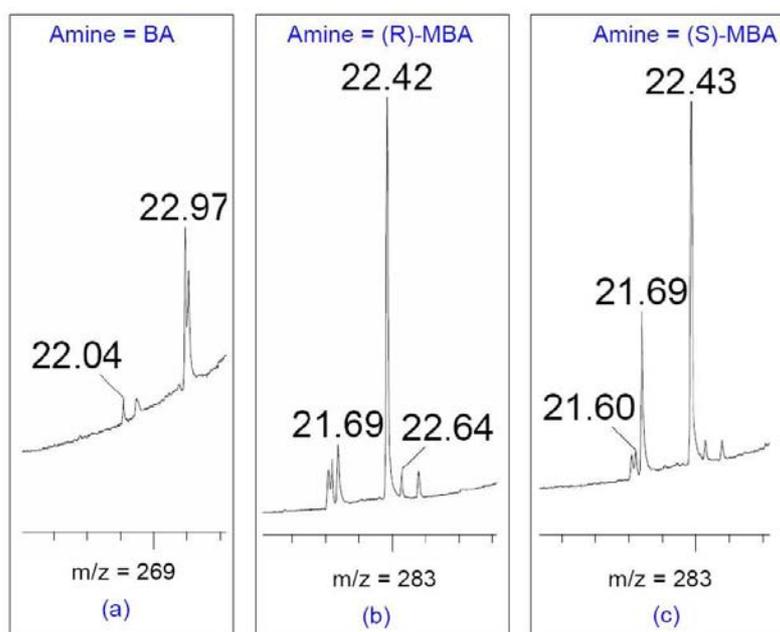


Figure I-49 : Agrandissement des chromatogrammes GC-MS TOF EI(+) correspondant à la zone des intermédiaires insaturés résultant de la condensation de la cétone et de la (a) benzylamine, (b) (R)-méthylbenzylamine, (c) (S)-méthylbenzylamine.

L'étude des substrats fournis confirme la présence des intermédiaires insaturés attendus. Cependant, on constate la présence de nombreux sous-produits qui pourront être préjudiciables à la bonne conduite des essais catalytiques. En outre, ces substrats étant sensibles, leur conservation dans le temps est un point important. La nature des isomères imines/énamines sera étudiée plus précisément au paragraphe III.3 de ce chapitre.

(b) Synthèse par réduction et caractérisation des étalons

Les intermédiaires benzylés chiraux, mis en œuvre dans la stratégie poursuivie, ne sont pas décrits dans la littérature. Nous avons donc cherché à synthétiser par réduction les étalons des amines *N*-benzylées (substitués respectivement par le benzyle, le (*R*) et le (*S*)-méthylbenzyle) chiraux afin d'avoir des étalons utilisables par la suite dans les réactions d'hydrogénation sous pression.

Voie benzylamine

Les essais préliminaires de réduction ont été réalisés sur l'intermédiaire benzylé, pour lequel on attend, après réduction ou hydrogénation, un seul carbone asymétrique apporté exclusivement par l'addition de deux atomes d'hydrogène.

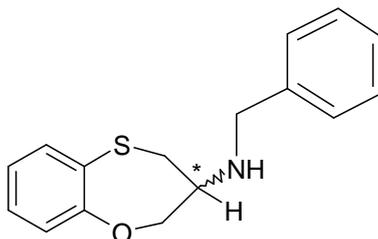


Figure I-50 : Structure générale des intermédiaires chiraux benzylés.

Le produit obtenu est caractérisé dans un premier temps par CPG. Le chromatogramme révèle la présence d'un produit majoritaire à 20,5 min (**Méthode 4**) et de faibles proportions de sous-produits à 18,2, 9,84 et 10,34 min. L'analyse RMN ^1H (Figure I-51) réalisée dans le chloroforme deutéré montre une superposition de signaux dont ceux majoritaires correspondent à l'amine réduite.

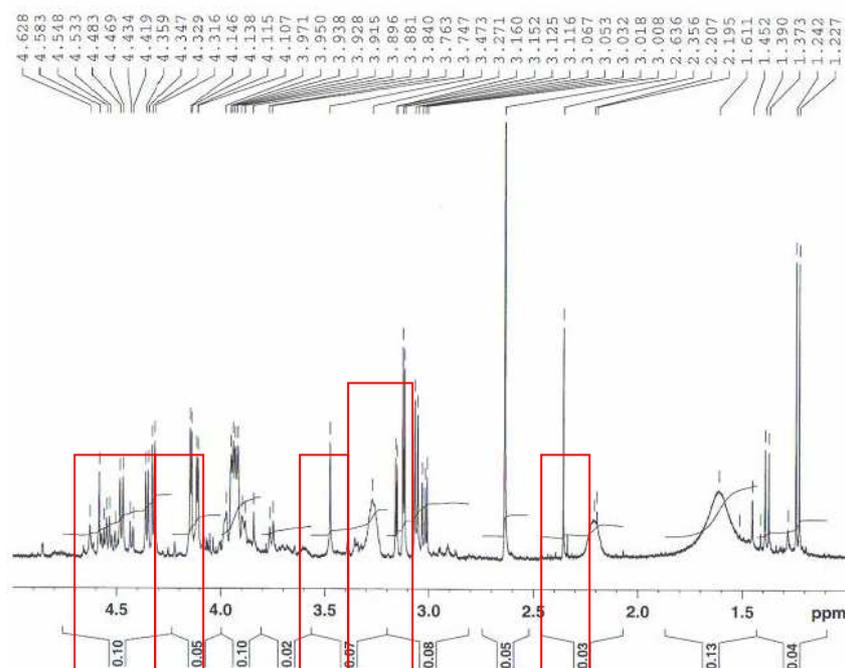


Figure I-51 : Agrandissement du spectre RMN ^1H issu de la réduction de HLS0010-005 par NaBH_4 .

Dans la zone des aromatiques, on trouve trois massifs, l'un autour de 7,0 ppm intégrant pour 2 protons, l'autre autour de 7,16 ppm intégrant pour 2 protons et le troisième autour de 7,38 ppm intégrant pour environ 6 protons. Les protons des groupements CH_2 en α du soufre et de l'oxygène sont non-équivalents : on attend donc un doublet de doublet pour chacun des quatre protons. Ceci est vérifié sur le spectre avec un effet de toit marqué entre les deux protons géminés. Dans cette molécule chirale les protons du groupement CH_2 en α de l'azote sont non-équivalents : ils apparaissent comme un doublet de doublet accolé à 3,93 ppm. On attribue le proton porté par le carbone asymétrique au multiplet à 3,27 ppm.

L'analyse en HPLC chirale de ce composé fait apparaître plusieurs pics : un pic fin à 5,52 min puis un doublet intense à 6,09 min et 6,97 min et un doublet peu intense à 7,86 et 8,65 min. Compte tenu des résultats analytiques précédents, le doublet intense peut être attribué aux couples d'énantiomères obtenus par réduction stœchiométrique. Les autres pics sont attribués aux composés présents en faibles proportions en CPG.

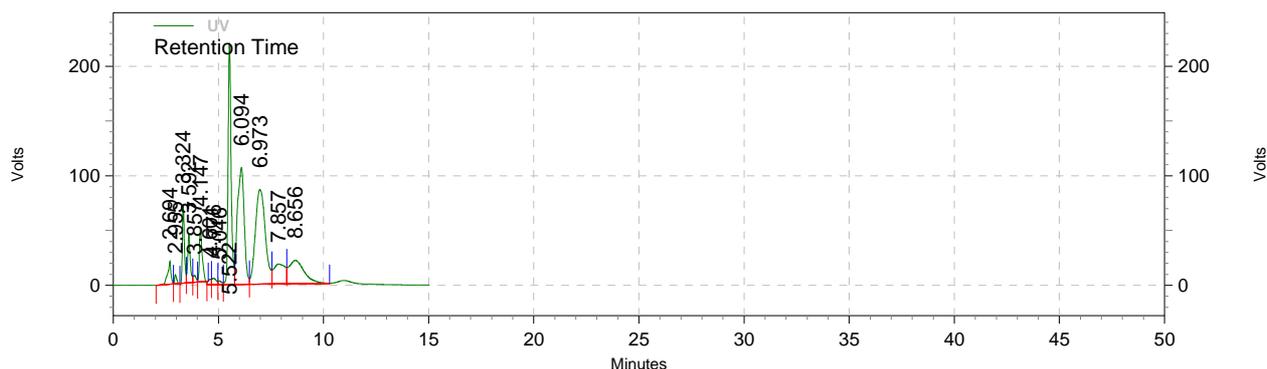


Figure I-52 : Chromatogramme de l'analyse HPLC chirale d'un aliquot de milieu réactionnel (Programme HLS0010 08 250208).

Bien qu'étant confronté aux problèmes de complexité du milieu, cet essai de caractérisation de l'étalon de l'amine benzylée nous permet de positionner l'intermédiaire chiral attendu.

Voie méthylbenzylamine

La mise en œuvre de la réduction par NaBH_4 du substrat insaturé où l'atome d'azote est substitué par le fragment méthylamine conduit à des profils chromatographiques et spectroscopiques tout à fait comparables.

Les substrats insaturés obtenus par la condensation de la 1,5-benzoxathiépin-3-one et des amines primaires, la benzylamine et la α -méthylbenzylamine conduisent à des mélanges complexes d'imines et d'énamines isomères et de sous-produits. L'identification des produits tout autant que la purification de ce mélange est délicate. La synthèse et la caractérisation par réduction par NaBH_4 des étalons de ces amines secondaires chirales sont rendues difficiles du fait de ce milieu complexe de départ.

La synthèse et la caractérisation du substrat mis en œuvre au Chapitre II dans les réactions d'hydrogénation ainsi que celle de l'étalon des amines attendues diffèrent considérablement entre le **Projet I** et le **Projet II**. La synthèse de la *N*-méthylbenzyl-7-méthoxy-2-tétraline par condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone et de l' α -méthylbenzylamine est une réaction quantitative, facile à mettre en œuvre (température ambiante dans le dichlorométhane pendant 24 heures) qui conduit sans ambiguïté à une énamine. Sa réduction est également une réaction quantitative qui conduit en 5h à l'amine chirale correspondante. Inversement, la condensation de la 1,5-benzoxathiépin-3-one avec la benzylamine et la (*R*)- ou (*S*)- α -méthylbenzylamine conduit à un mélange complexe et renfermant les isomères imines et énamines difficilement séparables et par conséquent à une formation difficile de l'étalon de l'amine secondaire chirale.

II.2.3 Synthèse et caractérisation des oximes et de l'amine primaire correspondante

En parallèle des oximes des projets principaux, nous avons, comme précédemment pour les énamines et les oximes, retenu une molécule modèle, la cyclohexanone oxime et son amine primaire correspondante, toutes deux disponibles commercialement. Elles ont été caractérisées par les différentes techniques précédemment évoquées et sont mises en œuvre dans les essais d'hydrogénation catalytique.

Les oximes et leurs amines primaires chirales correspondantes ont plusieurs origines : elles ont été soit synthétisées au laboratoire, soit fournies par la société HOLIS Technologies ou encore obtenues commercialement.

(1) Oxime et amine primaire du Projet I

(a) Synthèse et caractérisation de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone

La synthèse de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone est travaillée en s'appuyant sur la littérature⁷⁰ et une voie de synthèse originale est mise en œuvre pour s'affranchir du solvant par broyage dans un mortier.

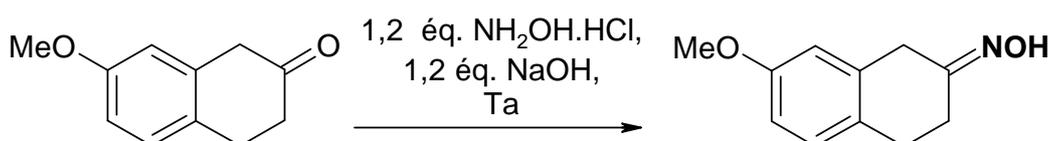


Figure I-53 : Synthèse de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone.

Telle que décrite dans la littérature, la synthèse peut être réalisée à température ambiante par broyage en l'absence de solvant. Dans le cas de cétones cycliques, on obtient l'oxime correspondante avec un rendement de 85 à 100% alors que pour des composés carbonyles aliphatiques renfermant une insaturation ou pour des aldéhydes aromatiques, on obtient le mélange des isomères *E* et *Z* avec des rendements allant de 75 à 98%. Dans le cas des cétones encombrées (les cétones aromatiques par exemple, telles que la benzophénone ou l'acétophénone) plusieurs heures de broyage ne conduisent pas à l'oxime. L'ajout d'une faible quantité de gel de silice conduit à la conversion en oxime, sans pour autant que son rôle ne soit précisé.

Différents essais sont réalisés, en faisant varier les quantités relatives de réactifs, de gel de silice et le temps du broyage. Dans un creuset en agate, on broie la 7-méthoxy-2-tétralone solide en présence de 1,2 équivalent de chlorure d'hydroxylamine $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ et de 1,2 équivalent de soude NaOH . Le broyage s'effectue en plusieurs fois : le temps de chacune des phases de broyage est relevé. En fin de broyage, le solide obtenu est lavé avec de l'eau déminéralisée pour enlever les sels inorganiques et le résidu est séché à l'air sur buchner.

On réalise le suivi par infra-rouge de l'un des essais sur un intervalle d'une heure : le mélange solide est prélevé toutes les dix minutes et solubilisé dans du dichlorométhane sans traitement supplémentaire. Si la

⁷⁰ I. Damjanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, *Monatshefte für Chemie*, **2006**, 137, 301–305.

disparition de la bande CO à $1714,8\text{ cm}^{-1}$ est très nette, l'apparition de la bande C=N est plus difficile à suivre, car elle se situe dans la zone des doubles liaisons C=C du noyau aromatique.

La réaction suivie en chromatographie FID et couplée à la masse montre que au-delà de la 7-méthoxy-2-tétralone, dont le temps de rétention est relativement élevé du fait de son poids moléculaire ($m/z = 176$), on trouve un produit majoritaire identifié comme étant l'oxime par GC-MS ($m/z = 191$). Un sous-produit est identifié à un temps de rétention intermédiaire.

L'étude RMN des milieux réactionnels montre qu'il existe deux isomères *Z* et *E* de l'oxime dans les proportions 16:84.

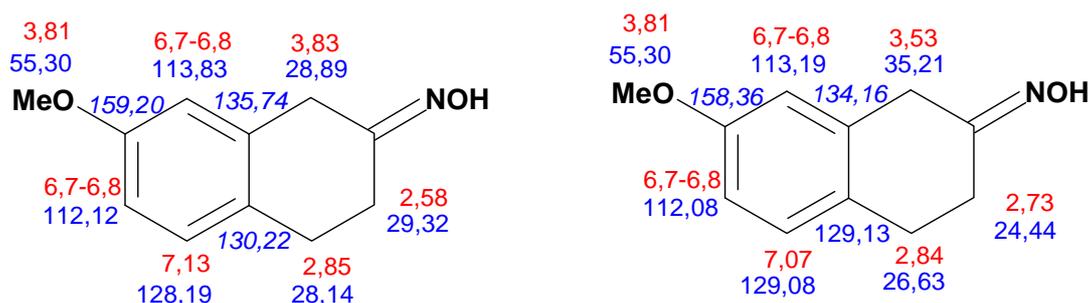


Figure I-54 : Attribution des déplacements chimiques ^1H et ^{13}C des isomères de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone dans CDCl_3 .

L'étude ROESY dans le $\text{DMSO}-d_6$ à 25°C a permis de mettre en évidence que l'isomère *E* constitue l'isomère majoritaire par la corrélation dans l'espace entre le proton du groupement hydroxy et les protons du H_2 en position 3 et de manière moins intense avec ceux en position 4.

Le temps de contact ainsi que la quantité de gel de silice sont étudiés.

Tableau I-13 : Liste des essais de synthèse par broyage.

Entrée	Eq. Mas. Gel de silice	Temps de broyage	Conversion %CPG
1	-	$t_1 + t_2$	89 %
2	-	$t_1 + t_2^{(*)}$	92 %
3	2,3	$t_1 + t_2$	94 %
4	2,3 (♣)	$t_1 + t_2$	95%, I = 0,8 %
5	1,0 (♣)	$t_1 + t_2$	88%, I = 4 %
6	1,2 (♣)	$t_1 + t_2$	87%, I = 7 %

Conditions opératoires : 7-méthoxy-2-tétralone/ $\text{NH}_2\text{OH.HCl/NaOH}$: 1(1 mmol)/1,2/1,2, temps de broyage : $t_1 = 10$ min et $t_2 = 4 \times 2$ min. (*) sur un même temps le temps de broyage est augmenté (♣) le gel de silice est ajouté à l'issue de t_1 .

La mise en œuvre de ce protocole en l'absence de gel de silice conduit à une bonne conversion (Entrée 1) de 89 % qui peut être améliorée en augmentant le temps de broyage (Entrée 4) et en introduisant 2,3 équivalents massiques par rapport à la cétone de gel de silice (Entrée 3). L'introduction du gel de silice après le premier temps de broyage ne conduit pas à une augmentation de la conversion (Entrée 4). Lorsqu'on diminue la quantité de gel de silice on diminue la conversion (Entrée 5 et 6) et ceci confirme son action. Il est à noter que l'introduction tardive du gel de silice conduit à l'augmentation de l'impureté. L'utilisation du gel de silice perturbe les analyses et des problèmes de « rétention » de substrat se posent. Les essais qui le mettent en œuvre nécessitent l'utilisation du dichlorométhane qui assure une séparation plus efficace qu'avec l'éther ou l'acétone après le lavage basique et la filtration.

Cette voie de synthèse originale, facile à mettre en œuvre et sans solvant, s'avère efficace dans la conversion de la 7-méthoxy-2-tétralone en son oxime. Compte tenu des désagréments apportés par le gel de silice, on augmente la conversion en augmentant le temps de broyage effectif pour aller vers un broyage continu.

(b) Etalon de la (2S) et de la (2R)-7-méthoxy-2-tétraline

Les étalons commerciaux chiraux ou racémiques de la 7-méthoxy-2-tétraline n'ont pas pu être acquis commercialement et la synthèse au laboratoire n'a pas été menée. Nous nous sommes concentrés dans un premier temps sur les versions benzylées de l'amine.

(2) Oxime et amine primaire du Projet II

(a) Synthèse et caractérisation de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one

L'oxime de la cétone est synthétisée selon le protocole opératoire classique à reflux de l'éthanol en présence d'hydroxylamine, NH_2OH et de soude.

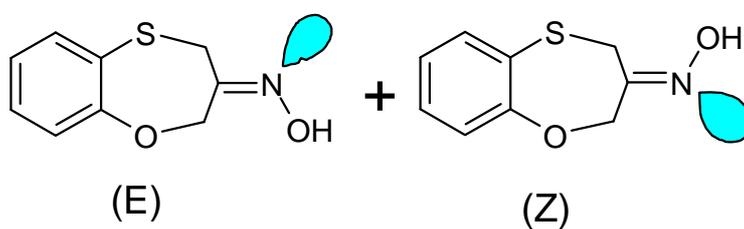


Figure I-55 : Structure des isomères (Z) et (E) de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one.

Les chromatogrammes montrent la présence de deux pics juxtaposés dont la résolution est très difficile. L'analyse de l'oxime en masse par impact électronique confirme bien une valeur de m/z de 195,0 et l'analyse élémentaire réalisée sur la poudre beige correspond parfaitement à la valeur théorique. L'étude des spectres ^1H , ^{13}C et ^{15}N de l'oxime, réalisée dans le $\text{DMSO-}d_6$ à 25°C , montre que les isomères *E* et *Z* sont discernables. Pour chacun des spectres, nous avons identifié deux séries de signaux que les études 2D

(HSQC ^{13}C - ^1H , HMBC ^{13}C - ^1H) ont permis de rassembler par famille (voir l'attribution complète en *Partie Expérimentale Générale*, Chapitre IV).

L'HSQC ^{13}C - ^1H permet d'identifier sans ambiguïté les carbones quaternaires par recoupement avec l'HMQC. On peut attribuer le carbone quaternaire de la C=N car il couple en ^2J avec les protons des CH_2 et en ^3J avec OH aux déplacements à 155,56 et 152,99. Les HSQC et HMBC montrent que les carbones quaternaires du cycle aromatique sont très différents de celui en alpha du soufre à respectivement 127,24 ou 127,04 ppm et de celui en alpha de l'oxygène à respectivement 157,15 ou 158,62 ppm. On constate en outre que les deux séries de déplacements chimiques sont très différentes d'un isomère à l'autre. En se basant sur l'hypothèse que les protons du groupement CH_2 en alpha de l'atome d'oxygène sont plus déblindés que ceux en alpha de l'atome de soufre, l'expérience de NOESY permet d'attribuer, à chacune des familles, le signal de chacun des deux isomères. On observe un effet NOE entre les protons à 11,06 ppm et à 4,95 ppm, c'est-à-dire : $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}-\text{O}\underline{\text{H}}$. De même, on a un effet NOE entre les protons à 11,33 ppm et 3,87 ppm, c'est-à-dire $\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}-\text{O}\underline{\text{H}}$.

Ces différentes analyses vont dans le sens de la co-existence en solution des deux isomères E/Z en proportions 52 :48 à 25°C.

(b) Caractérisation analytique de l'amine primaire cible

Pour le projet II, l'étalon synthétique fourni par la société HOLIS Technologies est un sel de l'amine primaire finale, la (3*S*)-1,5-benzoxathiépin-3-amine. Les lots étalons fournis, ont été caractérisés et donnent ainsi une base analytique pour comparaison avec l'imine hydrogénée benzylée.

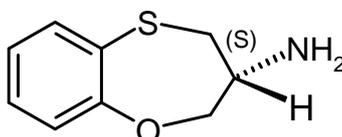


Figure I-56 : Structure de la molécule cible, (S)-3-amino-1,5-benzoxathiépine.

Les analyses préliminaires menées en RMN ^1H ont montré une stricte correspondance des déplacements chimiques entre les échantillons des deux lots. Ceci est cohérent avec le fait que nous sommes en présence d'énantiomères. Une étude fine en RMN ^1H , ^{13}C et HMQC ^{15}N - ^1H a été menée sur un seul des deux étalons.

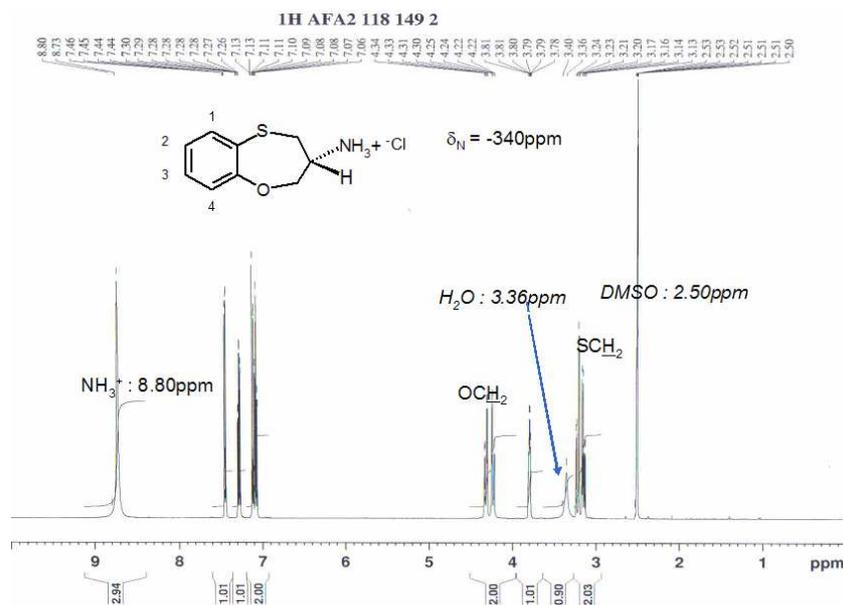


Figure I-57 : Spectre RMN ^1H réalisé dans le $\text{DMSO-}d_6$ sur un 500 MHz.

Sur le spectre RMN ^1H (Figure I-57), les protons du CH_2 en alpha de l'oxygène et du soufre apparaissent comme attendus sous la forme de deux systèmes ABX à des déplacements chimiques très différents : autour de 4,3 ppm pour les CH_2 en alpha de l'oxygène et autour de 3,2 ppm pour les CH_2 en alpha du soufre. Ceci est cohérent avec deux protons géminés non équivalents couplant avec le proton porté par le carbone asymétrique : on a donc bien deux couples de deux doublets de doublets avec un fort effet de toit. Le proton porté par le carbone asymétrique apparaît, lui, sous la forme d'un multiplet (formellement un doublet de doublet de doublet) à 3,8 ppm. Le signal large, très déblindé à 8,8 ppm intégrant pour trois protons, est caractéristique d'un groupement NH_3^+ et confirme que nous sommes bien en présence d'un sel. L'attribution des carbones des groupements CH_2 est faite en s'appuyant sur l'analyse *hsqc* permettant d'identifier les couplages $^1\text{J}_{\text{C-H}}$. La corrélation entre le carbone à 33,3 ppm et les protons à 3,1 ppm, permet d'attribuer ce carbone au CH_2 en alpha du soufre. De même le carbone à 72,3 ppm est attribué aux protons du multiplet à 3,8 ppm, c'est-à-dire en alpha de l'oxygène. Au carbone asymétrique est attribué le déplacement chimique à 51,0 ppm, grâce au couple intense avec le proton apparaissant sous forme multiplet à 3,8 ppm en RMN ^1H .

Les deux échantillons étalons sont analysés en solution dans le méthanol et apparaissent tous en CPG sous la forme de deux pics larges mal résolus à 11,05 min et 11,39 min (**Méthode 4**). Cette faible différence s'explique par le fait que ce sont deux sels énantiomères.

Le pouvoir rotatoire des échantillons est également mesuré et comparé aux mesures effectuées en HPLC chirale.

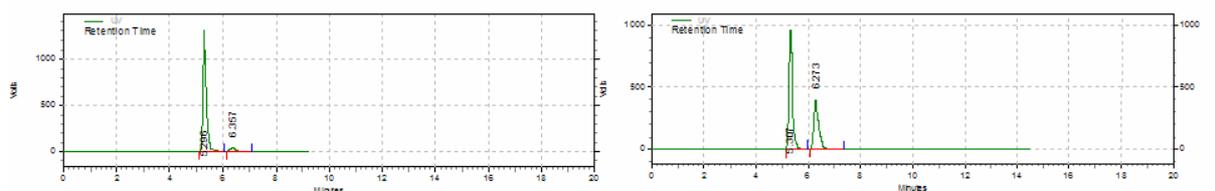


Figure I-58 : Spectre HPLC des échantillons étalons : a) échantillon « chiral (S) » et b) échantillon « racémique ».

La convergence des analyses nous permet, dans un premier temps d'attribuer, à chacun des sels, le signe de son pouvoir rotatoire : au vu des mesures (

Tableau I-14) l'énantiomère S est le (+).

Tableau I-14 : Correspondance entre les mesures du pouvoir rotatoire et les excès énantiomériques déterminés par HPLC chirale.

Echantillon	HPLC Chirale	Pouvoir Rotatoire
Echantillon « racémique »	62,3% en S et 37,7% en R => ee = 25 %	$\alpha_{D,20^{\circ}C} = + 12,6,$ MeOH, c = 1,14
Echantillon « amine S »	95,6% en S et 4,4% en R => ee = 91%	$\alpha_{D,20^{\circ}C} = + 44,0,$ MeOH, c = 1,06

(3) Oxime et amine primaire du Projet III

(a) Synthèse et caractérisation de l'oxime de l'indanone

L'oxime de la 1-indanone, poudre blanche, tout d'abord synthétique puis commerciale est analysée par spectrométrie de masse en impact électronique et montre un pic parent à $m/z = 147,1$.

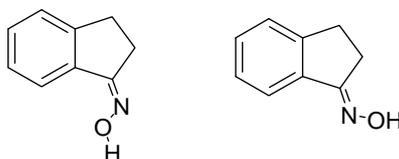


Figure I-59 : Structure des isomères (Z) et (E) de l'oxime de la 1-indanone.

Les chromatogrammes des analyses en CPG montrent un seul pic, à un temps de rétention intermédiaire aux temps de rétention déjà observés pour les amines et les imines ou énamines. L'étude des spectres 1H , ^{13}C et ^{15}N et 2D associés à cette oxime, réalisée dans $CDCl_3$ à $25^{\circ}C$, ne montre la présence que d'une seule famille de signaux. Lors de la synthèse, on peut s'attendre à avoir deux produits isomères dont l'un sera majoritaire. Puisqu'on n'observe qu'un seul pic, un seul des deux isomères est vraisemblablement présent en solution.

Puisque les analyses vont dans le sens de la présence d'un seul isomère en solution à 25°C, nous cherchons à déterminer à la fois l'isomérisie de l'oxime et son comportement à différentes températures.

Dans le cas présent, l'analyse en ROESY de l'oxime en solution dans le chloroforme ou le dichlorométhane deutéré, ne permet pas de conclure à l'isomérisie *E* ou *Z*. La structure RX (Figure I-60) obtenue sur l'oxime met en évidence que l'oxime est une molécule plane de configuration *E*. La longueur de la liaison est cohérente avec une liaison double C=N : 1,2789 Å ($\pm 0,0014$ Å) et celle de la liaison C1-C6 de 1,5035 Å ($\pm 0,0014$ Å) correspond à une pure liaison simple C-C.

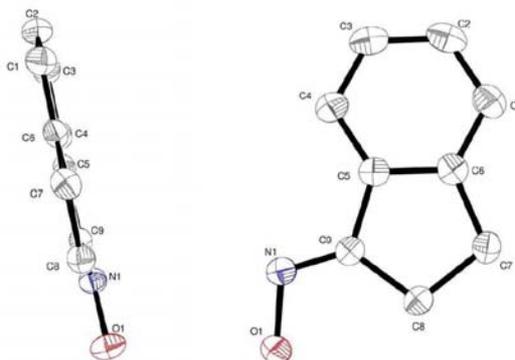


Figure I-60 : Diagramme ORTEP de l'oxime de la 1-indanone des ellipsoïdes de 50% (a) vue de côté (b) vue de face. Liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés : C9-N1 : 1,2815(15), C1- C6 : 1,3943(17) , C1-C2 : 1,3863(19), N1-O1 : 1,4079(12), O1-H1 : 0,8400, C9-N1-O(1) : 110,36(9), C5-C9-C8 : 109,38(10).

Une analyse en variation de température en RMN ^1H dans le méthanol- d_4 montre que l'augmentation de température de 25°C à 60°C sur un intervalle de 4 h ne conduit à aucune dégradation ou isomérisie.

(b) Synthèse et caractérisation des étalons du 1-aminoindane

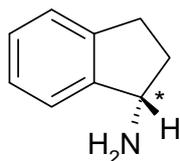


Figure I-61 : Structure du (S)-1-aminoindane.

Afin d'obtenir, dans un premier temps, le mélange racémique des énantiomères de l'amine chirale, la réduction de l'oxime par le tétraborohydruure de sodium est explorée en reprenant plusieurs protocoles opératoires décrits dans la littérature⁷¹.

⁷¹ Brevet *Improved Process for the synthesis of enantiomeric indanylamine derivative*, L. T. Boulton, I. C. Lennon, E. Bahar, WO 2006/120577 A1, **2006**, Teva PHARMA.

Tableau I-15 : Essais de réduction de l'oxime de la 1-indanone.

Entrée	Eq. NaBH ₄	Solvant	T	Durée	Traitement
1	1	THF/eau = 10/1	0-10°C	3h	NH ₄ Cl _{aq} + AcOEt
2	5	MeOH	Ta	42h	NH ₄ Cl _{aq} + H ₂ O + AcOEt
3	5	MeOH	Ta	2- 5 jours	Lavage par solution Na ₂ CO ₃ saturée puis extraction AcOEt

Conditions opératoires : Substrat oxime de la 1-indanone ; m= 0,500 g.

Pour l'ensemble de ces essais, aucune réduction n'a été couronnée de succès. En l'absence de résultats probants et pour avancer rapidement, le produit commercial est utilisé comme étalon pour les analyses en RMN, en CPG et en HPLC chirale.

L'amine est identifiée en CPG pour un temps de rétention de 9,0 min (**Méthode 7**). Les spectres ¹H et COSY mettent en évidence la présence du carbone asymétrique par le dédoublement des protons géminés des groupes CH₂ en bêta et en gamma du groupement NH₂.

III. Caractérisation par RMN ^{15}N : mise en œuvre de la spectroscopie RMN dans la détermination de la structure des intermédiaires azotés insaturés et saturés^{72,73}

III.1. Eléments techniques de mise en œuvre

III.1.1 Présentation générale des caractéristiques des noyaux ^{14}N et ^{15}N

L'azote est un atome présent dans de nombreux systèmes tant biologiques naturels que d'intérêts biologique et biochimique synthétiques. Pour cette raison, la résonance magnétique nucléaire de l'azote 15 (RMN ^{15}N) est une technique déterminante dans l'étude des systèmes biologiques⁷⁴ naturels tels que les protéines, les acides nucléiques et les bases nucléotides. Elle a fait l'objet de quelques mises au point⁷⁵ dans les années 80. Cependant, de par les caractéristiques intrinsèques du noyau azote (évoquées ci-dessous), l'étude RMN ^{15}N des molécules biologiques s'est révélée délicate jusqu'à ce que de récentes améliorations techniques soient apportées.

L'azote possède deux isotopes magnétiquement actifs, ^{14}N et ^{15}N . L'isotope ^{14}N est le plus abondant et représente 99,63% de l'azote naturel. Or, il possède un spin de 1 et donc un moment quadripolaire non nul ce qui conduit, du fait de la relaxation quadripolaire, à des signaux très larges de 10 à 100 Hz. Malgré sa faible abondance (0,37%) et une sensibilité faible, l'isotope ^{15}N a des caractéristiques magnétiques plus favorables pour les mesures en RMN dans la mesure où il possède un spin de $\frac{1}{2}$ et donne des signaux relativement fins (cf. Tableau I-16). C'est pour quoi, nous avons choisi de travailler avec l'isotope ^{15}N .

Tableau I-16 : Données de résonance magnétique pour les noyaux ^{14}N , ^{15}N , ^1H , ^{13}C .

Noyau	Spin	Abondance naturelle (%)	$\gamma \cdot 10^7$ rad T ⁻¹ s ⁻¹	Sensibilité relative par rapport à ^1H	Moment quadripolaire Q (cm ⁻¹)	ν (MHz) pour un champ de 7,0463 T
^1H	$\frac{1}{2}$	99,98	26,752	-	-	300,000
^{13}C	$\frac{1}{2}$	01,10	6,726	10^{-2}	-	75,432
^{14}N	1	99,63	1,933	10^{-3}	$1,55 \times 10^{-26}$	21,671
^{15}N	$\frac{1}{2}$	00,37	-2,711	10^{-3}	-	30,398

⁷² R. Marek, A. Lycka, E. Kolehmainen, E. Sievanen, J. Tousek, *Cur. Org. Chem.*, **2007**, *11*, 1154-1205.

⁷³ R. M. Silverstein, G. C. Bassler, T. C. Morill, E. Larue, Spectrométrie RMN d'autres noyaux importants de spin $\frac{1}{2}$ dans *Identification spectrométrique de composés organiques*, Chapitre 6, pp 316-333, De Boeck, Cinquième édition.

⁷⁴ K. Kanamori, J. D. Roberts, *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 35-41.

⁷⁵ J. Mason, *Chem. Rev.*, **1981**, *81*(3), 205-227.

III.1.2 Facteurs expérimentaux du noyau ^{15}N :

L'intensité du signal pour n noyaux est liée au rapport gyromagnétique (γ) et au champ magnétique (T) selon :

$$I \propto n_{^{15}\text{N}} B_0^2 \gamma^3 / T \quad (1)$$

Cette relation (1) montre qu'un faible rapport gyromagnétique, comme c'est le cas pour l'isotope ^{15}N , est défavorable. Dans le cas d'une mesure directe sur l'azote, il faut donc un temps d'acquisition très long. On voit également l'intérêt de pouvoir utiliser les spectromètres modernes à haut champ B_0 , par exemple $B_0 = 11,7 \text{ T}$ qui correspondent à une fréquence ν_{H} de 500 MHz et ν_{N} de 50 MHz. D'autres limitations affectent la faisabilité des expériences RMN ^{15}N . Le noyau ^{15}N tend à se relaxer très lentement. On trouve ainsi des valeurs de T_1^{75} très différentes : 13s pour l'aniline liquide (PhNH_2), 85s pour la pyridine en présence d'un agent relaxant tel que l'acétylacétonate de chrome(III)⁷⁶ et jusqu'à 500s pour le benzonitrile, PhCN , à température ambiante.

D'autre part, l'Effet Overhauser (NOE) du noyau ^{15}N amène une difficulté supplémentaire. Le gain maximum du rapport signal sur bruit par application du découplage proton, c'est-à-dire le gain NOE maximum, est donné par la relation :

$$G_{\text{max}} = 1 + \gamma_{\text{H}} / 2\gamma_{\text{N}} \quad (2)$$

Il conduit, avec un rapport gyromagnétique pour le proton de $\gamma_{\text{H}} = 26\,753 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ et un rapport gyromagnétique négatif pour l'azote de $\gamma_{\text{N}} = -2\,712 \cdot 10^7 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$ à un gain maximal pour le noyau ^{15}N de -3,93.

Dans le cas où la relaxation dipolaire spin-réseau ^{15}N - ^1H prédomine, le signal est inversé (négatif) et son intensité est presque quatre fois supérieure à ce qu'elle serait en l'absence d'une irradiation proton.

Compte tenu de ces paramètres défavorables qui ont pour effet de conduire à des temps d'acquisitions très longs pour des mesures directes, et grâce à l'amélioration de l'instrumentation, des expériences à deux dimensions ont été développées qui permettent de contourner le problème. Aussi préfère-t-on actuellement travailler en détection inverse. On détecte en proton pour observer les corrélations H-N (soit les couplages scalaires HMCQ, soit les couplages dans l'espace : NOESY, HOESY) grâce à un transfert de polarisation nucléaire du proton vers le ^{15}N .

Les expériences à détection inverse (de type HSQC, HMBC ou HMQC) donnent un accroissement de sensibilité quantifié par $(\gamma_{\text{H}}/\gamma_{^{15}\text{N}})^{5/2}$ ce qui représente pour une expérience HSQC ^1H - ^{15}N une sensibilité 310 fois plus grande que par détection directe. En outre, afin d'accroître la sensibilité de l'expérience, on peut enrichir l'échantillon en ^{15}N . Dans le domaine de la biochimie, il est ainsi possible d'obtenir des spectres de protéines où la sensibilité de l'expérience est augmentée d'un facteur 84000 (Figure I-62) :

⁷⁶ L'acétylacétonate de chrome (III), $\text{Cr}(\text{acac})_3$, est une substance paramagnétique ajoutée en quantité catalytique dont les électrons non appariés stimulent efficacement le transfert de spin.

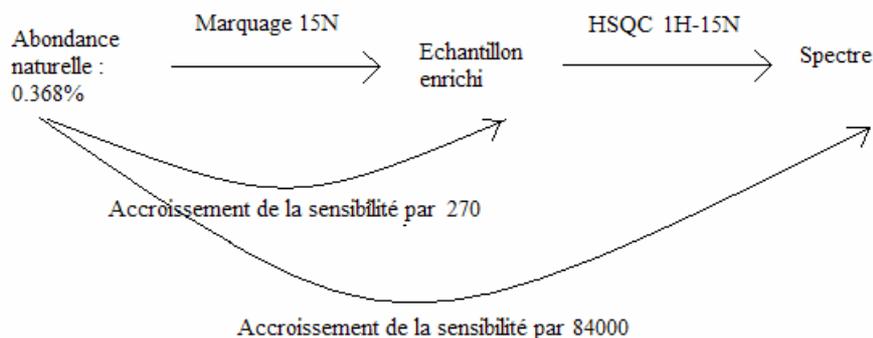


Figure I-62 : Accroissement de la sensibilité dans le cas de l'acquisition de spectres de protéines.

Pour cette raison, les molécules azotées rencontrées au cours du travail de thèse sont caractérisées grâce à des expériences HMBC ou HMQC ^1H - ^{15}N , réalisées sur les spectromètres 400 MHz et 500 MHz sans enrichissement.

III.1.3 Déplacements chimiques de l'azote

(1) Gamme des déplacements chimiques

Plusieurs substances peuvent être utilisées comme références pour les déplacements chimiques de l'azote ^{15}N : l'ammoniac (NH_3) liquide : 0,0 ppm, le chlorure d'ammonium (NH_4Cl) : 40,7 ppm, l'urée 1M dans le DMSO : 77,0 ppm, le diméthylformamide : 104,9 ppm, l'acide nitrique (HNO_3) 1M dans H_2O : 377,3 ppm ou le nitrométhane CH_3NO_2 liquide : 381,7 ppm.

La gamme des déplacements chimiques en RMN de l'azote s'étend sur 1000 pm pour les composés organiques (contre 400 ppm pour la RMN du ^{13}C) et jusqu'à 1200 ppm lorsqu'on inclut les complexes.

L'atome d'azote possède une paire électronique libre qui peut être directement affectée par une N-alkylation, une N-oxydation, une protonation et une complexation, ce qui se traduit par une modification importante du déplacement chimique.

Pour les hauts champs, on peut citer la méthylamine, CH_3NH_2 , avec un déplacement chimique de $\delta_{\text{N}} = 4,4$ ppm avec pour référence l'ammoniac, et pour les bas champs, le nitrobenzène à 913,7 ppm. La Figure I-63 ci-dessous rassemble l'ensemble des déplacements chimiques ^{15}N de différents composés.

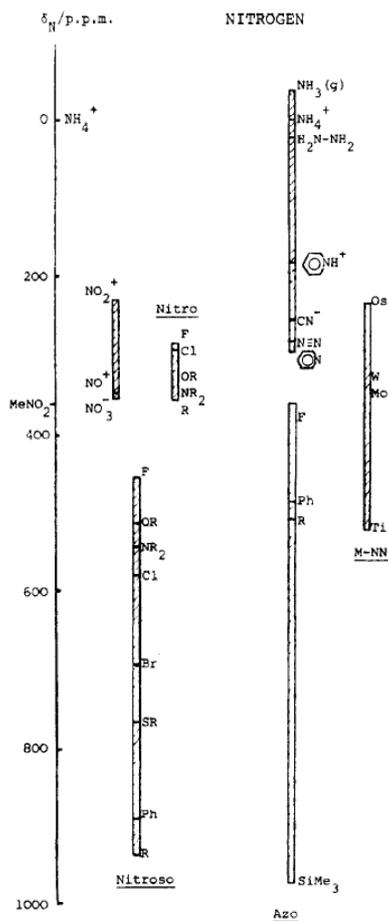


Figure I-63 : Gammes caractéristiques des déplacements chimiques dans différents types de composés azotés. Extrait de la référence 75.

(2) Effet du solvant

L'effet du solvant est très important pour l'azote, en particulier lorsqu'il s'agit de solvants basiques. Quand on utilise des solvants qui permettent les liaisons hydrogène avec l'azote, on observe un déplacement vers les champs faibles de quelques ppm et des déplacements de l'azote vers les champs forts lorsque le solvant établit des liaisons hydrogène avec le proton lié à l'azote.

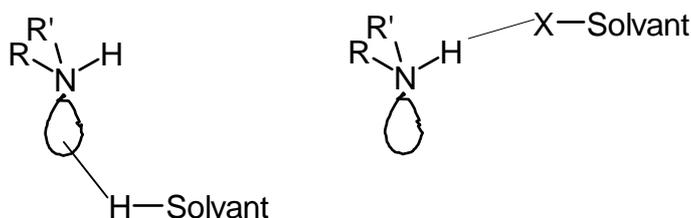


Figure I-64: Liaisons hydrogènes possibles entre les substrats azotés et le solvant.

(3) Cas des imines et des énamines : configuration de la double liaison**(a) Cas des imines et oximes (C=N)**

La configuration de la double liaison C=N est régie par les règles de priorité des groupements, par rapport à la double liaison établies par Cahn, Ingold et Prélog. Dans ce cadre, une paire libre a un nombre atomique nul, d'où la configuration *Z* (substitution en position *cis*) et *E* (substitution en position *trans*), autour de la double liaison C=N.

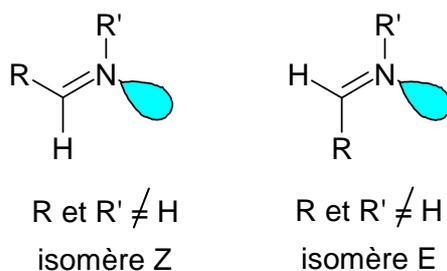


Figure I-65 : Configurations *Z* et *E* des isomères des imines.

La configuration de l'imine peut être élucidée en s'appuyant sur la spectroscopie RMN de ^{15}N . En effet, Ghosez *et al.*⁷⁷ ont montré que la constante de couplage ^2J entre les atomes d'azote et d'hydrogène est intimement liée à la configuration de l'imine.

Le couplage ^2J montre une valeur fortement négative (-10 à -15 Hz) quand la paire libre de l'azote est en *cis* de l'atome d'hydrogène géminal. Une valeur légèrement positive de 2 à 5 Hz est observée lorsque la paire libre est en *trans* de l'atome d'hydrogène.

(b) Cas des énamines (C=C-N)

La configuration de la double liaison C=C du motif énamine peut également être déduite par l'étude des constantes de couplage ^3J vicinales.

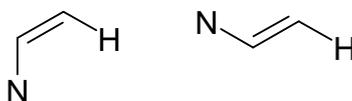


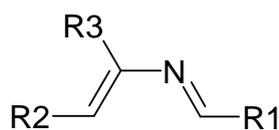
Figure I-66 : Configuration de la double liaison C=C des énamines

Lorsque l'atome d'azote est en *cis* de l'atome d'hydrogène, on observe une constante de couplage ^3J inférieure à 3 Hz. Lorsqu'ils sont en *trans*, la constante de couplage ^3J est comprise entre 3,5 et 7 Hz.

La configuration de la double liaison va dépendre de la nature des deux autres substituants, sachant que l'ordre de priorité des atomes est donné par $\text{H} < \text{C} < \text{N} < \text{O}$.

La combinaison de ces éléments peut être utilisée dans la détermination de la stéréochimie des 2-azadiènes.

⁷⁷ L. Ghosez, I. George-Koch, L. Patiny, M. Houtekie, P. Bovy, P. Nshimyumukiza, T. Phan, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9207.



2-azadiène

Figure I-67 : Structure générale des 2-azadiènes.**(c) Constantes de couplage $^1J(^{15}\text{N}-^1\text{H})$**

Les valeurs absolues de la constante de couplage à travers une liaison N-H s'étendent sur une gamme de 50 à 140 Hz avec des valeurs courantes comprises entre 90 et 100 Hz. Dans les expériences à deux dimensions de type HMQC $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ pour lesquelles on souhaite déterminer la paire $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ directement liée, la valeur de la constante de couplage peut être réglée sur 95 Hz. La valeur exacte de la constante $^1J(^{15}\text{N}, ^1\text{H})$ peut être déterminée par la multiplicité des pics correspondants sur le spectre 2D, sous réserve que l'HMQC ne soit pas découplée proton.

III.2. Construction de l'échelle des déplacements chimiques

Le but de cette étude est de compléter et de réactualiser la banque de données existante et d'en retirer un outil d'analyse complémentaire, comme support à l'élucidation de structures.

L'ensemble des analyses RMN est réalisé au Laboratoire de Chimie de Coordination. Les mesures en HMBC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$ sont réalisées sur un spectromètre Brüker 300 MHz ($\nu_{\text{N}} = 30,4242396$ MHz) ou 400 MHz ($\nu_{\text{N}} = 40,5602460$ MHz) à 25°C ou 500 MHz ($\nu_{\text{N}} = 50,7172860$ MHz) à 28°C. Pour chacun des appareils, la référence utilisée est le nitrométhane (CH_3NO_2). Comme mentionné précédemment, pour le 400 MHz, le zéro de l'échelle ^{15}N est pris à une référence de $\Xi = 10,136767$, ce qui correspond à un échantillon de CH_3NO_2 pur dans le chloroforme deutéré ($\varphi < 10\%$)⁷⁸. Une solution d'urée (NH_2CONH_2) enrichie à 100% en ^{15}N est analysée dans le DMSO- d_6 à 25°C en DEPT ^{15}N à un triplet à $\delta_{\text{N}} = -304$ ppm.

III.2.1 Caractérisation d'amines et d'énamines**(1) Caractérisation d'amines commerciales simples**

Des mesures préalables sont réalisées, mettant en jeu des amines primaires commerciales (la benzylamine et l' α -méthylbenzylamine), secondaires (la pyrrolidine et la diisopropylamine) et tertiaires (la *N*-méthylpipéridine).

⁷⁸ R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73(11) 1795-1818.

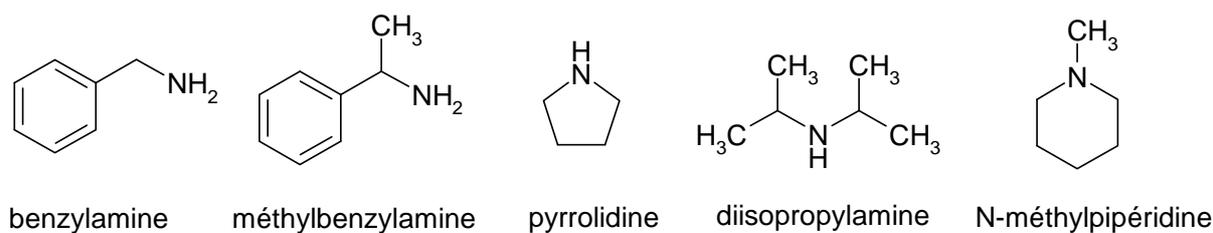


Figure I-68 : Structure des amines commerciales étudiées.

La benzylamine, amine benzylique primaire, constitue un cas d'étude intéressant afin de déterminer les paramètres d'acquisition optimale. L'analyse est réalisée en tube de 5 mm dans le chloroforme deutérié concentré à 0,022 mol/l.

L'analyse HMQC ^{15}N - ^1H est paramétrée avec une fenêtre d'acquisition en ^{15}N de 100 à -500 ppm. Dans un premier temps, on étudie les couplages à courte distance, $^1\text{J}(^{15}\text{N}-^1\text{H})$ avec une constante de couplage de 95 Hz, prise pour valeur moyenne des constantes de couplage, et un nombre d'accumulations de 24, soit un temps d'acquisition de 4 heures environ. Aucune tache de corrélation n'est détectée. Deux hypothèses peuvent être formulées : soit l'intervalle de constante de couplage, induit par le choix d'une constante à 95 Hz, n'inclut pas la constante réelle, soit, et c'est le plus probable, les protons portés par l'azote qui sont des protons labiles, sont en échange, et avec une température d'expérience de 25°C, celui-ci est trop rapide pour que la corrélation puisse être accumulée.

Afin de s'affranchir de ces problèmes d'échange, on paramètre l'appareil pour étudier les couplages longue distance en ^2J . Pour ce faire, deux manipulations sont réalisées (Entrée 1, Tableau I-17) à 3 et 5 Hz. Ainsi, la variation de 2 Hz est significative car certains couplages peuvent ne pas apparaître pour l'une ou l'autre des constantes. Les bornes de la fenêtre d'acquisition sont modifiées, d'une expérience à l'autre, afin de vérifier que les corrélations ne correspondent pas à des repliements. Le nombre de scans (32 acquisitions) permet, en 4h30 d'accumulation, d'avoir un spectre satisfaisant.

Une corrélation entre les CH_2 en alpha du NH_2 et l'azote ^{15}N se retrouve de manière identique sur les deux expériences HMQC ^{15}N - ^1H , pour un déplacement en ^{15}N de -354,4 ppm. La corrélation est à peine plus intense lorsqu'on passe d'une constante de 3 Hz à une constante de 5 Hz.

Cette expérience préliminaire nous montre qu'il est *a priori* plus facile d'extraire les valeurs des déplacements chimiques de l'azote *via* des couplages à longue distance.

On procède de même avec d'autres amines commerciales mises en œuvre lors des essais de condensation, résultats regroupés dans le Tableau I-17.

Tableau I-17 : Détermination des déplacements chimiques d'amines commerciales simples (cf. Figure I-68).

Entrée	Amine	Fenêtre d'acquisition F1 en ppm	CNST2 (Hz)	NS	δ_{N} (ppm) extrait

1	benzylamine	-500 à +100	3	32	-354,4
		-450 à +50	5	32	
2	α -méthylbenzylamine	400 à -450	5	32	-336,6
3	<i>N</i> -méthylpipéridine	-500 à +100	3	36	-339,6
		-450 à +50	5	48	
4	pyrrolidine	-500 à +100	3	36	-341,7
		-450 à +50	5		
5	diisopropylamine	-500 à +100	3	56	-303,5
		-450 à +50	5	36	

Conditions opératoires : 400 MHz, solvant : CDCl₃, T = 25°C, [F1] = Fenêtre d'acquisition en ppm, CNST2 : constante de couplage imposée en Hz, NS = nombre de scans.

Pour l' α -méthylbenzylamine (Entrée 1, Tableau I-17) on observe une corrélation entre l'azote à -336,3 ppm et le doublet correspondant aux protons du CH₃ à 1,46 ppm. Les amines cycliques secondaire, pyrrolidine (Entrée 3) et tertiaire *N*-méthylpipéridine (Entrée 2) ont des déplacements chimiques proches, de respectivement -341,7 et -339,6 ppm. Pour la pyrrolidine, les corrélations se font à la fois en ²J avec les protons en alpha de l'azote à 2,55 ppm mais aussi en ³J avec les quatre protons en bêta à 1,38 ppm. Dans le cas de la *N*-méthylpipéridine, il y a corrélation entre l'azote et les protons du méthyle porté par l'azote à 1,98 ppm et le quintuplet correspondant aux quatre protons en alpha de l'azote à 1,34 ppm. La diisopropylamine, amine primaire secondaire aliphatique, présente un déplacement chimique en azote très différent de ceux précédemment observés. L'azote à -303,5 ppm corréle en ²J avec les deux protons CH(CH₃) et en ³J avec les protons des quatre méthyles.

(2) Caractérisation d'amines

Nous nous sommes intéressés aux amines benzylées issues de la réduction des imines ou énamines correspondantes, ainsi qu'aux amines primaires cibles soit sous leur forme chlorhydrate chiral, soit sous leur forme libre.

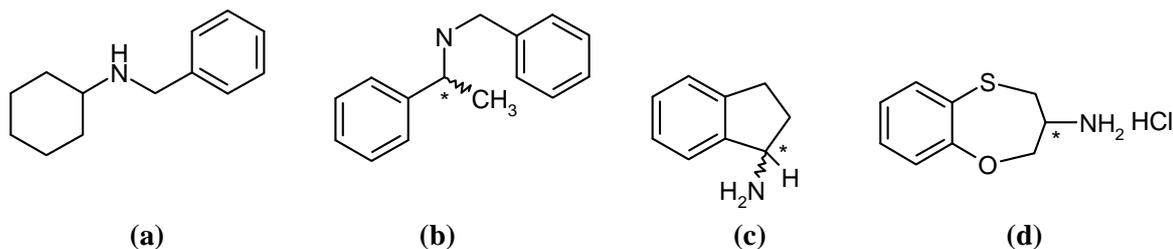


Figure I-69 : Structure des amines cibles étudiées en RMN ¹⁵N.

L'ensemble des mesures réalisées est décrit dans le tableau ci-dessous.

Tableau I-18 : Détermination des déplacements chimiques des amines cibles (cf. Figure I-69).

Entrée	Amine	solvant	[F1] en ppm	CNST (Hz)	NS	δ_N (ppm) extrait
1	(a)	CDCl ₃ (‡)	-350 à -50	2	160	-321,8
2	(b)	CDCl ₃ (†)	-500 à 100 -450 à 50	3 5	32 32	-322,1
3	(c)	CDCl ₃ (†)	-370 à -270	3	24	-342,3
4	(d)	DMSO- <i>d</i> ₆ (‡)	-370 à -270	2	32	-337,9

Conditions opératoires : (†) 400 MHz, 25°C, (‡) 500 MHz, 28°C, [F1] = Fenêtre d'acquisition, CNST : constante de couplage imposée, NS = nombre de scans.

L'amine secondaire issue de l'hydrogénation de l'imine de la cyclohexanone et de la benzylamine ((a), Figure I-69), est caractérisé en HMQC ¹⁵N-¹H par deux corrélations entre l'azote à -321,80 ppm (Entrée 1, Tableau I-18) et d'une part les protons du CH₂-N à 3,67 ppm et d'autre part le proton du CH porté par le carbone en alpha de l'azote à 1,10 ppm. Dans le cas de l'amine chirale obtenue après réduction de l'imine de l'acétophénone et la benzylamine ((b), Figure I-69) on observe une corrélation entre un azote à -322,1 ppm (Entrée 2) et les protons du groupement méthyle (doublet à 1,41 ppm) en bêta ; dans les conditions de l'analyse, c'est-à-dire avec une constante de 3 ou 5 Hz, on n'observe pas de couplage entre l'azote et les protons en alpha.

Pour le chlorhydrate du (*R*)-1-aminoindane ((c), Figure I-69)), on observe en HMQC ¹⁵N-¹H des taches de corrélation entre l'azote à -342,3 ppm (Entrée 3) et les signaux à 4,39 ppm, à 2,53 ppm, à 1,71 ppm et à 1,69 ppm correspondant respectivement aux protons des *CH, CHH-CH₂, CHH-CH₂ et NH.

Le chlorhydrate de l'amine primaire du projet II, la 3-(*R*)-amino-1,5-benzoxathiépine, ((d), Figure I-69) a été caractérisé en RMN, sur un 500 MHz, dans le DMSO-*d*₆. En HMQC ¹⁵N-¹H, on observe des corrélations entre l'azote à -337,90 ppm et les signaux à 4,45 ppm, à 3,4 et à 3,2 ppm correspondant respectivement aux protons des motifs CH, CH₂-O et CH₂-S.

(3) Caractérisation d'énamines

Plusieurs déplacements chimiques ont été caractérisés sur des énamines cycliques *N*-substituées.

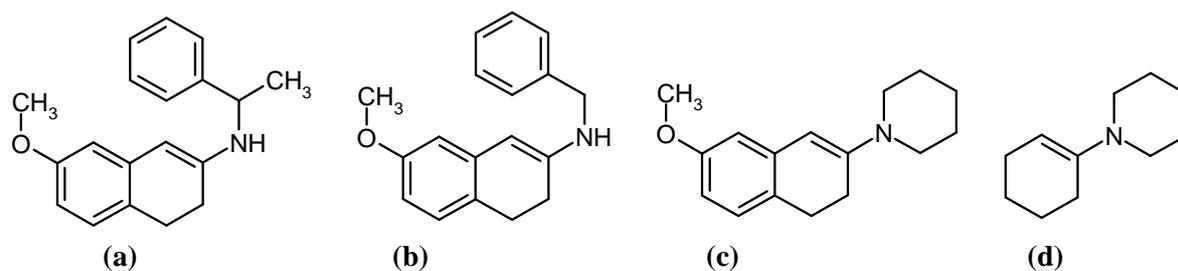
Figure I-70 : Structure des énamines caractérisée en RMN ^{15}N .

Tableau I-19 : Détermination des déplacements chimiques des énamines synthétisées (cf. Figure I-70).

Entrée	Enamine	Solvant	Fenêtre d'acquisition [F1] en ppm	CNST (Hz)	NS	δ_{N} (ppm) extrait
1	(a)	CDCl_3 (•)	-450 à 500	2	32	-289,4
			-350 à 0	5	32	
			-450 à 500	88	32	
2	(b)	CDCl_3 (†)	-500 à 100	3	32	-299,4
			-450 à 50	5	32	
3	(c)	CDCl_3 (†)	-500 à 100	3	32	-299
4	(d)	CDCl_3 (†)	-500 à 100	3	24	-304
			-450 à 50	5	24	

Conditions opératoires : (•) 300 MHz, 25°C ; (†) 400 MHz, 25°C ; [F1] = Fenêtre d'acquisition CNST : constante de couplage imposée en Hz, NS = nombre de scans.

Pour caractériser l'énamine résultant de la condensation de la 7-méthoxy-2-tétralone avec la (*R*)-méthylbenzylamine ((a), Figure I-70), trois expériences en HMQC ^{15}N - ^1H ont été réalisées à trois constantes de couplage différentes pour observer d'une part des couplages à longue portée avec une constante de 2 et 5 Hz et les couplages en ^1J avec une constante de 88 Hz. Avec une constante égale à 2 Hz, on observe trois corrélations : une première corrélation très peu intense avec le proton éthylénique à 5,08 ppm (^3J) et une seconde beaucoup plus intense avec le doublet des protons du CH_3 à 1,54 ppm (^3J). Avec une constante de 5 Hz, on observe les mêmes couplages mais plus intenses ainsi qu'une corrélation entre l'azote et les proton du CH_2 en bêta de l'azote (^3J). Dans le cas de cette énamine on parvient à observer une corrélation pour une constante de 88 Hz avec un proton apparaissant sous la forme d'un singulet très large vers 3,7 ppm. Chacune de ces corrélations correspond à un azote de déplacement chimique -289,4 ppm.

L'analogue non chiral de cette énamine ((b), Figure I-70) est également étudié. Dans le cas de la *N*-benzylamine-7-méthoxy-2-tétralone on ne s'intéresse qu'aux corrélations à longue distance en choisissant

pour constante des deux expériences HMQC ^{15}N - ^1H , 3 et 5 Hz. On observe alors, avec une intensité un peu plus importante pour une constante de 5Hz, une corrélation entre un atome d'azote à -299,4 ppm et comme précédemment le singulet du proton éthylénique ($^3J_{\text{N-H}}$) à 5,35 ppm et les protons du CH_2 en beta de l'azote ($^3J_{\text{N-H}}$) qui apparaissent sous la forme d'un triplet à 2,37 ppm.

On s'intéresse à présent aux énamines *N,N*-substituées. Pour ce faire, on synthétise l'énamine de la 7-méthoxy-2-tétralone et de la pipéridine ((c), **Figure I-70**). La carte HMQC ^{15}N - ^1H montre des corrélations en 3J entre l'azote à environ -299 ppm et d'une part le proton éthylénique à 5,48 ppm et d'autre part le triplet correspondant au $-\text{CH}_2$ en position 3 sur le motif tétralène à 2,36 ppm mais aussi avec le multiplet à 1,59 ppm qui correspond au CH_2 en bêta du fragment pipéridine.

Dans le cas de la 1-cyclohex-1-ényl-pipéridine ((d), **Figure I-70**), l'étude des corrélations en HMQC ^{15}N - ^1H montre pour les deux constantes de couplages (3 et 5 Hz) des corrélations 3J entre l'azote à -304 ppm et d'une part les protons méthyléniques en β sur le fragment cyclohexène et d'autre part avec le proton éthylénique.

III.2.2 Etude des imines et des oximes

(1) Caractérisation d'imines

Lors de la condensation d'une amine primaire et d'une cétone, on forme classiquement une imine. Or, comme nous l'avons vu, l'équilibre entre imine et énamine est possible.

Dans les exemples qui suivent, la RMN du proton, tout comme celle du carbone, montre qu'en solution, c'est la forme imine qui se forme majoritairement. Nous allons pouvoir compléter la caractérisation en identifiant la valeur du déplacement chimique de l'azote.

On s'intéresse au produit résultant de la condensation de la cyclohexanone, de l'acétophénone et du lillial avec la benzylamine.

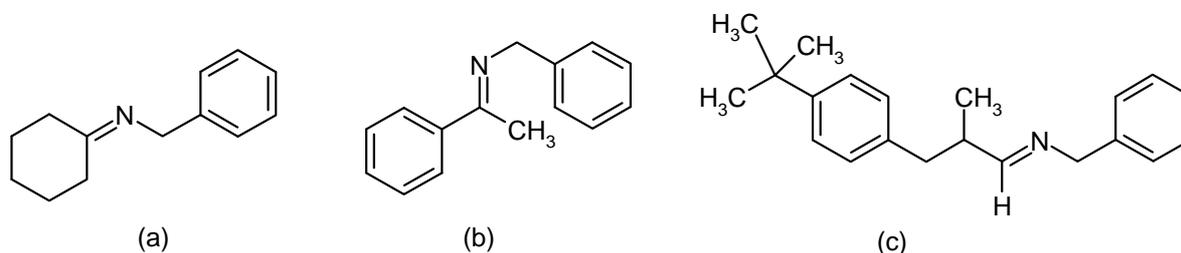


Figure I-71 : Imines obtenues par condensation de la benzylamine avec (a) la cyclohexanone, (b) l'acétophénone, (c) le lillial.

Pour déterminer le déplacement chimique de l'azote de l'imine formée au cours de la condensation, on procède comme précédemment.

Tableau I-20 : Détermination des déplacements chimiques imines synthétiques (cf. Figure I-71).

Entrée	Imine	Solvant	[F1] en ppm	CNST (Hz)	NS	δ_N (ppm) extrait
1	(a)	CDCl ₃ (‡)	100 à -300	2	160	-78,3
2	(b)	CDCl ₃ (†)	-500 à 100	3	32	-58,5
			-450 à 50	5	32	
3	(c)	CDCl ₃ (†)	-500 à 100	3	16	-59,5
			-450 à 50	5	16	

Conditions opératoires : (†) 400 MHz, 25°C, (‡) 500 MHz, 28°C, [F1] = Fenêtre d'acquisition, CNST : constante de couplage imposée, NS = nombre de scans.

Avec l'imine de la cyclohexanone et de la benzylamine ((a), **Figure I-71**), on observe des corrélations entre les protons du CH₂ en alpha de l'azote et les protons du CH₂ du cycle à six pour un déplacement chimique de l'azote à -78,26 ppm (Entrée 1, Tableau I-20).

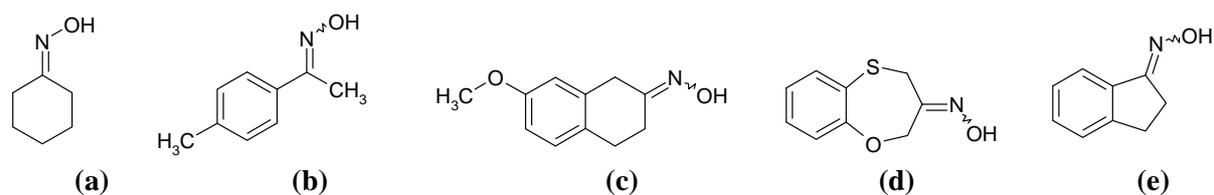
A la fin de la réaction de condensation entre l'acétophénone et la benzylamine ((b), **Figure I-71**), l'étude RMN menée sur le milieu, montre la formation majoritaire de l'imine caractérisée par deux singulets à 4,79 ppm pour le CH₂ en alpha de l'azote et 2,38 ppm pour le CH₃ de la liaison éthylénique. Lors de l'acquisition HMQC ¹⁵N-¹H, on trouve deux taches de corrélation entre un azote à -58,5 ppm (Entrée 2), les protons aromatiques à 7,94 ppm, les protons du CH₂-N à 4,75 ppm et les protons du méthyle à 2,38 ppm. A la suite de cette condensation, le spectre proton laisse penser qu'une isomérisation a lieu et qu'il se forme de l'énamine.

L'imine ((c), **Figure I-71**) obtenue à partir du lilial, aldéhyde terminal, possède un proton sur le carbone *sp*² en alpha de l'azote. Ce proton qui couple avec le proton porté par le carbone chiral est très déblindé en RMN ¹H : il apparaît sous la forme d'un doublet de triplets à 7,80 ppm. Lors de l'acquisition HMQC ¹⁵N-¹H, on trouve deux corrélations entre un azote à -59,5 ppm (Entrée 3) et, d'une part le proton du carbone HC=N et d'autre part, le massif du proton porté par le carbone chiral.

On constate une différence importante de déplacement chimique entre l'imine cyclique (a) et les deux imines (b) et (c). Pour un même substituant de l'azote le déplacement chimique est influencé par la substitution du carbone.

(2) Caractérisation d'oximes

Comme nous l'avons déjà évoqué, une oxime est une imine substituée par un groupement OH. Les deux configurations (*E*) et (*Z*) peuvent être discernées en RMN ¹H et ¹³C. Lorsque les deux formes coexistent, on observe deux séries de signaux.

Figure I-72 : Structure des oximes caractérisées en RMN ^{15}N .

Les déplacements chimiques de ^{15}N extraits selon la procédure précédemment décrite sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Tableau I-21 : Détermination des déplacements chimiques des oximes (cf. Figure I-72).

Entrée	Oxime	Solvant	T(°C)	[F1] en ppm	CNST (Hz)	NS	δ_{N} (ppm) extrait
1	(a)	CD_2Cl_2 (†)	-50°C	-450 à 150	3	32	-57,0
				-400 à 100	5	16	
2	(a)	CDCl_3 (†)	25°C	-500 à 100	5	24	-51,9
				-100 à 50			
3	(b)	CDCl_3 (†)	25°C	-500 à 100	5	48	-35,1
				-100 à 50	3	36	
4	(b)	$\text{DMSO-}d_6$ (†)	25°C	-500 à 100	5	48	-19,2
				-100 à 50	3	48	
5	(c)	CDCl_3 (†)	25°C	-500 à 100	5	24	-44,4(E)
				-450 à 50			-44,8(Z)
6	(c)	$\text{DMSO-}d_6$ (‡)	28°C	-500 à 100	5	48	-32,1(E)
				-450 à 50	3		-32,4(Z)
7	(d)	$\text{DMSO-}d_6$ (‡)	28°C	-70 à 30	2	80	-20,8(E)
							-25,7(Z)
8	(e)	$\text{DMSO-}d_6$ (†)	25°C	-500 à 100	3	32	-31,2(Z)
				-450 à 50	5	32	

Conditions opératoires : (†) 400 MHz, (‡) 500 MHz ; [F1] = Fenêtre d'acquisition, CNST : constante de couplage imposée, NS = nombre de scans.

Bien que la cyclohexanone soit une cétone parfaitement symétrique, on observe dans l'oxime ((a), **Figure I-72**) que les deux méthylènes en alpha de la fonction l'oxime sont non équivalents du fait de la présence de la double liaison C=N qui empêche la rotation et du groupement hydroxyle. Les protons du groupement CH_2 en *cis* du groupement hydroxyle (triplet à 2,47 ppm) corréleront de façon beaucoup moins intense avec l'azote

par rapport aux protons en *trans* du groupement -OH (triplet à 2,18 ppm). Ces observations sont communes aux deux HMQC ^{15}N - ^1H réalisées soit à basse température, -50°C (Entrée 1, Tableau I-21) dans CD_2Cl_2 , soit à 25°C (Entrée 2) dans CDCl_3 . On constate qu'une baisse de 75°C entraîne un déblindage de 5 ppm.

L'étude de l'oxime de la *p*-méthyl-acétophénone ((b), **Figure I-72**), disponible au laboratoire, montre dans CDCl_3 une corrélation entre l'azote à $-35,10$ ppm (Entrée 3) et les protons du méthyle à 2,38 ppm pour une constante imposée de 5 Hz. Comme le $\text{DMSO-}d_6$ permet d'observer le proton du groupement hydroxyle sous la forme d'un pic très fin, l'analyse est donc refaite dans ce solvant polaire (Entrée 4). On observe une corrélation entre l'azote à $-19,24$ ppm et ces mêmes protons du CH_3 (2,14 ppm). On observe également pour une constante de 5 Hz une corrélation avec le proton de l'hydroxyle à 11,12 ppm ; la corrélation est plus intense pour une constant de 3 Hz pour laquelle on observe aussi une corrélation avec le proton aromatique à 7,57 ppm.

L'influence sur le déplacement chimique de l'azote est beaucoup plus grande lorsqu'on augmente la polarité du solvant d'analyse et donc les possibilité d'interactions par liaisons hydrogène avec l'oxime par N-OH (variation de +16 ppm lorsqu'on passe de CDCl_3 au $\text{DMSO-}d_6$) que lorsqu'on diminue la température (variation de +5 ppm lorsqu'on diminue de 70°C la température d'analyse, on considère les déplacements dans CDCl_3 et CD_2Cl_2 du même ordre de grandeur).

Les deux isomères de la 7-méthoxy-2-tétralone ((c), **Figure I-72**) sont formés dans des proportions différentes : 16:84. L'analyse ROESY dans le $\text{DMSO-}d_6$ permet de conclure que l'isomère majoritaire est le *E* avec un déplacement chimique de l'azote de $-32,1$ ppm et de $-32,4$ ppm pour l'isomère *Z* (Entrée 6, Tableau I-21). Pour chacun des deux isomères on observe une corrélation entre l'atome d'azote les deux groupements CH_2 en bêta (Figure I-73).

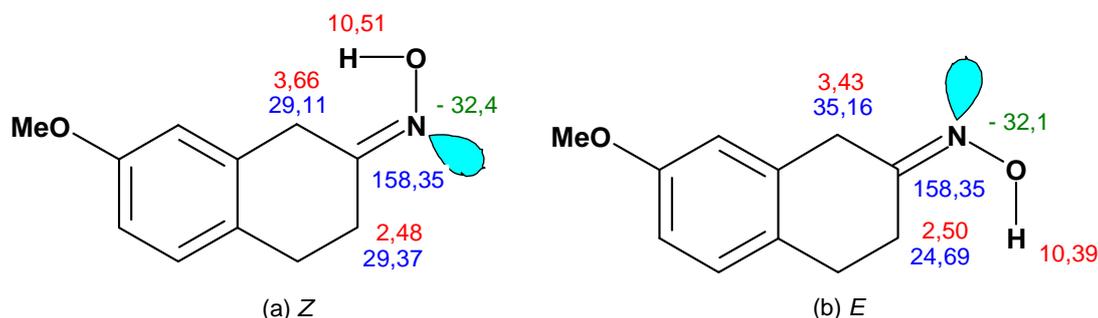


Figure I-73 : Isomères de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone, déplacements chimiques donnés dans $\text{DMSO-}d_6$.

Une étude similaire menée dans CDCl_3 à 25°C conduit également à l'identification des atomes d'azote des deux isomères (Entrée 5, Tableau I-21) à $-44,8$ ppm (corrélations avec les protons des CH_2 à 3,83 ppm et

2,58 ppm) et à -44,4 ppm (corrélations avec les protons des CH₂ à 3,53 ppm et 2,84 ppm). On retrouve l'influence très marquée du solvant sur le déplacement chimique de l'azote.

L'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one est présente sous sa forme *E* et *Z* dans des proportions proche de 1 : 1.

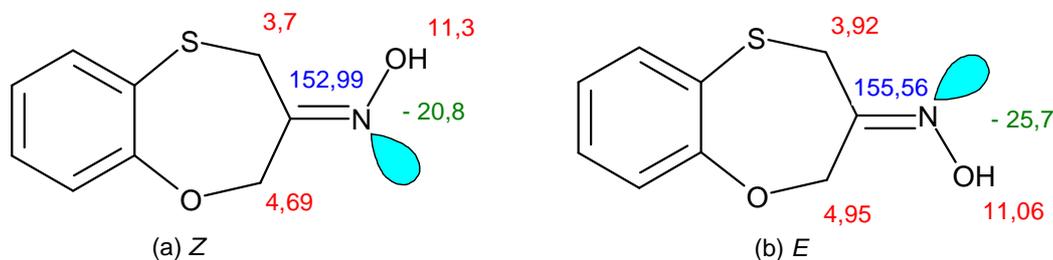


Figure I-74 : Isomères de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one, déplacements chimiques dans le DMSO-*d*₆.

En HMQC ¹⁵N-¹H (Entrée 7, Tableau I-21), on observe pour chacun des isomères trois corrélations entre l'azote et les protons du OH et de chacun des CH₂ en alpha du soufre et de l'oxygène. Pour l'isomère (*E*) (attribution à partir de la NOESY dans le DMSO-*d*₆), on a un déplacement chimique en azote à -20,76 ppm et pour l'isomère (*Z*) à -25,72 ppm.

Dans le cas de l'oxime de la 1-aminoindane, l'un des deux isomères est prédominant. La structure RX (cf. le paragraphe II.2.3(2), Chapitre I) montre que l'isomère (*E*) prédomine.

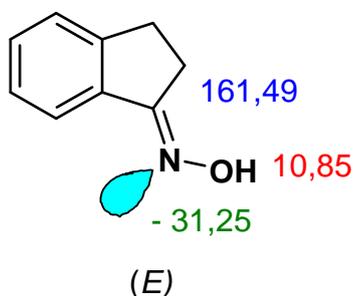


Figure I-75 : Isomère de l'oxime de la 1-indanone, déplacements chimiques dans le DMSO-*d*₆.

Lors de l'acquisition HMQC ¹⁵N-¹H, on trouve deux corrélations (Entrée 8, Tableau I-21) entre un azote à -31,25 ppm le proton à 10,85 ppm, et les protons du groupement CH₂ à 2,78 ppm.

La RMN ¹⁵N permet de distinguer les deux isomères *E* et *Z* dans oximes si ceux-ci coexistent. L'étude des corrélations ¹⁵N-¹H et l'étude des couplages spatiaux par ROESY ou NOESY dans un solvant approprié, c'est-à-dire permettant de visualiser le proton de l'hydroxy sous la forme d'un pic fin, permettent de finaliser l'attribution des deux isomères en l'absence de structure RX et dans le mélange des deux isomères.

III.2.3 Etude du liquide ionique [BMIM][PF₆]

Le cation du liquide ionique butylimidazolium hexafluorophosphate est un cas d'étude intéressant car le noyau imidazolium renferme deux atomes d'azote engagés dans un cycle aromatique qui sont, de surcroît, substitués par des chaînes alkyle différentes. Ce liquide ionique est un liquide visqueux parfaitement miscible à l'acétone mais qui présente deux phases avec les solvants chlorés tels que le dichlorométhane ou le chloroforme. Pour cette raison l'étude du [BMIM][PF₆] est réalisée dans l'acétone deutériée à 25°C. On observe lors de l'acquisition HMQC ¹⁵N-¹H avec une constante de 3 Hz ou de 5 Hz, deux séries de corrélation.

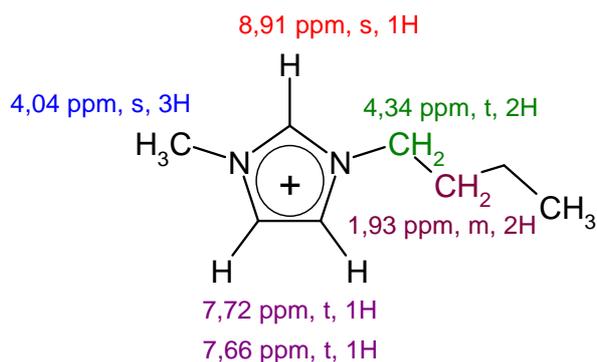


Figure I-76 : Structure du cation du liquide ionique [BMIM][PF₆].

On observe ainsi une corrélation entre l'azote à -209,51 ppm et les protons du méthyle à 4,04 ppm mais aussi deux corrélations entre un azote à -197,26 ppm et les protons des groupements CH₂ du substituant benzyle en alpha (²J) à 4,35 ppm et en bêta (³J) à 1,93 ppm.

L'analyse du liquide ionique [BMIM][PF₆] a pu être réalisée en ¹H dans le chloroforme deutérié : on observe une variation uniforme de déplacement chimique de l'ordre de 0,06 ppm vers les champs faibles lorsqu'on passe des analyses dans le chloroforme à l'acétone deutériée. La quantification de la variation pour le noyau ¹⁵N n'est pas évidente.

III.2.4 Conclusion récapitulative des familles

Ces déplacements chimiques peuvent être reportés dans la Figure I-77 et mettent en évidence les grandes tendances de l'effet de la substitution des atomes d'azote sur le déplacement chimique de ¹⁵N.

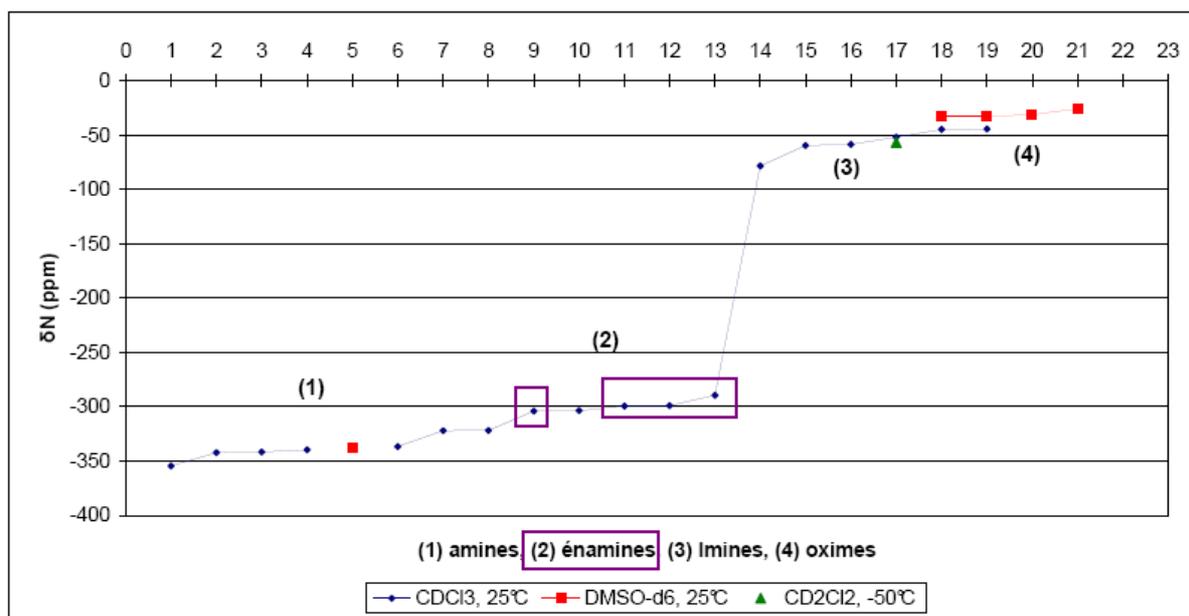


Figure I-77 : Echelle des déplacements chimiques mesurés.

Plusieurs grandes tendances peuvent être dégagées de ces mesures :

- 1- Les dérivés azotés où l'azote est hybridé sp^2 (cas des imines et des oximes), ont un déplacement chimique très différent de celui des amines primaires ou secondaires : $\text{C-N} \ll \text{C=N}$.
- 2- La substitution de l'amine a pour effet de blinder l'azote et les déplacements chimiques sont dans l'ordre amine primaire < amine secondaire et imine < oxime.
- 3- La substitution de l'atome d'azote hybridé sp par un groupement à plus fort effet -M a pour effet de blinder l'azote : $\text{C=N-Bn} < \text{C=N-OH}$.
- 4- La présence d'une double liaison conjuguée au doublet de l'azote conduit à un déblindage de l'azote : énamine < amine secondaire.
- 5- La protonation de l'azote, dans le cas des chlorures, conduit à un blindage de l'azote : $\text{C-NH}^+ < \text{amine primaire}$.

III.3. Mise en œuvre dans la détermination d'un mélange imine/énamine

Comme nous l'avons vu au paragraphe II.2.2(2)(a) le milieu obtenu à l'issue de la condensation est très complexe et cas, il est difficile de trancher en se basant sur les seules analyses ^1H et ^{13}C . En utilisant les déplacements caractéristiques des imines (C=N) ou des amines dans les expériences HMQC ^{15}N - ^1H , on peut envisager de déterminer quelles sont les différentes espèces présentes dans un mélange tel que celui présenté dans la Figure I-78.

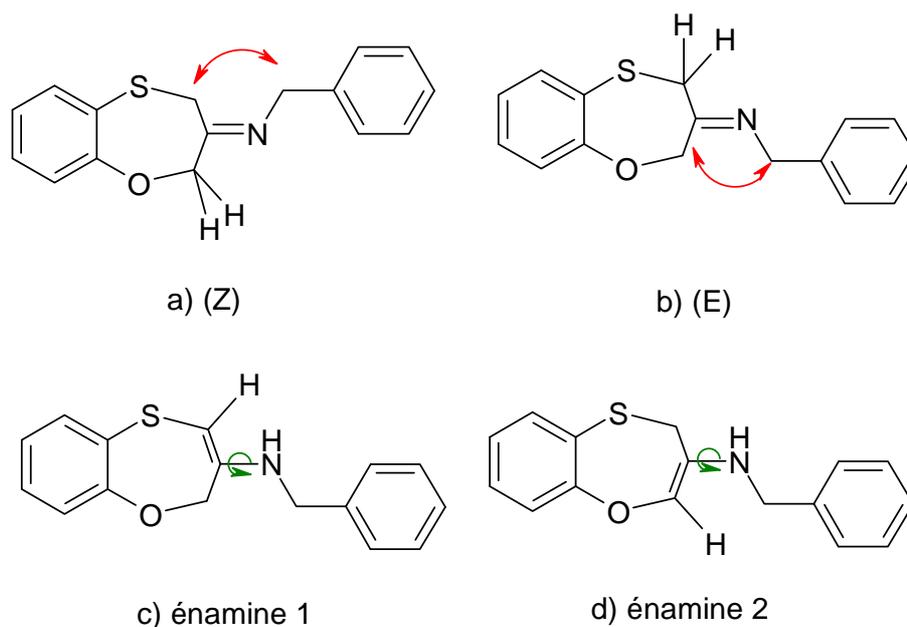


Figure I-78 : Isomères (Z) et (E) et énamines isomères en équilibre.

Ces trois isomères possédant la masse 269 présentent en théorie des différences notables en RMN. Pour les imines (E) et (Z) on se base sur les deux couplages ${}^3J({}^{15}\text{N}-{}^1\text{H})$ entre l'azote et les protons des groupes CH_2 en alpha du soufre et en alpha de l'oxygène. Pour les énamines, on ne considère pas le couplage ${}^1J({}^{15}\text{N}-{}^1\text{H})$ (d'environ 80 Hz) mais les deux couplages de constante ${}^3J({}^{15}\text{N}-{}^1\text{H})$ de l'ordre de quelques Hz entre, d'une part, l'azote et le proton éthylénique et d'autre part entre l'azote et le groupe CH_2 . Le spectre est enregistré dans le chloroforme à température ambiante. En théorie, le déplacement chimique de l'azote engagé dans la double liaison des imines se situe entre -100 et 0 ppm alors que les déplacements des deux énamines sont attendus entre -400 et -200 ppm. Le spectre enregistré montre la présence de ces deux familles de signaux (Figure I-79).

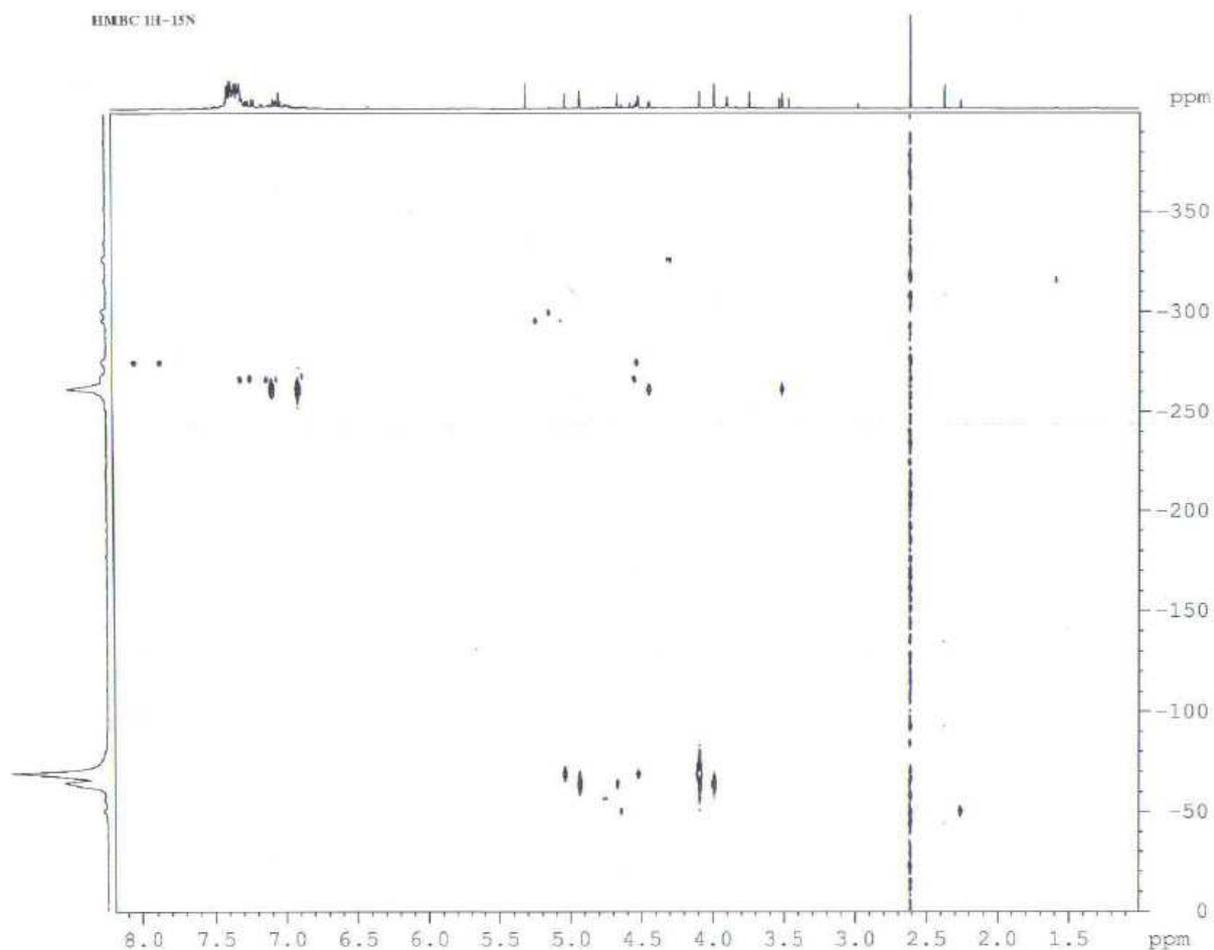


Figure I-79 : Spectre RMN HMBC ^1H - ^{15}N du lot d'intermédiaire HLS0010-005.

La cartographie HMQC ^{15}N - ^1H fait apparaître que le lot contient trois azotes différents majoritaires. Le spectre ^{15}N ne résulte pas d'une accumulation mais correspond à une autocorrélation pour laquelle l'intensité ne fournit pas d'information car celle est modulée par plusieurs paramètres dont la constante imposée et la multiplicité des atomes impliqués dans le couplage. Dans la zone des composés azotés insaturés, $\text{C}=\text{N}$, on trouve deux azotes, l'un à -69 ppm l'autre à $-64,5$ ppm. Dans la zone des composés saturés azotés on a un signal à $-261,5$ ppm. On trouve différentes corrélations entre ces azotes et les protons en ^3J rassemblées dans le Tableau I-22.

Tableau I-22 : Attributions des déplacements chimiques (en ppm) et corrélation entre les atomes d'azote et les protons par les trois espèces identifiées.

Noyau considéré	Imine 1	Imine 2	Enamine
$-\text{CH}_2$	-69	-64,5	-261,5
$\text{O}-\underline{\text{CH}}_2$	5,03	4,93	$\text{O}-\underline{\text{CH}}=$: 4,4
$-\underline{\text{CH}}_2$	4,09	3,99	3,5
$-\underline{\text{CH}}_2$	4,52	4,66	-

Deux imines peuvent se former lors du couplage entre la cétone et la benzylamine, l'imine *Z* où le fragment benzylamine est du même côté de la liaison que l'atome de soufre et l'imine *E* où ce fragment est du même côté que l'atome d'oxygène. *A priori* les deux imines coexistent dans des proportions différentes. Le troisième atome correspond à une énamine.

Dans ces essais d'hydrogénation la coexistence de ces isomères pourra impliquer des différences de réactivités dont il faudra tenir compte.

L'étude des corrélations ^{15}N - ^1H sur les milieux complexes renfermant des isomères de positions (imine ou énamine) ou des isomères de configuration (*E*, *Z*) permet d'accéder à des informations complémentaires aux analyses classiques de chromatographies et de spectroscopie. La constitution d'une échelle en fonction de la nature de l'hybridation de l'azote (*sp*³ amine, *sp*² pour imines ou oxime) ou de sa substitution constitue un outil de compréhension pertinent comme support aux études d'hydrogénation des molécules azotées insaturées.

Au fil de cette première partie nous nous sommes attachés à caractériser les substrats insaturés ainsi que les étalons des amines réduites sous leur forme racémique ou énantiomériquement pures pour pouvoir positionner de la façon la plus précise possible les substrats et les produits que nous allons mettre en œuvre dans les réactions d'hydrogénation catalytique. Nous avons vu la nécessité de corréler l'ensemble des données analytiques afin de conclure sur la nature des différents intermédiaires. En particulier nous avons utilisé la RMN ^{15}N pour aider à l'identification des structures. L'étude de la réactivité des différentes amines pour les substrats carbonyles a également mis en évidence la spécificité de chacune des familles de molécules au cours de leur synthèse. Dans le second chapitre nous allons nous attacher à développer un outil de synthèse catalytique avec pour objectif d'accéder à leur hydrogénation asymétrique à la fois pour les molécules modèles et pour les molécules complexes de chacun des trois projets.

Chapitre II.

Synthèse d'amines primaires par hydrogénation de
différents substrats azotés prochiraux

Chapitre II Synthèse d'amines primaires par hydrogénation de différents substrats azotés prochiraux.

Nous avons choisi d'aborder la synthèse énantiosélective des amines chirales primaires au moyen de l'hydrogénation asymétrique catalytique de substrats prochiraux azotés et en particulier par hydrogénation des imines et énamines *N*-benzylées ainsi que celle des oximes. Dans une première partie bibliographique, nous allons décrire les différents systèmes mis en œuvre jusqu'alors, en prenant soin de séparer l'hydrogénation des imines et des énamines de celle des oximes. Afin de mettre en évidence les spécificités et les difficultés de l'hydrogénation asymétrique de ces substrats *N*-benzylés nous allons revenir sur les aspects essentiels de l'hydrogénation des énamides et des précurseurs d'acides aminés, largement décrite dans la littérature. Ces derniers, facilement hydrogénables, sont des substrats de choix pour mettre en évidence l'induction asymétrique de nouvelles classes de ligands chiraux et nous permettre d'introduire les classes de ligands diphosphines que nous mettrons en œuvre par la suite. Nous nous intéresserons ensuite aux oximes et à leur hydrogénation par voie homogène mais également hétérogène pour nous fournir des clés dans la compréhension des différents aspects de l'hydrogénation. En nous basant sur cette étude bibliographique préalable nous étudierons l'hydrogénation des substrats modèles et des substrats d'intérêt industriel dont nous avons décrit la synthèse et la caractérisation dans le Chapitre I.

I. Etude bibliographique de l'hydrogénation des substrats prochiraux azotés

I.1. Etude bibliographique de l'hydrogénation des énamines, des imines *N*-benzylées. Cas particulier des énamides.

La synthèse de molécules chirales par hydrogénation asymétrique catalytique^{79,80,81,82} qui met en jeu des complexes des métaux de transition suscite un grand intérêt, tant de la part du monde académique⁸³ que de celle du secteur industriel. En effet, la réduction de différents substrats prochiraux tels que les alcènes (C=C), les dérivés carbonyles (C=O) et les imines (C=N) conduit à des synthons très importants dans bien des

⁷⁹ 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, London.

⁸⁰ R. Noyori, *Acta Chemica Scandinavica*, **1996**, 50, 380-390.

⁸¹ T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, **2001**, Asymmetric Hydrogenation dans *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Second Edition, Chapitre 1, pp 1-17, I. Ojima (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

⁸² W. Zhang, Y. Chi, X. Zhang, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40 (12), 1278-1290.

⁸³ Chiral Catalysis Asymmetric hydrogenation in *Chemistry Today*, **2004**, supplement.

domaines de la chimie à haute valeur ajoutée. Toutefois, tous les substrats ne sont pas représentés dans les mêmes proportions compte tenu de grandes différences de réactivité.

I.1.1 Réactivité des systèmes catalytiques

Au cours de ces quarante dernières années, les études catalytiques menées en hydrogénation ont établi que la réactivité des substrats insaturés - alcènes, carbonyles, imines - est très spécifique. Celle-ci dépend en effet de la nature de la double liaison, de sa polarité, de sa substitution en α et β , et dans le cas des dérivés azotés (imines et des énamines) qui nous intéressent, de la substitution de l'atome d'azote. Selon cette analyse structurale, les différents substrats prochiraux azotés⁸⁴ qui conduisent aux produits présentant une activité pharmaceutique ou agrochimique potentielle peuvent être classés en grandes familles comme le montre le Tableau II-1. Pour chacune de ces classes, de grandes tendances ont été dégagées quant à la nature du centre métallique du complexe actif.

Tableau II-1 : Classes de substrats et les métaux classiquement employés pour leur hydrogénation.

Entrée	Produits	Substrats	Métal
1	Amines chirales	Imines	Ir/Ti/Rh/Ru
2	Amines chirales	Enamine	Ti/Rh/Ir
3	Amides chiraux acycliques ou cycliques	Enamides	Rh/Ru
4	Acides α -aminés	Dérivés d'acides déshydroaminés	Rh/Ru
5	Acides β -aminés	(β -acylamino)acrylates	Rh/Ru

Les systèmes catalytiques du ruthénium⁸⁵ et du rhodium⁸⁶ s'avèrent très performants dans l'hydrogénation d'alcènes fonctionnalisés. Dans l'hydrogénation des imines ce sont les complexes de l'iridium⁸⁷ qui sont les plus performants à l'exception de l'hydrogénation des imines par transfert d'hydrogène⁸⁸ pour laquelle les

⁸⁴ X. Zhang, Developing a practical chiral toolbox for catalytic asymmetric hydrogenation in *Chimica Oggi* Supplement, **2004**, 10-17.

⁸⁵ R. Noyori, *Acta Chem. Scand.*, **1996**, 50, 380-390.

⁸⁶ Y. Chi, W. Tang, X. Zhang, **2005**, Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation dans *Modern Rhodium catalyzed Organic Reactions*, pp 1-32, P. A. Evans (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

⁸⁷ K. Källström, I. Munslow, P. G. Andersson, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 3194-3200.

⁸⁸ D. G. Blackmond, M. Ropic, M. Stefinovic, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2006**, 10, 457-463.

catalyseurs du ruthénium se sont révélés opérationnels. Comme nous le verrons par la suite, le titanocène de Buchwald a montré de bons résultats pour l'hydrogénation d'énamines *N,N*-alkylées et d'imines.

(1) Hydrogénation asymétrique des énammides et des dérivés des acides α -*N*-acylamino- α -acryliques

Les acides α -*N*-acylamino- α -acryliques et leurs dérivés, constituent la catégorie de substrats la plus largement étudiée dans la littérature^{89,90} car ils conduisent aux acides α -aminés et β -aminés⁹¹ très recherchés dans le domaine pharmaceutique. Ce sont également les substrats qui donnent facilement les meilleurs résultats en termes d'énantiosélectivité.

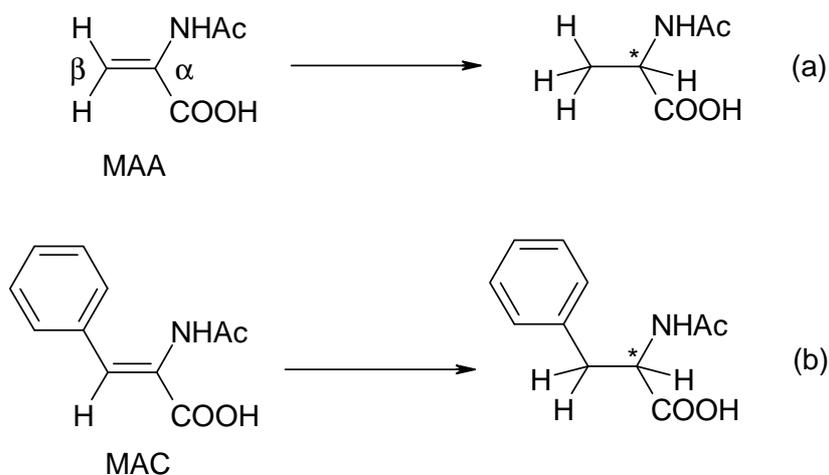


Figure II-1 : Hydrogénation asymétrique (a) de l'acide α -*N*-acyl amino- α -acryliques ou méthyl acétamidoacrylate (MAA) et de (b) l'acide *N*-acétylphénylalanine ou méthyl (*Z*)-2-acétamidocinnamate (MAC).

Dans ces molécules l'atome d'azote est protégé par une fonction acyle⁹². En outre, dans le cas des dérivés α -acryliques, la double liaison est substituée en α par un groupe carboxylique (COOH) ou carboxylate (COOR). Tous ces substituants mésomères attracteurs, ont tendance à appauvrir le doublet électrique de l'azote mais sont surtout d'excellents groupements coordinants.

Il en est de même pour les énammides (Figure II-2) dont l'atome d'azote est substitué par une fonction carbonyle à nouveau le plus souvent sous la forme du groupement acyle.

⁸⁹ [a] G. Cardillo, C. Tomasini, *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 117-128 ; [b] J-A Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4290-4299.

⁹⁰ H-U Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Stude, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 103-151.

⁹¹ H.-J. Drexler, J. You, S. Zhang, C. Fischer, W. Baumann, A. Spannenberg, D. Heller, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2003**, 7(3), 355-361.

⁹² [a] F. A. Carey, R. J. Sundberg, **1997**, Acylation des groupes oxygénés et azotés nucléophiles dans *Chimie Organique Avancée*, Tome 1, pp 475-478, DeBoeck Université, Paris, Bruxelles, troisième édition ; [b] F. A. Carey, R. J. Sundberg, **1997**, Les synthèses multiétapes dans *Chimie Organique Avancée*, Tome 2, Chapitre 13, pp 686-688, F. A. Carey et R. J. Sundberg (Editeurs), DeBoeck Université, Paris, Bruxelles, troisième édition ; [c] T. W. Greene, **1999**, *Protective groups in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim.

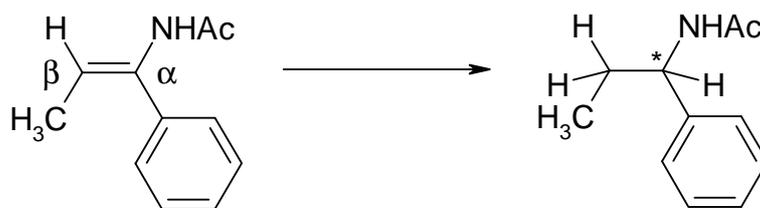


Figure II-2 : Hydrogénation asymétrique d'énamides.

Comme nous l'illustrerons au paragraphe I.1.2(2) de ce chapitre, cette seconde insaturation constitue un second point de coordination au centre métallique très favorable au cours du cycle d'hydrogénation.

En 1972, Kagan⁹³ teste un nouveau ligand diphosphine, la 2,3-*O*-isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane, ou DIOP, et ouvre la voie des hydrogénations asymétriques catalytiques par des diphosphines chirales.

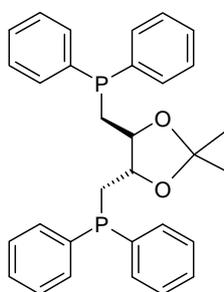


Figure II-3 : Structure du ligand (-)-(R,R)-DIOP.

Le système Rh/(-)-DIOP hydrogène le méthylacétamidoacrylate (MAA) avec 96% de rendement et un excès énantiomérique de 73% en faveur de l'énantiomère (*R*) et le (*Z*)-2-méthylacétamidocinnamate (MAC) (Figure II-1) avec 95% de rendement et un excès énantiomérique de 80% en faveur de l'énantiomère (*R*). L'énamide⁹⁴ représenté Figure II-2 est également hydrogéné avec un excès énantiomérique de 68% en faveur de l'énantiomère (*R*).

Dès lors, de nombreuses familles de ligands diphosphines vont être développées et testées dans l'hydrogénation énantiosélective, catalysée par des complexes du rhodium, des énammides et des précurseurs d'acides aminés, en particulier le MAA et MAC. (Figure II-1). Une sélection de ligands diphosphines est présentée dans la Figure II-4 donnant d'excellentes énantiosélectivités dans l'hydrogénation des précurseurs d'acides aminés et des énammides. Parmi eux, le ligand (*R,R*)-DIPAMP⁹⁵ caractérisé par une chaîne carbonée à deux atomes de carbone entre les phosphores qui est utilisé pour la production de la *L*-DOPA. Suite à ces

⁹³ H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(18), 6429-6433.

⁹⁴ D. Sinou, H. N. Kagan, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 114, 325-337.

⁹⁵ W.S. Knowles, M.J. Sabacky, B.D. Vineyard, D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2567-2568.

travaux, d'autres ligands chiraux⁹⁶ sont développés. Les dérivés de type biaryle⁹⁷ tels que les la BINAP^{98,99}, le BIPHEP et la (*S*)-C3-TunaPhos¹⁰⁰ sont ensuite développés et mis en œuvre. Ces ligands possèdent un squelette binaphtalène présentant une rigidité conformationnelle intéressante et sont facilement modifiables et adaptables grâce à des modifications de conformation, d'encombrement stérique et de propriétés électroniques.

La (*R*)-BINAP, la (*R*)-BIPHEP et leurs analogues mais aussi des ligands diphosphines à base ferrocényle tels que la Josiphos, et de phospholanes riches en électron^{101,102} tels que la (*S,S*) ou (*R,R*)-MeDuPHOS^{103,104, 105} et la (*S,S*) ou (*R,R*)-MeBPE¹⁰⁶ et leurs analogues ont été étudiés et testés en hydrogénation.

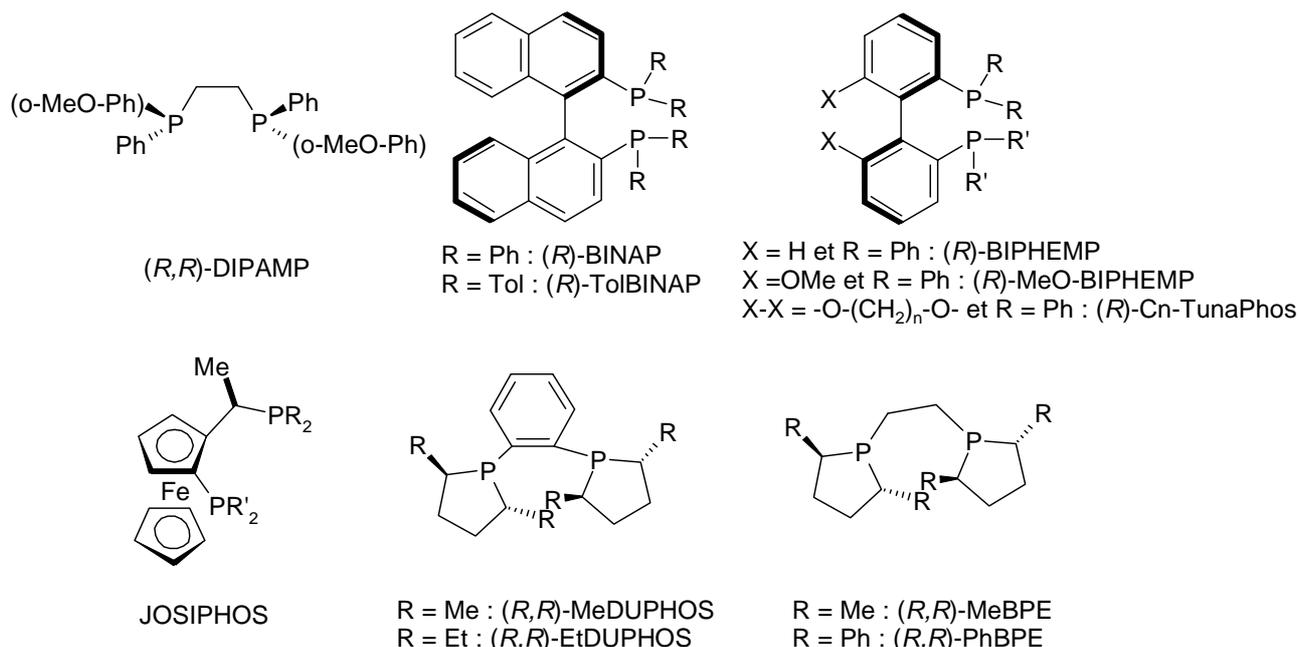


Figure II-4 : Structure et abréviations (a) de ligands phosphonates, phosphoramidites, phosphites et (b) de ligands phosphorés bidentes.

Durant 30 ans, les complexes efficaces en hydrogénation asymétrique d'énamides qui permettent un très bon contrôle énantiomérique utilisent des ligands bidentes. Il faut attendre le début des années 2000 pour que

⁹⁶ H. B. Kagan, **1982**, Asymmetric Synthesis using Organometallic Catalysts dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Volume 8, Chapitre 53, pp 466-478, G. Wilkinson, F. Gordon, A. Stone et E. W. Abel (Editeurs), Pergamon Press Ltd, Great Britain, première édition.

⁹⁷ H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5405-5432.

⁹⁸ [a] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934 ; [b] R. Noyori, Nobel Lecture, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*(12), 2008-2022.

⁹⁹ Y.-G. Zhou, W. Tang, W.-B. Wang, W. Li, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*(18), 4952-4953.

¹⁰⁰ W. Tang, S. Wu, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*(32), 9570-9571.

¹⁰¹ [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*(22), 10125-10138. [c] M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5142-5143.

¹⁰² M. E. Fox, M. Jackson, I. C. Lennon, J. Klosin, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 775-784.

¹⁰³ J. You, H.-J. Drexler, S. Zhang, C. Fischer, D. Heller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*(8), 913-916.

¹⁰⁴ M. J. Burk, F. Bienewald, S. Challenger, A. Derrick, J. A. Ramsden, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3290-3298.

¹⁰⁵ M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9375-9376.

¹⁰⁶ M. E. Fox, Raymond McCague, *Chirality*, **2005**, *17*, 177-185.

plusieurs groupes développent à nouveau des ligands phosphines chiraux monodentes conduisant à l'hydrogénation énantiosélective des liaisons C=C et C=X¹⁰⁷. La littérature décrit des études¹⁰⁸ mettant en jeu des ligands tels que les phosphoramidites¹⁰⁹ dont la monophos et la H8-monophos, les phosphonites et phosphites mais aussi des ligands monodentes spirophosphonites^{110,111}.

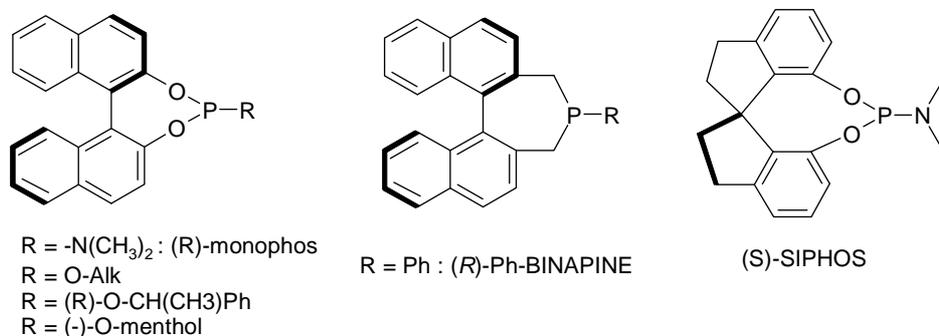


Figure II-5 : Sélection de ligands monodentes chiraux actifs en hydrogénation.

L'hydrogénation des énammides et des précurseurs des dérivés d'acides aminés par des complexes du rhodium est caractérisée par des conditions d'hydrogénation en général plutôt douces (1 à 5 bar à température ambiante) qui conduisent à des excès énantiomériques élevés. De nombreuses molécules biologiquement actives sont obtenues à partir de synthons dérivant d'acides β-aminés ; nous pouvons ainsi citer le Taxol, un agent anticancéreux, le Jasplakinolide, un insecticide avec des propriétés antifongiques, la kedarcidine, un antibiotique antitumoral et l'Elarobifan, un antagoniste de l'intégrine. Toutefois, les dérivés des acides aminés ne sont pas les seules amines qui intéressent l'industrie et la plupart des molécules azotées actives chirales ont des structures éloignées en particulier par l'absence du groupement COOR. Si de nombreuses voies d'hydrogénation des énammides ont été décrites comme chemin possible à l'obtention d'amines chirales complexes, aucune de ces synthèses n'a été portée à l'échelle industrielle car l'étape de déprotection de l'amide en l'amine est une étape limitante. Pour cette raison, il est nécessaire de s'intéresser à d'autres voies d'obtention des amines chirales et en particulier des amines primaires chirales.

¹⁰⁷ G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiano, M. Beller, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 471-491.

¹⁰⁸ H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345(1+2), 103-151.

¹⁰⁹ [a] B. D. Chapsal, Z. Hua, I. Ojima, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 642-657; [b] M. van den Berg, A. J. Minnaard, E. P. Schudde, J. van Esch, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(46), 11539-11540.

¹¹⁰ Y. Fu, G.-H. Hou, J.-H. Xie, L. X., L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8157-8160.

¹¹¹ A.-G. Hu, Y. Fu, J.-H. Xie, H. Zhou, L.-X Wang, Q.-L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41(13), 2348-2350.

(2) Hydrogénation catalytique des liaisons C=N et C=C-N^{112,113}

A partir de l'énamine *N*-benzylée ou de l'imine *N*-benzylée hydrogénée il est facile d'obtenir par hydrogénolyse du benzyle l'amine primaire chirale. Cependant, comme nous allons le voir l'hydrogénation de tels substrats est un domaine qui n'a connu des avancées substantielles que très récemment.

(a) Enamines

Lorsque le groupement acyle est retiré de l'atome d'azote des substrats énamides l'hydrogénation par les complexes phosphines du rhodium ou du ruthénium devient plus difficile.

(i) Enamines non protégées β -substituées

Dans la synthèse énantiosélective de dérivés d'acides aminés substitués en vue d'applications pharmaceutiques, les équipes de Xiao¹¹⁴, Rivera et Rosner ont travaillé à l'hydrogénation asymétrique d'énamines substituées en bêta par un groupement ester ou amide.

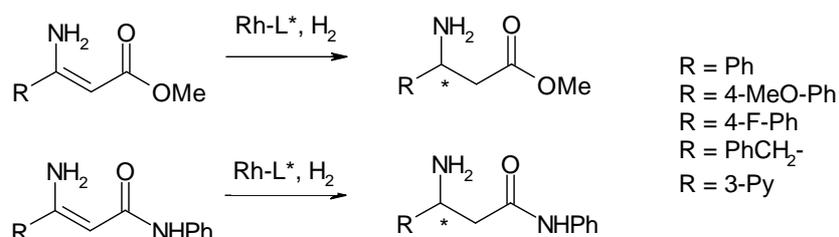


Figure II-6 : Hydrogénation énantiosélective d'esters et d'amides de β -énamines non protégées.

De nombreux systèmes catalytiques sont testés sur l'ester de méthyle de l'acide 3-amino-3-phénylacrylique (R = Ph) : des complexes contenant le rhodium, le ruthénium ou l'iridium donnent des résultats très différents. Le meilleur résultat en terme de conversion et d'excès énantiomérique est obtenu avec un complexe du rhodium en présence d'un ligand de type Josiphos (Figure II-7), le complexe (*R*)-(*S*)-**I**[RhCl(1,5-COD)]₂.

¹¹² F. Spindler, H.-U. Blaser, **2007**, Enantioselective Hydrogenation of C=N Functions and Enamines dans *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Volume 3, Chapitre 34, pp 1193-1213, J. G. de Vries et C. J. Elsevier (Editeurs), Wiley-VCH, Weinheim.

¹¹³ Y. Chi, W. Tang, X. Zhang, **2005**, Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation dans *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Chapitre 1, P. Andrew Evans (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

¹¹⁴ Y. Hsiao, N. R. Rivera, T. Rosner, S. W. Krska, E. Njolito, F. Wang, Y. Sun, J. D. Armstrong Edward, J. J. Grabowski, R. D. Tillyer, F. Spindler, C. Malan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9918-9919.

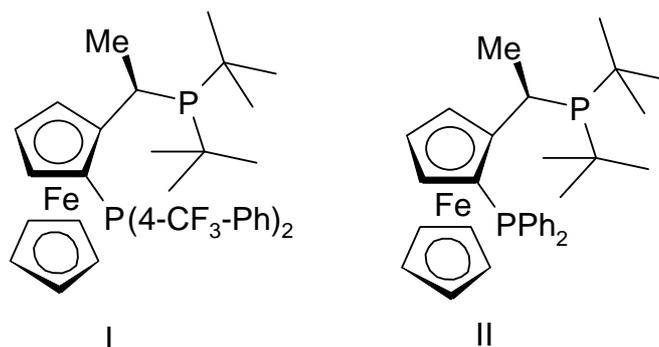


Figure II-7 : Structure des ligands JOSIPHOS.

Les études du mécanisme de la catalyse montrent que le carbonyle en bêta de l'azote permet une double coordination du substrat sur le rhodium (Figure II-8). Des études complémentaires¹¹⁵ ont été menées pour identifier et éliminer les produits d'inhibition de ces hydrogénations.

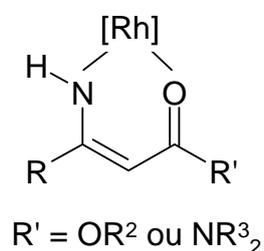
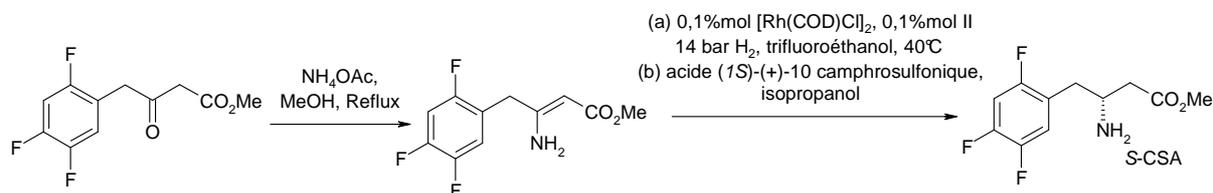


Figure II-8 : Structure proposée de l'intermédiaire intervenant dans le mécanisme (Extrait de la référence 113).

Ce travail de recherche a trouvé des applications dans la synthèse d'un pharmacophore des laboratoires Merck¹¹⁶ utilisé dans le traitement des diabètes de type II. L'hydrogénation est menée dans le trifluoroéthanol, en présence de 0,1%mol de Rh(I) (Figure II-9) à 40°C sous 14 bar pour former l'ester β -aminé avec 93% d'excès énantiomérique et un rendement de 89%. Pour remplir les critères de la pharmacologie et obtenir un excès énantiomérique de 99% l'auxiliaire chiral l'acide (*S*)-camphrosulfonique (*S*-CSA) est employé. Le rendement global de la réaction est de 70%.

Figure II-9 : Synthèse et hydrogénation asymétrique de l'énamine β -substituée.

¹¹⁵ K. B. Hansen, T. Rosner, M. Kubryk, P. G. Dormer, J. D. Armstrong, *Org. Lett.*, **2005**, 7(22), 4935-4938.

¹¹⁶ M. Kubryk, K. B. Hansen, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 205-209.

(ii) Enamines non protégées tertiaires

Le premier exemple d'hydrogénation asymétrique catalytique de *N,N*-dialkylénamines menant à des amines tertiaires est décrit en 1994 par Buchwald *et al.*¹¹⁷ Le catalyseur mis en œuvre est un complexe chiral titanocène stable à l'air qui présente une réactivité très particulière en hydrogénation. Buchwald présente celle de différentes énamines 1,1-disubstituées en mettant en œuvre une quantité 5% molaire du catalyseur titanocène chiral, [(*S,S,S*)-binaphtho-(EBTHI)TiO₂]. Dans ces conditions, l'excès énantiomérique obtenu est supérieur à 92% pour l'ensemble des hydrogénations des 1-(dialkylamino)-1-aryléthènes (Figure II-10).

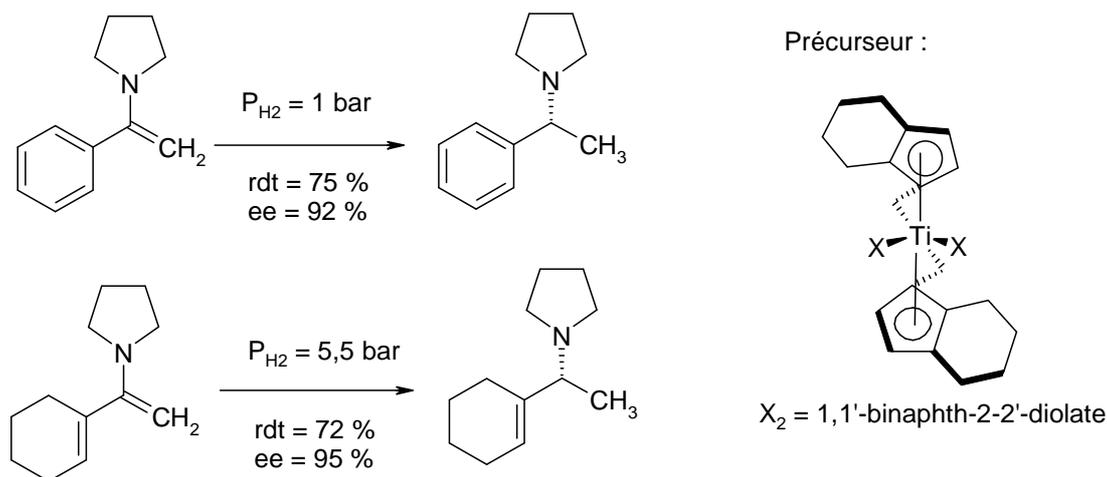


Figure II-10 : Exemples d'énamines hydrogénées par Buchwald *et al.*¹¹⁷ et structure du précurseur du titane mis en œuvre.

Six ans plus tard, en 2000, l'équipe de Börner¹¹⁸ utilise un complexe diphosphine chiral du rhodium(I) pour l'hydrogénation de la 2-*N*-pipéridinylstyrene et parvient à obtenir un excès énantiomérique maximal de 50% en l'énantiomère (*R*) avec un rendement de 99% lorsque la diphosphine utilisée est la (*S,S*)-bppm, après 18h de réaction.

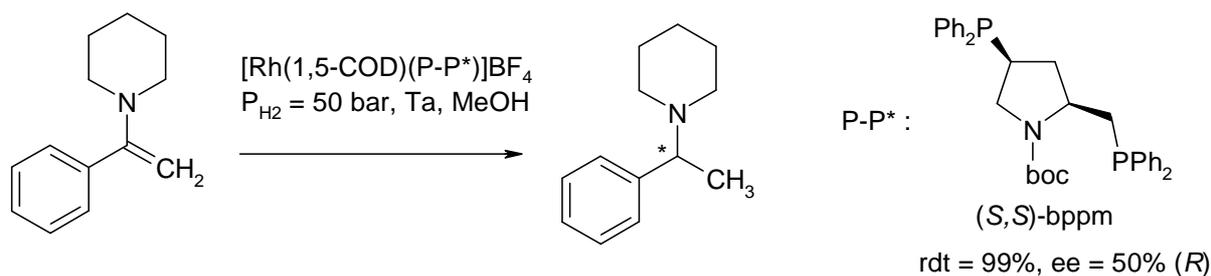


Figure II-11 : Réduction du 2-*N*-pipéridinylstyrene en 2-*N*-pipéridinylethylbenzène¹¹⁸.

Börner s'inspire alors d'une observation faite par Eilbracht *et al.*¹¹⁹ au cours de ses recherches sur l'hydroaminométhylation d'alcènes conduisant à la synthèse d'amines secondaires et tertiaires. Parmi les

¹¹⁷ N. E. Lee, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5985-5986.

¹¹⁸ V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, J. Holz, A. Börner ; *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 2351-2355.

¹¹⁹ T. Rische, B. Kitsos-Rzychon, P. Eilbracht, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2723-2742.

réactions compétitives il observe l'hydrogénation de l'énamine et de l'imine qui se forment dans les conditions de l'hydroformylation. (Figure II-12).

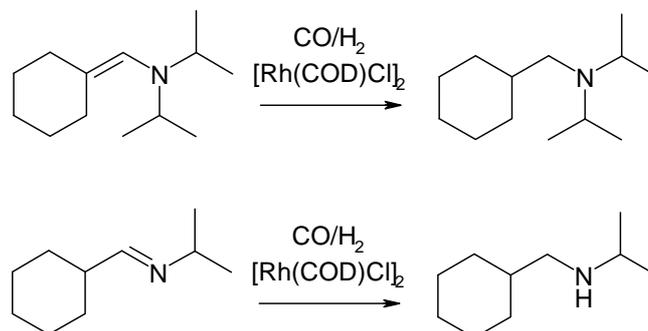


Figure II-12 : Réaction compétitive observée au cours de réaction d'hydroformylation¹¹⁹.

Douze ans après Buchwald et six ans après Börner, Zhou¹²⁰ *et al.* présentent en 2006 leurs résultats sur l'hydrogénation du (*E*)-1-(1-pyrrolidiny)-1,2-diaryléthène. Au cours de leur étude, ils étudient l'influence du solvant, du ligand phosphoré (mono et diphosphoré), des additifs (*o*-phthalimide, HOAc, H₂SO₄ ou I₂) et de la nature électronique des groupements aryle portés par la double liaison et, dans une moindre mesure, du groupement alkyle porté par l'azote.

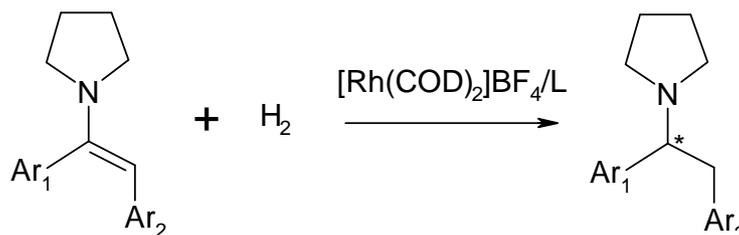


Figure II-13 : Hydrogénation asymétrique catalysée de (*E*)-1-(1-pyrrolidiny)-1,2-diaryléthène par des complexe du rhodium(I).

Le meilleur résultat pour l'hydrogénation du (*E*)-1-(1-pyrrolidiny)-1,2-diaryléthène est obtenu en utilisant le ligand (*S*)-spiro phosphonite (Figure II-14) où le phosphore est substitué par un *tert*-butyl en présence de I₂/AcOH (2/20) dans le THF sous 10 bar d'hydrogène. Au bout de 12 heures de réaction on obtient un excès énantiomérique de 87%. Dans les mêmes conditions on observe une diminution de celui-ci lorsque le fragment pyrrolidine est remplacé par le fragment pipéridine (ee = 75%) ou morpholine (ee = 77%).

¹²⁰ G.-H. Hou, J.-H. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(36), 11774-11775.

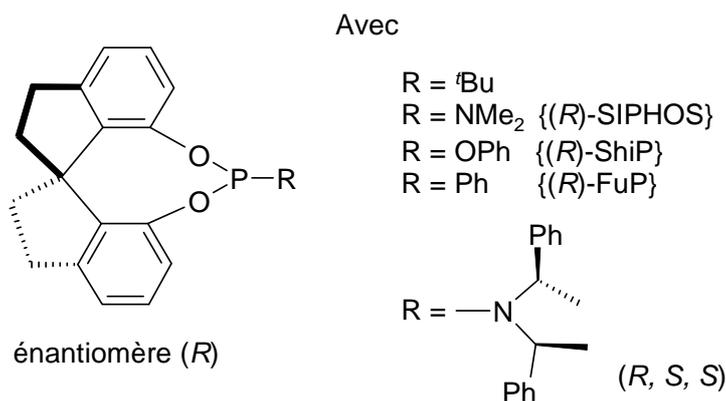


Figure II-14 : Structure des ligands spiro monodentes.

En 2009, Zhou¹²¹ poursuit son étude et s'intéresse à l'hydrogénation des *N,N*-dialkylénamines cycliques : les complexes du rhodium renfermant les ligands spiro ne conduisent qu'à une faible énantiosélectivité, 20% ee. De bons résultats sont obtenus quand de l'iridium est combiné au ligand spiro phosphoramidite (Figure II-14) où le phosphore est substitué par un groupement azoté renfermant deux carbone asymétrique : -N(*S,S*)CH(Ph)Me)₂. Après une étude de l'influence des additifs (AcOH, Et₃N, [Bu₄N]I, I₂) et du solvant il met en évidence que le système [Ir(1,5-COD)Cl]₂/ligand spiro phosphoramidite (0,5% molaire / 2,2% molaire), en présence de I₂ (5% molaire) pour passer de l'iridium (I) à l'iridium (III), à température ambiante sous 1 ou 50 bar, conduit à des excès énantiomériques de 72 à 97% (Figure II-15).

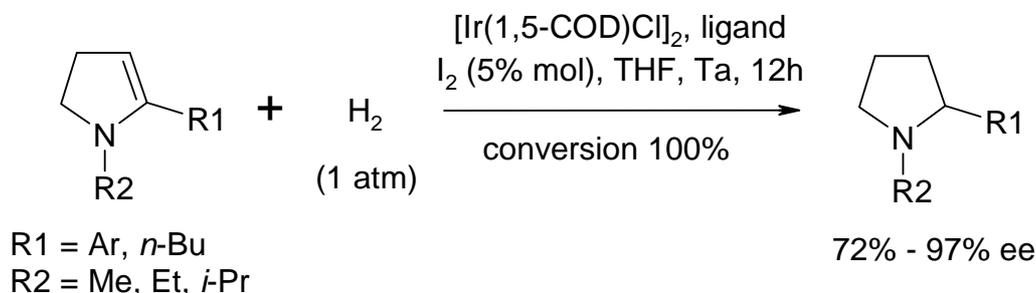


Figure II-15 : Hydrogénation des *N,N*-dialkylénamines cycliques.

Dans le même temps, des familles de ligands bidentes dissymétriques sont déclinés et testées en hydrogénation des alcènes mettant en jeu des complexes cationiques de l'iridium par les équipes de Pfaltz et d'Andersson avant de les appliquer à l'hydrogénation d'énamines *N,N*-substituées.

Le groupe de Pfaltz développe une famille de ligands bidentes N,P basée sur le motif oxazoline appelé ligand PHOX¹²² {4-(1,1-*R'*,*R''*-2-[2-(diarylphosphino)phényl]-4,5-dihydro-(4*S*)-oxazole]} (Figure II-16). Cette famille de ligands a été largement examinée dans l'hydrogénation des alcènes¹²³ et des alcènes tri- et

¹²¹ G.-H. Hou, J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(4), 1366-1367.

¹²² M. R. Krout, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, A. Schumacher, A. Pfaltz, *Org. Synth.*, **2009**, 86, 181-193.

¹²³ A. Lightfoot, P. Schnider, A. Pfaltz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(20), 2896-2899.

tétrafonctionnalisés¹²⁴ par les complexes cationiques de l'iridium préformés de type $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{\text{PHOX}\}][\text{X}]$. Plusieurs déclinaisons leur ont été apportées en modifiant par exemple le cycle renfermant l'azote, en passant d'un oxazole à un imidazoline¹²⁵ (ligand PHIM) ou en modifiant à la fois les fragments azoté et phosphine pour conduire ainsi aux ligands pyridine-phosphinite¹²⁶.

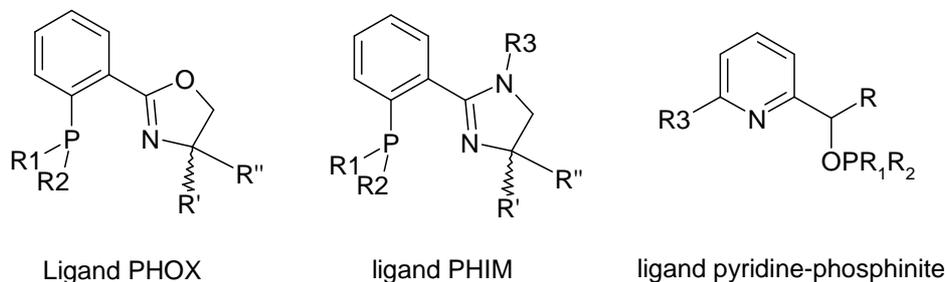


Figure II-16 : Ligands synthétisés et mis en œuvre par l'équipe de Pfaltz.

L'influence du contre anion non-coordinant¹²⁷ est également étudiée. Celui-ci influence considérablement la cinétique de la réaction, l'activité catalytique et la productivité du catalyseur. En effet la vitesse de la réaction décroît très fortement avec les anions $[\text{Al}\{\text{OC}(\text{CF}_3)_3\}_4]^- > [\text{BARF}]^- > [\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^- > [\text{PF}_6]^- > [\text{BF}_4]^- > [\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$. Les trois premiers contre anions permettent d'atteindre des TON très élevés (2000–5000) et montrent une très grande stabilité au cours de la réaction.

En 2009, l'étude de l'hydrogénation s'étend tout naturellement aux énamines non fonctionnalisées¹²⁸. Deux méthodes à basse température, -20°C , sont mises en œuvre dans des réactions de 5h avec les complexes cationiques de l'iridium préformés renfermant les ligands chiraux à base oxazoline ou pyridine (Figure II-17).

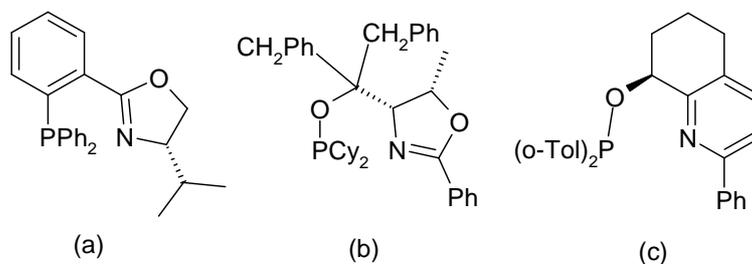


Figure II-17 : Structure des ligands mis en œuvre dans la référence 128.

Les ligands sont testés dans un premier temps sur des énamines possédant une double liaison terminale et dont la substitution de l'azote et du carbone en α varie. Les valeurs de conversion et d'excès énantiomérique obtenues dépendent grandement de la nature de l'énamine et distinguent les deux ligands présentés dans la Figure II-17 avec des conversions de 53 à 99 % et des excès énantiomériques de 7 à 91 % pour le ligand (a) mis en œuvre dans le complexe $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{\text{P,N}\}][\text{BarF}]$ (1% mol sous 10 à 50 bar de H_2 dans le CH_2Cl_2) et des conversions de 26 à 99 % et des excès énantiomériques de 8 à 92,5 % pour le ligand (b) introduit dans

¹²⁴ B. Wüstenberga, A. Pfaltz, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 174-178.

¹²⁵ F. Menges, M. Neuburger, A. Pfaltz, *Org. Lett.*, **2002**, 4(26), 4713-4716.

¹²⁶ R. Zalubovskis, E. Hörmann, A. Pfaltz, C. Moberg, *Arkivoc*, **2008**, 14, 58-66.

¹²⁷ S. P. Smidt, N. Zimmermann, M. Studer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 4685-4693.

¹²⁸ A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 2266-2269.

le complexe $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{\text{P},\text{N}\}][\text{BarF}]$ (0,5% mol sous 10 bar de H_2 dans le CH_2Cl_2 ou le MTBE). De cette étude préliminaire, une méthode optimisée pour les énamines *N*-benzylées est mise au point avec le complexe renfermant le ligand (b) dans les conditions précédemment décrites.

L'étude est ensuite étendue aux composés cycliques qui conduisent aux dérivés de la 6-méthoxy-1-tétraline.

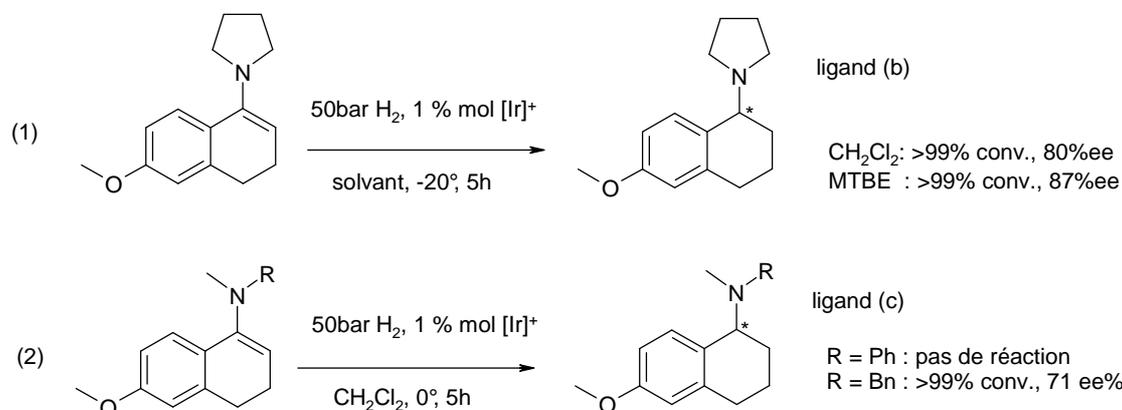


Figure II-18 : Hydrogénation des énamines cycliques conduisant aux 6-méthoxy-1-tétralines.

Une étude d'optimisation des conditions met en évidence la spécificité de chacun des substrats *N,N*-disubstitués qui requièrent différents ligands. Comme le montre la Figure II-18 la conversion observée est de plus de 99% pour l'énamine benzylée alors qu'elle est nulle pour l'énamine dont l'azote est substitué par un phényl. L'excès énantiomérique obtenu est modéré, de l'ordre de 71%.

Dans le même temps le groupe d'Andersson étudie la synthèse de ligands diastéréoisomériques dérivant du produit naturel (+)- α -pinène¹²⁹ et leur activité dans l'hydrogénation asymétrique d'alcènes¹³⁰ avec des complexes cationiques de l'iridium. En 2008, Andersson met en œuvre l'un de ces systèmes catalytiques pour l'hydrogénation d'énamines¹³¹ afin d'obtenir des amines tertiaires.

(b) *Hydrogénation des imines N-benzylées*¹³²

L'hydrogénation des imines est un thème de recherche très bien documenté dans la littérature : l'influence des différents paramètres et le mécanisme de l'hydrogénation ont été étudiés. Les premières hydrogénations des fonctions $\text{C}=\text{N}$ sont réalisées avec des catalyseurs hétérogènes de type platine et palladium sur charbon ou nickel de Raney. Leurs modifications par des auxiliaires chiraux puis les études sur la compréhension de cette induction chirale ont montré que les énantiosélectivités obtenues sont souvent faibles et difficilement reproductibles. Malgré d'important progrès l'hydrogénation énantiosélective des groupements prochiraux de

¹²⁹ J. J. Verendel, P. G. Andersson, *Dalton Trans.*, **2007**, 5603-5610.

¹³⁰ C. Hedberg, K. Källstrom, P. Brandt, L. K. Hansen, P. G. Andersson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2995-3001.

¹³¹ P. Cheruku, T. L. Church, A. Trifonova, T. Wartmann, P. G. Andersson, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49(51), 7290-7293.

¹³² [a] F. Splinder, H.-U. Blaser, *Enantioselective Hydrogenation of C=N Function and enamines*, Chapter 34, pp 1193-1213, [b] *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, J. G. de Vries, C. J. Elsevier, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

type C=N dont les imines, oximes, hydrazones, tout comme les énamines représentent encore un défi important. Les composés C=N ont des particularités chimiques qui rendent leur réduction stéréosélective beaucoup plus difficile que les composés C=O et C=C. L'amine mise en oeuvre dans la condensation conduisant à l'imine, ainsi que les oligomères engendrés lors de la condensation peuvent causer l'empoisonnement du catalyseur¹³³. En outre, l'imine issue de la condensation est sensible à l'hydrolyse et la coexistence des deux formes isomères *syn* et *anti* de l'imine tout autant que la présence de l'isomère énamine peuvent poser des problèmes pour l'hydrogénation sélective. Des travaux se sont intéressés à l'amination réductrice directe de la fonction C=N formée *in situ*¹³⁴.

Les premiers systèmes homogènes pour l'hydrogénation des imines décrits en 1975 sont des systèmes Ru/DIOP et Rh/DIOP mais il faut attendre 1984 et les travaux du groupe de Marko pour trouver des énantiosélectivités intéressantes avec des imines C=N-Alkyle mettant en jeu le complexe Rh/bdpp et un excès énantiomérique de 72%. Les années 1990 ont vu de remarquables progrès s'opérer jusqu'à l'industrialisation de l'hydrogénation du (*S*)-métolachlor (commercialisé sous le nom de Dual Magnum) en 1996 par un complexe diphosphine ferrocényle de l'iridium¹³⁵ sous 80 bar d'hydrogène, à 50°C en présence de [NBu₄]I/CH₃COOH. La réaction conduite avec ce système catalytique, dont le TON est de 1 000 000, atteint plus de 99% de conversion en moins de 8h avec un excès énantiomérique de 80%.

La substitution de l'atome d'azote qui modifie la basicité et le potentiel de réduction, influence l'hydrogénation tout autant que les substituants de la double liaison. On classe les substrats C=N en fonction de la substitution de l'atome d'azote (*N*-acylhydrazones, *N*-diphénylphosphinyle cétimine, *N*-sulfonimides) et du caractère cyclique ou acyclique de l'imine comme présenté dans la Figure II-19.

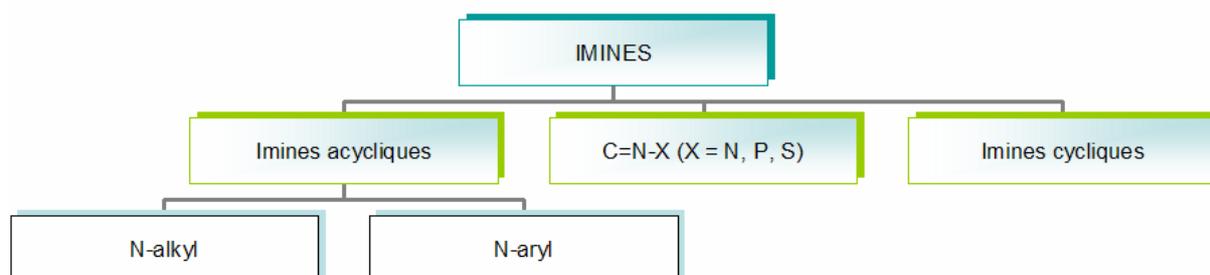


Figure II-19 : Classification des imines en fonction de leur *N*-substitution et de la *C*-substitution

De grandes tendances ont été dégagées au fur et à mesure des études. Si les complexes Ir-diphosphine sont très actifs pour les imines *N*-aryle, ils se désactivent très vite lorsqu'ils sont mis en œuvre avec des imines *N*-

¹³³ J. Bakos, Á. Orosz, B. Heil, M. Laghmari, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1684.

¹³⁴ V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, C. Fischer, A. Börner, *Adv. Synt. Cat.*, **2004**, 346(5), 561-565.

¹³⁵ H.-U. Blaser, R. Hanreich, H.-D. Schneider, F. Splinder, B. Steinacher, **2004**, The Chiral Switch of Matolachlor: The development of a Large-Scale Enantioselective Catalytic Process dans *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Chapitre 3, H. U. Blaser et E. Schmidt (Editeurs), Wiley-VCH, Weinheim.

alkyle. *A contrario*, les complexes à base de titanocène sont seulement actifs pour l'hydrogénation des imines *N*-alkyle et non pas pour des imines *N*-aryle.

Les imines les plus largement étudiées sont les *N*-aryle imines car elles présentent des facilités à l'hydrogénation et permettent ainsi de mettre en évidence les propriétés énantiosélectives des ligands nouvellement synthétisés.

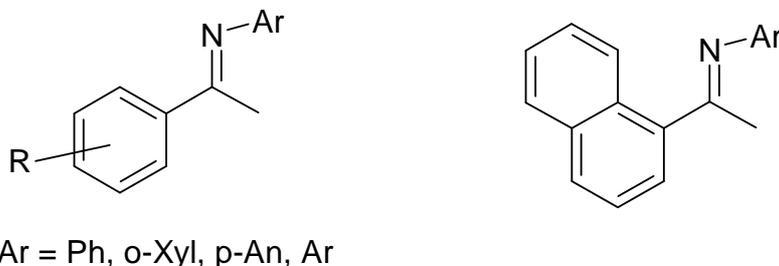


Figure II-20 : Structures des imines *N*-aryles classiquement rencontrées.

Cependant, nous allons nous intéresser plus particulièrement aux *N*-alkyle imines et surtout aux imines benzylées qui constituent à la fois l'objet de notre étude mais qui intéressent l'industrie car elles conduisent potentiellement à des matériaux de départ faciles à cristalliser sous une forme pure et peuvent conduire aux amines primaires chirales par hydrogénolyse du groupement benzyle. Ci-dessous, sont représentées les imines *N*-benzylés les plus étudiées dans la littérature, celles de l'acétophénone (a) et son analogue saturé (b).

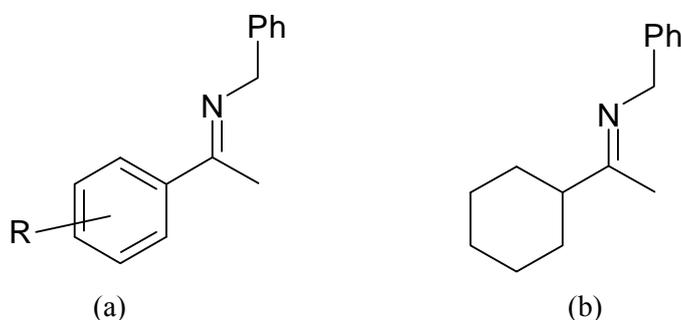


Figure II-21 : Structure des imines *N*-benzylées : (a) *N*-benzyl-(1-phényléthyldène)amine (b) *N*-benzyl-(1-cyclohexyléthylidène)amine.

(i) Hydrogénation par le catalyseur de Buchwald¹³⁶

Dans l'hydrogénation des imines, comme nous l'avons vu précédemment pour les énamines, le complexe précurseur dit de Buchwald, est mis en œuvre à hauteur de 5% molaire par rapport au substrat. L'espèce active, *a priori* un hydrure de titane(III), est préparée par traitement du complexe dans une solution de THF

¹³⁶ [a] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7562-7564, [b] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*(27), 7627-7629, [c] C. A. Willoughby, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965, [d] A. Viso, N. E. Lee, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9373-9373. [e] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11703-11714.

avec 10 % molaire de *n*-butyllithium suivi par 3 équivalents de phénylsilane. L'hydrogénation est réalisée sous 5 à 140 bar d'hydrogène à 65°C dans le THF pour des imines cycliques, dont les dérivés des pyrrolines^{136d}, mais aussi pour des imines acycliques. Le comportement du complexe est très différent lorsqu'on passe d'une classe d'imine à l'autre. L'hydrogénation des imines cycliques est réalisée avec un bon rendement de 70 à 93% et un excellent excès énantiomérique de 95 à 99%. Le passage aux imines acycliques est caractérisé par une nette diminution de l'excès énantiomérique qui s'explique par la coexistence dans le substrat de départ des deux isomères *syn* et *anti* ou *Z* ou *E* de l'imine^{136e}. Du fait de l'encombrement du complexe titanocène, des interactions stériques différentes entre les deux isomères et le complexe expliquent la formation préférentielle de l'une des deux amines chirales. Parmi les imines acycliques étudiées, Buchwald *et al.* se sont intéressés tout particulièrement aux imines *N*-benzylées et en particulier à la *N*-benzyl-(1-cyclohexyléthylidène)amine.^{136e} Dans ce cas, au mélange d'isomères *anti/syn* de 11/1 des imines à hydrogéner, s'ajoutent des phénomènes d'isomérisation *syn/anti* sous l'influence de la pression, mais aussi des isomérisations de position de la double liaison.

Ce complexe titanocène chiral, bien que plus efficace pour les imines *N*-aryles, a permis d'hydrogéner une large gamme de *N*-alkylimines conduisant à des amines secondaires avec une énantiosélectivité modérée voire bonne.

(ii) Hydrogénation des imines *N*-benzylées par des complexes du rhodium

Comme nous l'avons précédemment mentionné, la première hydrogénation d'une double liaison C=N a été réalisée par Kagan. L'hydrosilylation de la *N*-benzyl-(1-phényléthylidène)amine (cf. Figure II-21, (a)) est décrite en mettant en œuvre le complexe du rhodium avec la (+)-DIOP : l'amine est obtenue avec un excès énantiomérique de 65%.

Un nombre limité d'hydrogénations directes par des complexes du rhodium ont été décrites depuis 1975 sur ces dérivés de la *N*-benzyl-(1-phényléthylidène)amine.

Tableau II-2 : Sélection des conditions opératoires et des performances des complexes du rhodium dans l'hydrogénation du *N*-benzyl-(1-phényléthylidène)amine.

Entrée	Complexe	additif	S/C	Rdt %	ee%	TOF(h ⁻¹)	Réf.
1(a)	[Rh(nbd)Cl] ₂ +	KI	100	> 99	79	-	137a
	(<i>R</i>)-CycPHOS	-	100	-	91	16	137b

¹³⁷ [a] G.-J. Kang, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. K. I. James, J. Kutney, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1466. [b] A. G. Becalski, W. R. Cullen, M. D. Fryzuk, B. R. James, G. J. Kang, S. J. Rettig, *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 5002-5008.

2(b)	[Rh(COD)Cl] ₂ + BDPPmonosulf.		100		96	16	138
3(c)	[Rh(NBD)((-)- BDPP]ClO ₄	15-crown-5	100	73	89		139
4	Rh-Deguphos	60	200		98	60	140

Conditions expérimentales : (a) 20°C, 70 bar, solvant : benzène ou toluène/méthanol : 1/1, (b) 20°C, 70 bar, EtOAc/H₂O, (d) 25°C, 70 bar H₂ AOT / benzène.

L'hydrogénation d'imines *N*-benzylées non cycliques a été étudiée dès 1988 par Kang *et al.*¹³⁷ mettant en œuvre le complexe formé *in situ* à partir du [RhCl(NBD)]₂ et du ligand chiral bidente, (*R*)-cycphos (Figure II-22) dans un mélange méthanol/benzène(1/1) sous 70 bar à 20°C pour conduire après 18h à un excès de 70% environ pour une conversion de 100%. Afin d'augmenter l'excès énantiomérique plusieurs voies sont explorées. La première consiste à introduire le complexe préformé [Rh(NBD){(*R*)-cycphos}][PF₆]. Ceci conduit, après 46h et une conversion de 100%, à un excès énantiomérique nul. Une seconde voie est l'ajout d'additifs tel que l'iodure de potassium, KI. Dans un premier temps la vitesse de la réaction est considérablement ralentie, 100% conversion en 72h, mais l'excès énantiomérique atteint 84%. C'est la combinaison de la diminution de la température, de l'augmentation de la pression à 100 bar et de la présence de KI qui conduit au meilleur résultat : 4°C, 90 h, 87% ee ; -25°C dans le MeOH/Toluène (10/5 ml), 144 h, 91% ee.

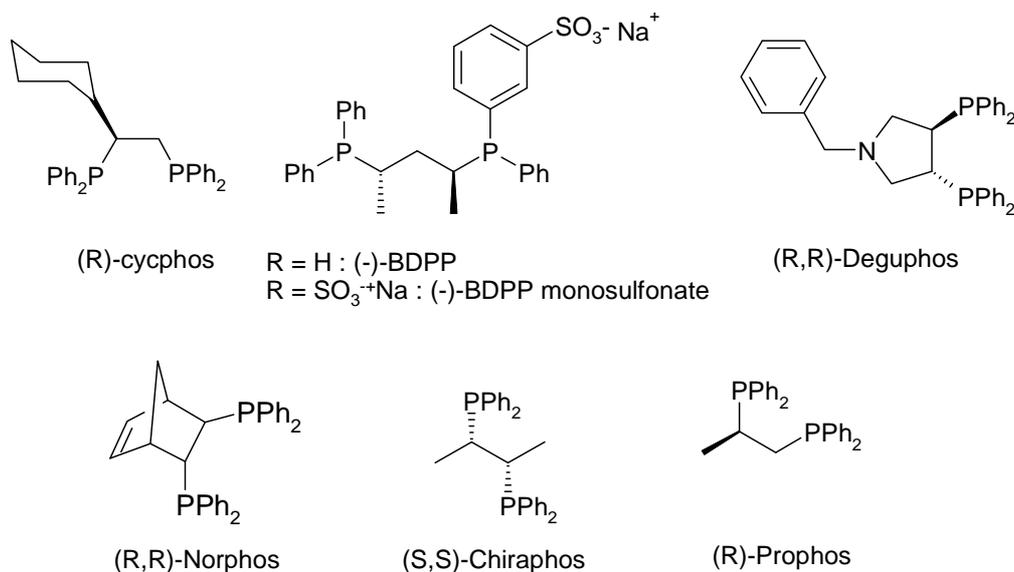


Figure II-22 : Ligands phosphorés bidentes mis en œuvre.

¹³⁸ C. Lensink, E. Rijnberg, J. G. de Vries, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **1997**, *116*, 199-207.

¹³⁹ J. M. Buriak, J. A. Osborn, *Organometallics*, **1996**, *15*, 3161-3169.

¹⁴⁰ R. Kadyrov, T. H. Riermeier, U. Dingerdissen, V. Tararov, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067-4070.

Le ligand diphosphine chiral, bis(diphénylphosphino)pentane (BDPP), (Figure II-22), est mis en œuvre en 1993 dans l'hydrogénation diastéréosélective des imines α -méthylbenzylées, substitués par des groupements alkyle ou aryle. L'hydrogénation est réalisée à partir de l'imine *N*-benzylée dans le méthanol sous 70 bar de H₂ à 20°C en présence de 1% molaire de [RhCl(1,5-COD)]₂ et de 2% molaire de (2*S*,4*S*)-BDPP.

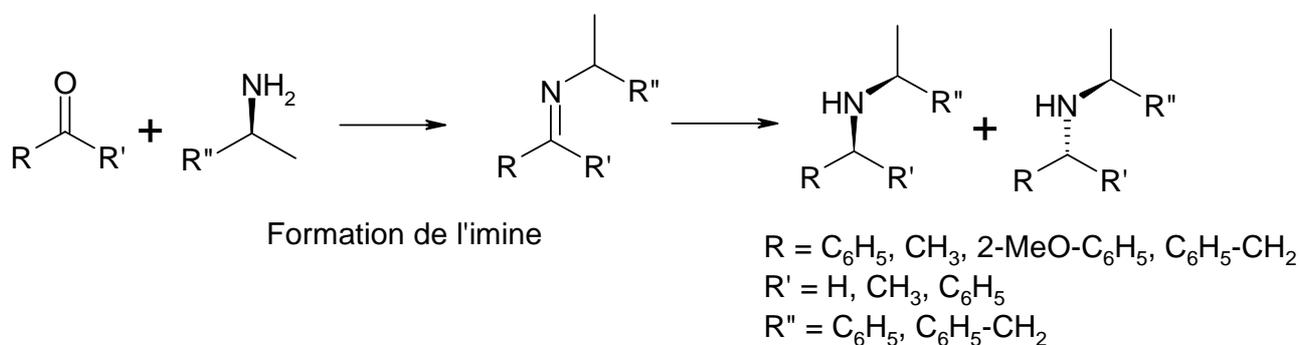


Figure II-23 : Schéma général de l'hydrogénation de l'imine préformée.

L'activité du ligand est comparée à d'autres ligands : ceux possédant un squelette carboné avec deux carbones sont non sélectifs. La vitesse de la réaction décroît pour les autres diphosphines comme suit : (2*S*,4*S*)-BDPP = DIOP > (*R*)-PROPHOS = Chiraphos.

Le ligand BDPP sous sa forme sulfonée hydrosoluble, mis en œuvre par Amrani et al.¹⁴¹ dans l'hydrogénation en système biphasique, est étudié à nouveau en 1997 par de Vries dans l'hydrogénation asymétrique de la *N*-benzyl-(1-phényléthylidène)amine. Le catalyseur est préparé *in situ* à partir du dimère [RhCl(1,5-COD)]₂ et de deux équivalents de ligand BDPP monosulfonate (Figure II-22). L'hydrogénation est réalisée dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau sous 70 bar d'hydrogène et conduit à l'amine avec un excès énantiomérique de 94% et une conversion de 100%. L'application de ce système à d'autres imines ne conduit à aucune hydrogénation ; de même, un essai mis en œuvre à partir d'un mélange équimolaire d'acétophénone et de benzylamine conduit à une inhibition complète de l'activité.

Ce même ligand a été repris en présence de micelles réversibles dans le complexe cationique préformé [Rh(NBD){(-)-BDPP}][ClO₄]. L'ajout des micelles AOT ou bis(2éthylhexyl) sulfosuccinate de sodium comme co-solvant au benzène en présence d'éther-couronne a permis en 69h d'obtenir avec un rendement de plus de 99% un excès énantiomérique de 87% contre 64% en absence de AOT.

En 2003, Börner *et al.*¹⁴⁰ mettent en œuvre la première amination réductrice asymétrique homogène conduisant à une énantiosélectivité élevée. Ils aboutissent à la synthèse d' α -*N*-benzyl acides aminés. Ce qui est intéressant dans cette étude est que l'hydrogénation est conduite sur l'imine benzylée formée *in situ* à partir d'acides α -cétone et de la benzylamine sans qu'il y ait désactivation du complexe du rhodium comme précédemment décrit. Une librairie de 96 ligands chiraux est testée en microréacteurs avec [Rh(1,5-COD)₂][BF₄] et [RhCl(1,5-COD)]₂. A l'issue de ce test, les ligands portant des groupements

¹⁴¹ Y. Amrani, L. Lecomte, D. Sinou, J. Bakos, I. Toth, B. Heil, *Organometallics* **1989**, 8, 542-547.

diphénylphosphino et formant des chélates à cinq membres donnent les meilleurs résultats. Les ligands (*R,R*)-Norphos, (*S,S*)-Chiraphos et (*R,R*)-Deguphos, (Figure II-22), conduisent respectivement à un rendement de 99%, 99% et 98% et à un excès énantiomérique de 95% (*S*), 91% (*R*) et 92% (*S*), après 24 heures de réaction à température ambiante sous 60 bar dans le méthanol en présence d'acide phénylpyruvique, de 1,2 équivalent de benzylamine, de 1% molaire de $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})_2][\text{BF}_4]$ et de 1% molaire de ligand. Des études plus poussées réalisées avec le ligand (*R,R*)-Deguphos montrent que les meilleurs rendements sont obtenus pour les solvants alcooliques, en particulier le méthanol, et que les acides (CF_3COOH et HCl) augmentent la vitesse de la réaction quand, dans le même temps, les bases fortes (DMAP, *t*-BuOK) et les solvants aprotiques ne conduisent à la formation d'aucun produit. Le complexe préformé $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{R,R})\text{-Deguphos}\}][\text{BF}_4]$ permet d'atteindre à la formation de l'amine avec 99% de rendement et un excès énantiomérique de 98% (*S*).

L'amination réductrice est étendue à d'autres acides d' α -cétoniques avec le complexe cationique préformé $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{R,R})\text{-Deguphos}\}][\text{BF}_4]$ sous 60 bar de H_2 , dans le méthanol à température ambiante. Les rendements observés varient en fonction de la substitution de la cétone mais pour la majorité des substrats un rendement de 79 à 99 % et un excès énantiomérique de 81 à 90% peuvent être atteints.

(iii) Hydrogénation des imines *N*-benzylées par des complexes de l'iridium

De très nombreux systèmes catalytiques à base d'iridium se sont révélés très actifs dans différentes réactions organiques et en particulier en hydrogénation et ont été développés¹⁴². A nouveau, et compte tenu de dépendance substrat/catalyseur observée pour les complexes du rhodium ou de l'iridium, nous avons choisi de focaliser notre étude de la bibliographie au complexe homogène de l'iridium actif dans l'hydrogénation des imines *N*-benzylées. Les études présentées ci-dessous mettent en jeu, d'une part des ligands monophosphines et d'autre part des ligands bidentes P,N dissymétriques dont les structures sont présentées dans la Figure II-24.

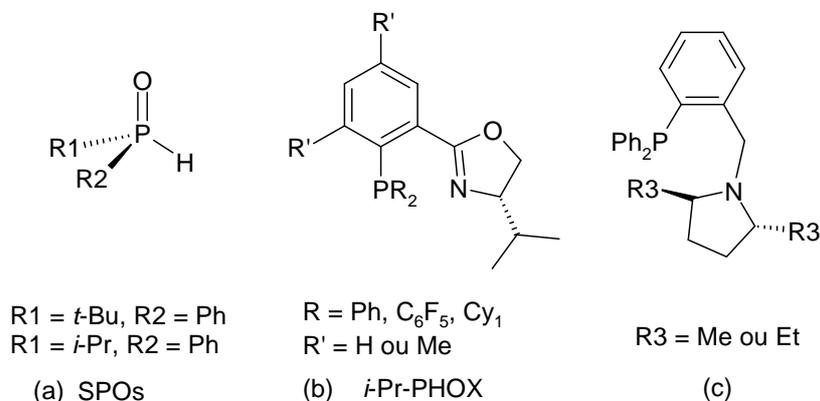


Figure II-24 : Structure des ligands.

¹⁴² L. A. Oro et C. Claver, 2009, *Iridium Complexes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim.

Tableau II-3 : Sélections des conditions opératoires et des performance de complexes de l'iridium mis en œuvre dans l'hydrogénation des imines *N*-benzylées dérivées de l'acétophénone.

Entrée	Complexe	Additif	S/C	Conv.%	ee%	Réf.
1(a)	[Ir(1,5-COD)Cl] ₂ + SPOs	Pyridine	100	100	80	143
2(b)	[Ir(1,5-COD){ <i>i</i> -Pr-PHOX}][PF ₆]	-	25	100	76	144
3(c)	[Ir(1,5-COD){ <i>i</i> -Pr-PHOX}][BarF]	-				145
4(c)	[Ir(1,5-COD){P,N}][BF ₄]	-	25	100	24(<i>S</i>)	146
5(d)	[Ir(1,5-COD){P,N}][PF ₆]	-	50	100	60- 82(<i>S</i>)	147

Conditions Opératoires : (a) Ta, 25 bar, toluène ; (b) Ta, 100 bar, CH₂Cl₂, (c) 40°C, 30 bar, 20h, CO₂ supercritique, (d) 25°C, 50 bar, 12h, CH₂Cl₂.

En 2003, de Vries *et al.*¹⁴³ étudient l'hydrogénation d'imines basées sur le motif acétophénone par des complexes formés *in situ* par addition au dimère [IrCl(1,5-COD)]₂ de 4 équivalents d'oxyde de phosphines secondaires (SPOs) dans le toluène à température ambiante sous 25 bar d'hydrogène (Entrée 1, Tableau II-3). L'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényléthylidène)amine menée dans un premier temps avec un rapport ligand SPO/Ir de 1 montre de très bonnes vitesses de réaction (100% de conversion en 0,8 heure) mais une très faible énantiosélectivité de 10%. La variation du solvant montre que les meilleurs résultats sont obtenus dans le toluène ou le dichlorométhane. La mise en œuvre d'additifs classiquement utilisés avec les complexes de l'iridium¹⁴³, I₂, [NBu₄]I, K₂CO₃, *t*-BuOK, Na₂CO₃, amines primaires, phthalimide, AgCOOCF₃, et AgBF₄, a un effet négatif sur les hydrogénations. En s'inspirant du complexe de Crabtree¹⁴⁸, [Ir(1,5-COD)(PCy₃)Py][PF₆], très actif dans l'hydrogénation des alcènes, la pyridine est mise en œuvre comme additif. Une quantité optimale de 2 équivalents de pyridine par rapport à l'iridium est déterminée ; dans ces proportions, 1 équivalent de ligand et 2 équivalents de pyridine conduisent après 24 heure à une conversion de 98% et un excès de 78% (*S*). La diminution de la température, bien que ralentissant considérablement la réaction (75 % de conversion après 120 h de réaction à 0°C) permet d'augmenter sensiblement l'excès

¹⁴³ X.-b. Jiang, A. J. Minnaard, B. Hessen, B. L. Feringa, A. L. L. Duchateau, J. G. O. Andrien, J. A. F. Boogers, J. G. de Vries, *Org. Lett.*, **2003**, 5(9), 1503-1506 et les références 29 à 33 citées.

¹⁴⁴ P. Schnider, G. Koch, R. Prétôt, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Krüger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3(6), 887-892

¹⁴⁵ S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6421-6429.

¹⁴⁶ J. P. Cahill, A. P. Lightfoot, R. Goddard, J. Rust, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9(24), 4307-4312.

¹⁴⁷ C. Blanc, F. Agbossou-Niedercorn, G. Nowogrocki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15(14), 2159-2163.

¹⁴⁸ [a] R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 331; [b] R. H. Crabtree, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 135, 395.

énantiomérique. De telles valeurs sont retrouvées pour les dérivés substitués en *para* par les groupements H et OMe.

Six ans plus tôt, Pfaltz¹⁴⁴ met en œuvre son ligand PHOX dans l'hydrogénation d'imines *N*-phényle et *N*-benzyle (Entrée 2, Tableau II-3). En présence de 4% molaire du complexe préformé $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{i\text{-Pr-PHOX}\}][\text{PF}_6]$ à température ambiante sous une pression de 100 bar dans le dichlorométhane, les variations des substituants R et R' du ligand (ligand (b), Figure II-24) donnent lieu à des excès énantiomériques de 15% à 76% permettant de sélectionner la substitution optimale du ligand PHOX avec R = Ph, R' = Me (conversion 100%, excès énantiomérique 76 %). La variation du substrat *N*-benzylé montre une forte influence des substituants du carbone de la double liaison. Ainsi la substitution du noyau aromatique en position *ortho* entraîne une diminution de l'excès énantiomérique alors que la substitution en position *para* par des groupements méthoxy, chlorure, trifluorométhyl conduisent à un excès énantiomérique plus élevé, 79%. Il est à noter que contrairement au système titanocène de Buchwald, aucune corrélation entre l'énantiosélectivité et le rapport des isomères *E* et *Z* n'a été trouvée. Comme précédemment l'effet des additifs est étudié, mais l'ajout et l'augmentation d'iodure (sous forme de $[\text{NBu}_4]\text{I}$) diminue de façon très importante l'excès énantiomérique : 0 % : 72% ee (*R*), 1 équiv. 10% ee (*S*), 25 équiv. 7% ee (*S*). Notons que le complexe $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{i\text{-Pr-PHOX}\}][\text{PF}_6]$ mis en œuvre par Pfaltz¹⁴⁴ dans l'hydrogénation des oximes n'a conduit à aucune conversion. Cette même hydrogénation est examinée en 1999 avec le ligand PHOX substitué par R = R' = H (ligand (b), Figure II-24) dans le CO₂ supercritique¹⁴⁵ sous 40 bar et, pour comparaison, dans le dichlorométhane sous 100 bar à 40°C. Si en présence de solvant chloré l'hydrogénation peut être obtenue avec une conversion de 99% et un excès énantiomérique de 72%, la conversion dans le CO₂ supercritique diminue à 30% sans que l'excès énantiomérique n'ait été mesuré (Entrée 3, Tableau II-3). Guiry *et al.* montrent, dans des conditions analogues, que l'hydrogénation des mêmes imines *N*-benzylées par un ligand proche en structure de la PHOX (ligand (c), Figure II-24) conduit à des énantiosélectivités faibles, 21% ee R3 = Me et 24% ee R3 = Et.

Une autre classe de ligand P,N, les aminophosphine-oxalines¹⁴⁷, est également étudiée pour l'hydrogénation des *N*-phényl et *N*-benzylimine (Entrée 5, Tableau II-3). Ces ligands, qui peuvent être obtenus à partir d'acides aminés sont représentés dans la Figure II-25, avec les valeurs des conversions et des excès énantiomériques obtenues lors de l'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényléthyldène)amine dans le dichlorométhane à 25°C sous 50 bar d'hydrogène et un rapport substrat catalyseur de 50. Le complexe $[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{\text{P,N}\}][\text{PF}_6]$ et son analogue [BarF] qui renferme le ligand le plus rigide et le plus encombré permet d'obtenir le meilleur excès énantiomérique, soit 81 et 82% en 12 heures de réaction (ligand (a), Figure II-25). Les excès obtenus avec les deux autres ligands ((b) et (c), Figure II-25) dans les mêmes conditions conduisent à des excès énantiomériques inférieurs, de 62 et 60%.

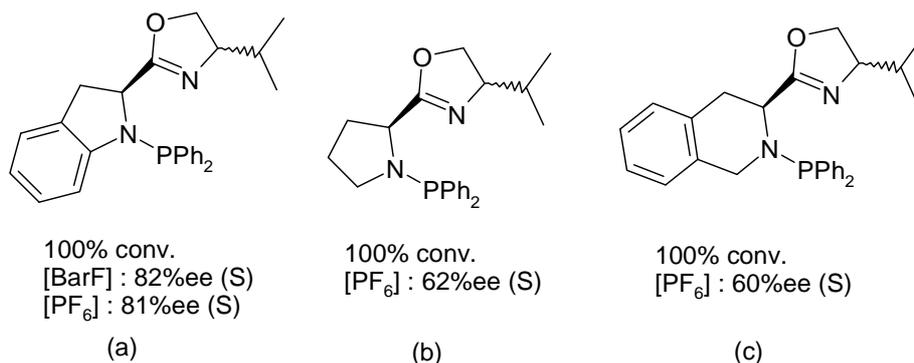


Figure II-25 : Structure de ligands P,N, aminophosphine-oxalines.

Il est également important de mentionner les travaux de Zhang¹⁴⁹ qui en 2009 réalise la première hydrogénation d'imine non protégée N-H. Pour cela, il met en œuvre des complexes de l'iridium dans l'hydrogénation de chlorhydrates des imines obtenues à partir d'alcynes. Il montre qu'une large gamme de substrats peut être hydrogénée sous 10 bar à température ambiante avec plus de 99% de conversion formant *in situ* le complexe de l'iridium à partir du dimère [IrCl(1,5-COD)]₂ et du ligand diphosphine ferrocénique (*S,S*)-f-Binaphane avec une conversion de plus de 99%, des rendements de 90 à 95 % et un excès énantiomérique de 80 à 95% pour la plupart des chlorhydrate d'imines.

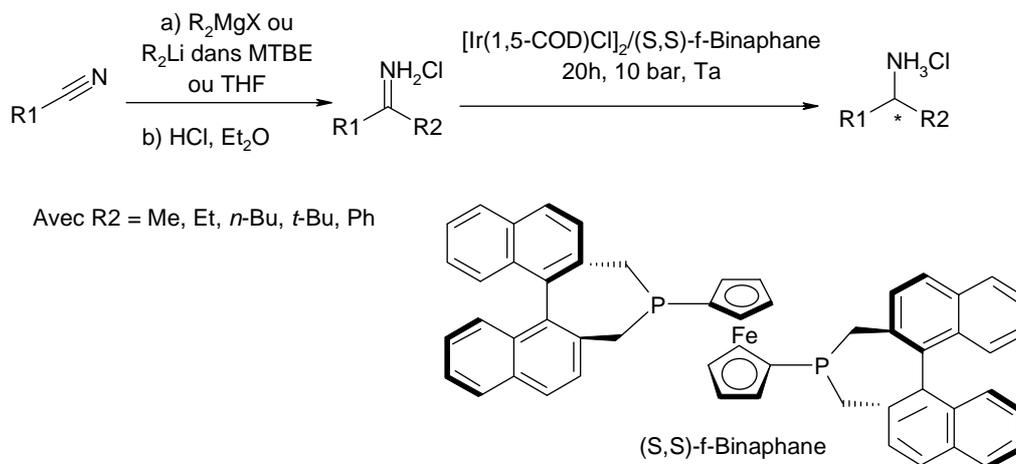


Figure II-26 : Hydrogénation des *N,N*-dialkylénamines cycliques.

La littérature renferme de nombreux exemples d'hydrogénation d'énamides par des complexes du rhodium et d'imines *N*-aryle par des complexes de l'iridium. Jusqu'à présent seul le Métholachor constitue un exemple d'hydrogénation d'imines industriellement applicable. L'hydrogénation quantitative et énantiosélective des énamines non fonctionnalisées par des groupements carbonyle tout comme l'hydrogénation des imines *N*-alkyle sont des sujets qui constituent encore des défis que seuls quelques systèmes catalytiques ont pu relever ces dernières années.

¹⁴⁹ G.-H. Hou, F. Gosselin, W. Li, J. C. McWilliams, Y. Sun, M. Weisel, P. D. O'Shea, C.-Y. Chen, I. W. Davies, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131(29), 9882-9883,

I.1.2 Mécanismes d'hydrogénation

Les mécanismes d'hydrogénation des alcènes par le complexe de Wilkinson d'une part et des énamides ou des précurseurs d'acides aminés par des complexes du rhodium comportant une diphosphine bidente sont des mécanismes bien connus. Toutefois, le mécanisme d'hydrogénation des énamides publié dans les années 80 demeure un sujet d'études très actif. Le mécanisme d'hydrogénation des imines demeure moins bien connu et en tout cas, beaucoup plus spécifique du complexe mis en œuvre. L'enjeu de toutes ces recherches est la mise à jour du cycle catalytique propre à chacun des systèmes, à sa rationalisation en fonction des propriétés conjuguées du ligand et du centre métallique. Cette compréhension passe par la mise à jour des intermédiaires clefs du cycle ainsi que sur l'ordre des étapes. Afin d'élucider les différentes étapes du cycle et leurs caractéristiques, de nombreuses études ont été menées. Parmi celles-ci, on peut citer l'étude des effets isotopiques pour déterminer l'étape cinétiquement déterminante, la RMN en conditions stœchiométriques à basse température pour piéger les espèces du cycle, des études RMN sous pression afin d'être dans les conditions d'analyse les plus proches des conditions d'hydrogénation et depuis une dizaine d'années, les calculs théoriques par DFT qui modélisent les chemins réactionnels et les espèces intermédiaires. Nous avons rédigé une mise au point¹⁵⁰ traitant du mécanisme d'hydrogénation des énamides, énamines et imines illustrant ces études et dont une copie est fournie en annexe.

La réaction d'hydrogénation est formellement très simple : on additionne sur une insaturation deux atomes d'hydrogène. Ceci implique dans le mécanisme une étape d'addition oxydante de l'hydrogène et une étape de coordination du substrat sur le centre métallique. L'activité catalytique du complexe dépend du bon déroulement de ces deux étapes et des transferts successifs des deux hydrures du centre métallique vers la double liaison. La coordination énantiotopique de l'insaturation au métal induite par l'encombrement des ligands, les interactions entre les substituants du substrat et les substituants du ligand conduit au transfert préférentiel de l'hydrure vers un des deux atomes de l'insaturation C=X (X = C pour les énamides et les énamines et X = N pour les imines). Cette dernière caractéristique est très bien expliquée et illustrée par la théorie des quadrants.

Bien que l'hydrogénation des alcènes ne constitue pas le cœur de ce travail, nous nous intéresserons dans un premier temps aux grands aspects du cycle catalytique emprunté par le complexe de Wilkinson dans l'hydrogénation des alcènes car les énamines sont des alcènes substitués en α par un groupement azoté. Nous évoquerons ensuite les grands aspects des mécanismes d'hydrogénation des énamides et en particulier l'opposition des voies saturées et insaturées. Enfin nous verrons certains aspects de l'hydrogénation des imines.

¹⁵⁰ A. Fabrello, A. Bachelier, M. Urrutigoity, P. Kalck., *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 273-287 et références mentionnées.

(1) Mécanisme d'hydrogénation des alcènes : le complexe de Wilkinson

L'un des premiers complexes homogènes d'hydrogénation est le complexe de Wilkinson ; très vite son cycle a été étudié et complètement élucidé (Figure II-27). Le complexe précurseur $[\text{Rh}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3]$ peut emprunter deux voies différentes pour réaliser l'hydrogénation de l'alcène. Le précurseur peut subir directement l'addition de H_2 , qui est une étape lente, puis une des monophosphines se décoordonne pour libérer une position de coordination et permettre à l'alcène de se coordonner par la double liaison. L'autre voie implique la décoordination d'une monophosphine, puis la coordination d'une molécule de solvant. Le complexe monosolvaté plan-carré subit l'addition oxydante de H_2 . L'alcène se coordonne ensuite comme précédemment. L'étape suivante commune est la *cis*-migration de l'hydrure vers l'un des deux carbones électrophiles. L'espèce alkyle ainsi formée est σ -liée au rhodium par une liaison σ . L'élimination réductrice du second hydrure en *cis* conduit à la libération de l'alcane et la régénération de l'espèce monosolvatée plan-carré.

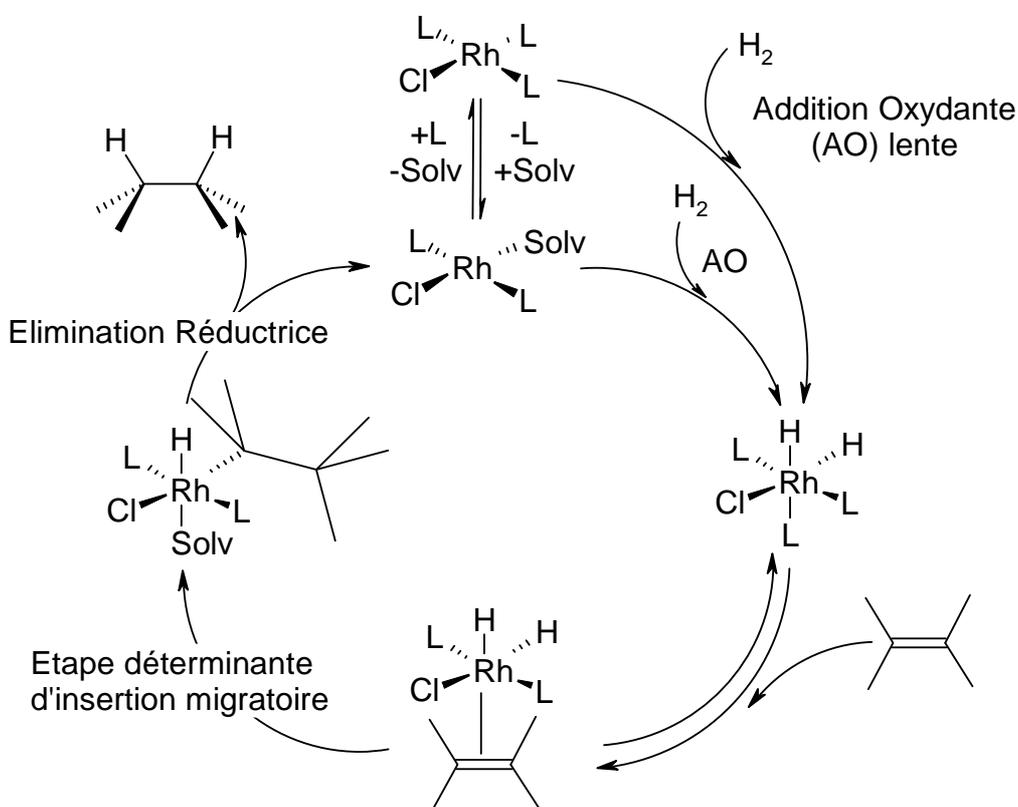


Figure II-27 : Cycle d'hydrogénation du complexe de Wilkinson.

Les espèces hydrure formées au cours du cycle peuvent être interceptées en RMN et donnent de nombreuses informations sur les intermédiaires du cycle. En outre, il est possible de préformer certaines de ces espèces hydrures. Comme nous le verrons au Chapitre III, dans le cas du rhodium, il est possible d'obtenir des informations directes sur la structure du complexe.

(2) Mécanisme d'hydrogénation des énammides par des complexes du rhodium

Le cycle d'hydrogénation des énammides est très tôt étudié et élucidé. En 1987, Landis et Halpern¹⁵¹ étudient la cinétique, le mécanisme et en particulier l'origine de l'énantiosélectivité dans l'hydrogénation du (*Z*)-méthyl- α -acétamidocinnamate (MAC) par la (*R,R*)-DIPAMP (et dans sa version achirale, par la diphos ou le dpe). En 1982, Brown et Parker¹⁵² s'intéressent également au mécanisme d'hydrogénation. Au cours de leurs études les deux équipes montrent que l'hydrogène moléculaire réagit plus rapidement avec l'adduit substrat-catalyseur diastéréomérique thermodynamiquement défavorisé. En 1993, Philipsborn *et al.*¹⁵³ focalisent leurs études sur l'étape cruciale de l'addition du dihydrogène et de l'effet électronique des substituants de l'alcène. Mais le point particulier mis en évidence au cours de l'hydrogénation est le rôle déterminant de la coordination du groupement acyle de l'azote.

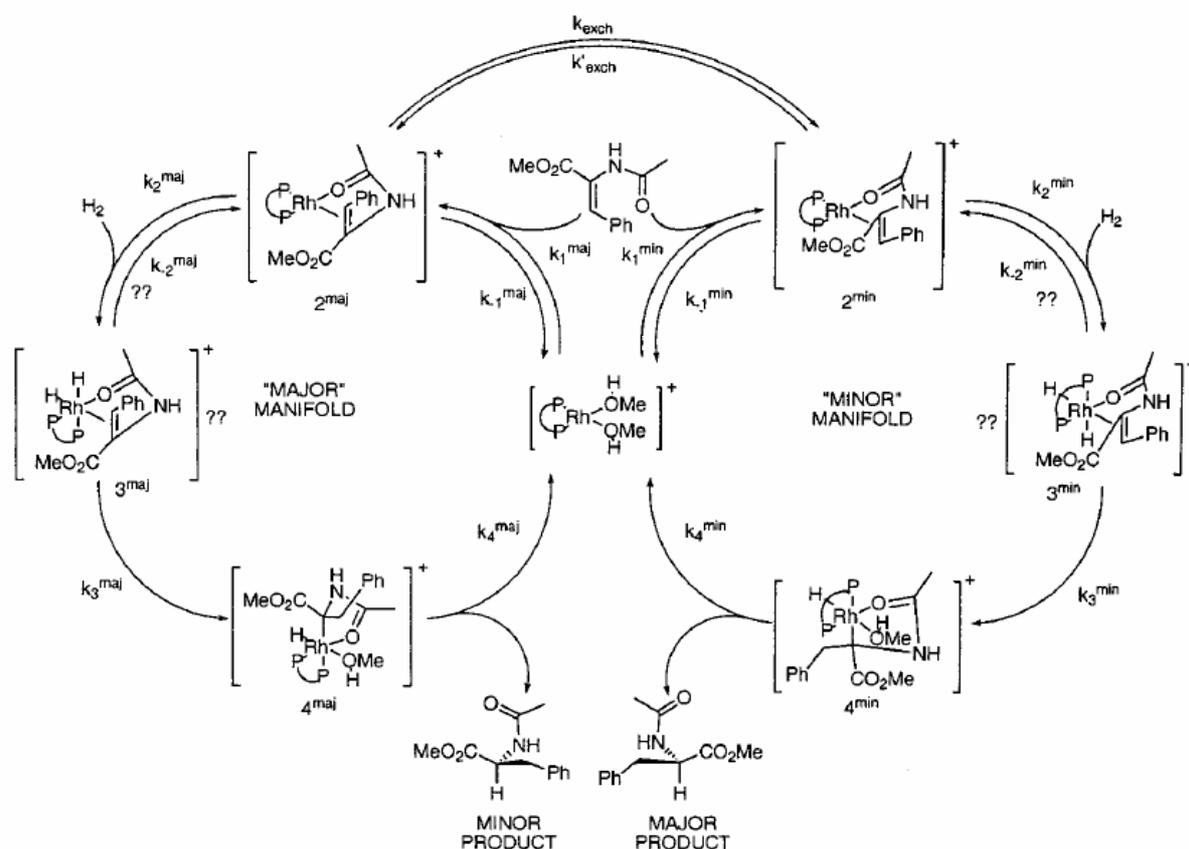


Figure II-28 : Cycle catalytique dans le méthanol proposé par Halpern et Landis (Extrait de la référence 154[b]).

Ces études ont été approfondies et étendues à d'autres ligands avec des calculs théoriques menés par Felgus et Landis¹⁵⁴ sur les différents états de transition possibles. En 1991, Landis étudie ainsi le cycle avec un complexe où la diphosphine est assimilée à deux PH_3 , puis en 2000 reprend l'étude du cycle avec la

¹⁵¹ C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1746-1754.

¹⁵² J. M. Brown, D. Parker, *Organometallics*, **1982**, *1*, 950-956.

¹⁵³ B. R. Bender, M. Koller, D. Nanz, W. von Philipsborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5889-5890.

¹⁵⁴ [a] C. R. Landis, P. Hilfenhaus, S. Felgus, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8741-8754; [b] S. Felgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714-12727; [c] S. Felgus, C. R. Landis, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2374-2386.

MeDUPHOS simplifiée sous la forme $H_2P-(CH=CH)-PH_2$, prend en compte les phospholanes, et enfin le ligand MeDUPHOS avec les méthyles et le cycle aromatique. Toutes ces études confortent le mécanisme initialement proposé pour la diphos, qui implique la coordination préalable de l'énamide sur l'espèce dissolvatée. On parle alors de la voie 'insaturée'.

En 2006, une étude menée par Morokuma *et al.*¹⁵⁵ cherche à déterminer l'origine de l'énantiosélectivité en s'appuyant sur les états de transition calculés dans le mécanisme d'hydrogénation des énamides par le complexe Rhodium(I)/BINAP où sont coordonnés la diphosphine et le substrat via la double liaison et l'atome d'oxygène.

En 2000, Gridnev et Imamoto¹⁵⁶ mettent en évidence qu'une seconde voie est possible, la voie dite 'dihydrure' dans le cas des complexes cationiques du rhodium $[Rh(NBD)\{BisP^*\}][BF_4]$ où le BisP* est le (*S,S*)-1,2-bis(*tert*-butylméthylphosphino)éthane, un ligand diphosphine¹⁵⁷ dans lequel la chiralité est portée par les deux atomes de phosphore stéréogéniques. Cette voie « dihydrure » est étendue à d'autres ligands analogues¹⁵⁸.

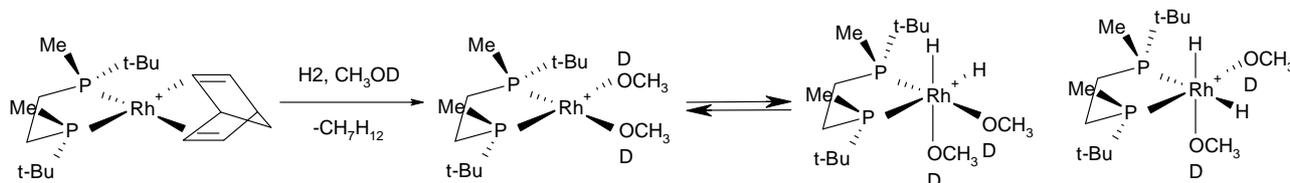


Figure II-29 : Formation du dihydrure du rhodium(III) selon la « voie dihydrure ».

Les auteurs montrent par des études RMN de la zone hydrure que l'addition oxydante de H_2 est possible sur le complexe dissolvaté¹⁵⁹. Cependant, à partir de ces complexes le substrat peut se coordonner à l'espèce dissolvaté préalablement formée $[Rh(solvaté)_2\{BisP^*\}]^+$ pour conduire au complexe $[Rh(énamide)\{BisP^*\}]^+$. Les deux voies, insaturée et dihydrure, ne diffèrent que par l'ordre initial de la coordination de l'énamide et de l'addition oxydante de H_2 et conduisent ensuite toutes les deux aux espèces dihydrures du rhodium(III) $[Rh(H)_2(énamide)\{BisP^*\}]^+$ ¹⁵⁸.

Les étapes du mécanisme de la réaction d'hydrogénation des énamides sont ensuite approfondies par l'étude des effets isotopiques¹⁶⁰ et des calculs théoriques par DFT¹⁶¹ ainsi que l'origine de l'énantiosélectivité de l'hydrogénation par ces complexes¹⁶². Ces études montrent que les deux voies sont possibles.

¹⁵⁵ S. Mori, T. Vreven, K. Morokuma, *Chem. Asian J.*, **2006**, 1, 391-403.

¹⁵⁶ [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.

¹⁵⁷ H. Tsuruta, T. Imamoto, K. Yamaguchi, I. D. Gridnev, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 2879-2882.

¹⁵⁸ I.D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37(9), 633-644.

¹⁵⁹ [a] I.D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 5268-5276. [b] I.D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 4631-4632.

¹⁶⁰ Imamoto, T. Itoh, K. Yoshida, I.D. Gridnev, *Chem. Asian J.*, **2008**, 3, 1636-1641.

¹⁶¹ T. I.D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 2560-2572.

¹⁶² I.D. Gridnev, T. Imamoto, *Chem. Commun.*, **2009**, 7447-7464.

(3) Mécanisme d'hydrogénation des imines

Au cours de la rédaction de la mise au point¹⁵⁰ sur le mécanisme détaillé de l'hydrogénation des imines nous avons pu constater que la littérature s'intéresse au mécanisme des complexes du ruthénium au départ du complexe de Shvo au travers des travaux des équipes de Casey et Backväll¹⁵⁰, du titane à travers le complexe titanocène de Buchwald¹⁶³ et de plusieurs complexes très particuliers de l'iridium et du rhodium.

Nous allons retenir les éléments les plus marquants qui nous donnent des clés pour comprendre les mécanismes d'hydrogénation des imines et en particulier sur les différents modes de coordination possibles. Les travaux de James, Oro et Bianchini mettent en évidence que les complexes dihydrure contenant une imine coordonnée par la paire libre de l'atome d'azote joue un rôle important dans le cycle catalytique. La sphère de coordination de ces complexes renferme soit une monophosphine tribenzylée (PBn₃) et une pyridine coordonnée dans le cas des complexes étudiés par Bianchini, soit une monophosphine triisopropyle (P(*i*-Pr)₃) chez Oro. La stabilisation du complexe peut être assurée par orthoméallation (Figure II-30) soit des substituants benzyles des phosphores, soit de l'imine benzylée ajoutée dans le milieu faisant passer le complexe plan-carré à un complexe octaédrique.

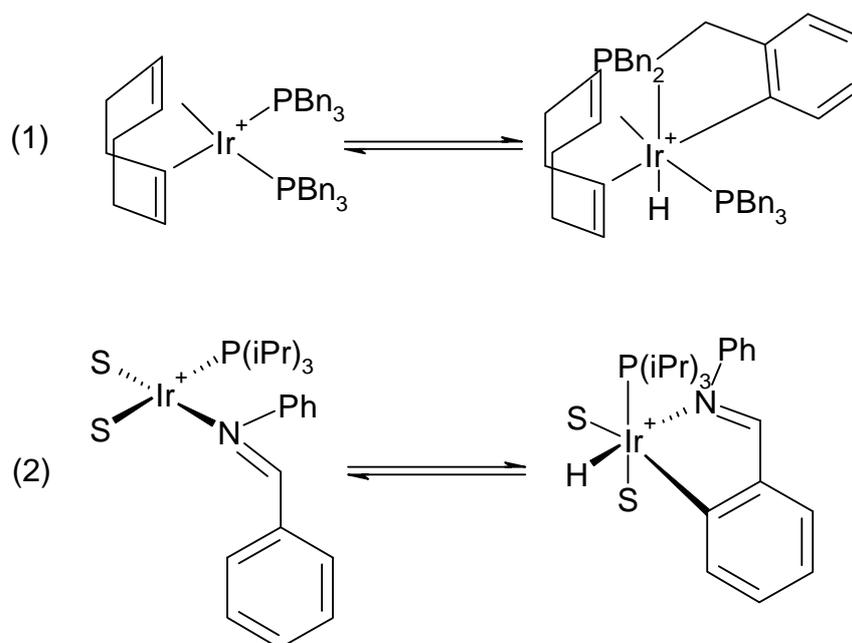


Figure II-30 : Orthoméallation des ligands benzyles dans les complexes de l'iridium.

Dans les complexes cationiques du rhodium $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2(\text{imine})]^+$ et de l'iridium $[\text{Ir}(\text{H})_3\{\text{P}(\textit{i}\text{-Pr})_3\}(\text{imine})]$ l'imine *N*-phénylbenzylidène peut se coordonner par le cycle aromatique du substituant phényle.

Dans le complexe cationique $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{P}(\textit{p}\text{-tolyl})_3)_2\{\text{NH}_2\text{CH}_2\text{Ph}\}\{\text{N}(\text{Bn})=\text{CH-Ph}\}]^+$ l'imine *N*-benzylbenzylidène se coordonne par la paire libre de l'azote tout comme la benzylamine. La cohabitation

¹⁶³ [a] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7562-7564 ; [b] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8952-8965 ; [c] C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11703-11714.

d'une molécule d'amine ($\text{Ph-NH-CH}_2\text{-Ar}$) et d'une molécule d'imine (Ph-N=CH-Ar) ou de deux molécules d'imines toutes deux coordonnées par la paire libre de l'azote sont décrites.

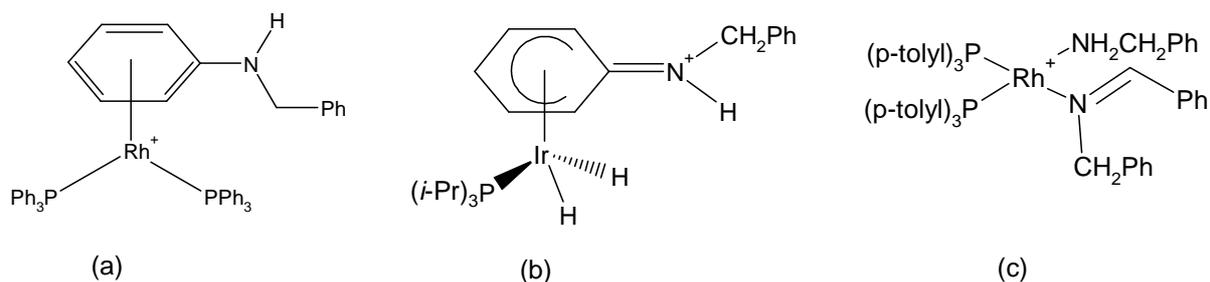


Figure II-31 : Espèces intermédiaires extraites de la référence 150.

Enfin, la modification de la coordination de l'imine par le doublet de l'azote pour celle de la double liaison C=N avant l'étape de *cis*-migration du première hydrure sur l'atome de carbone plus électrophile que l'atome d'azote est décrite (Figure II-32).

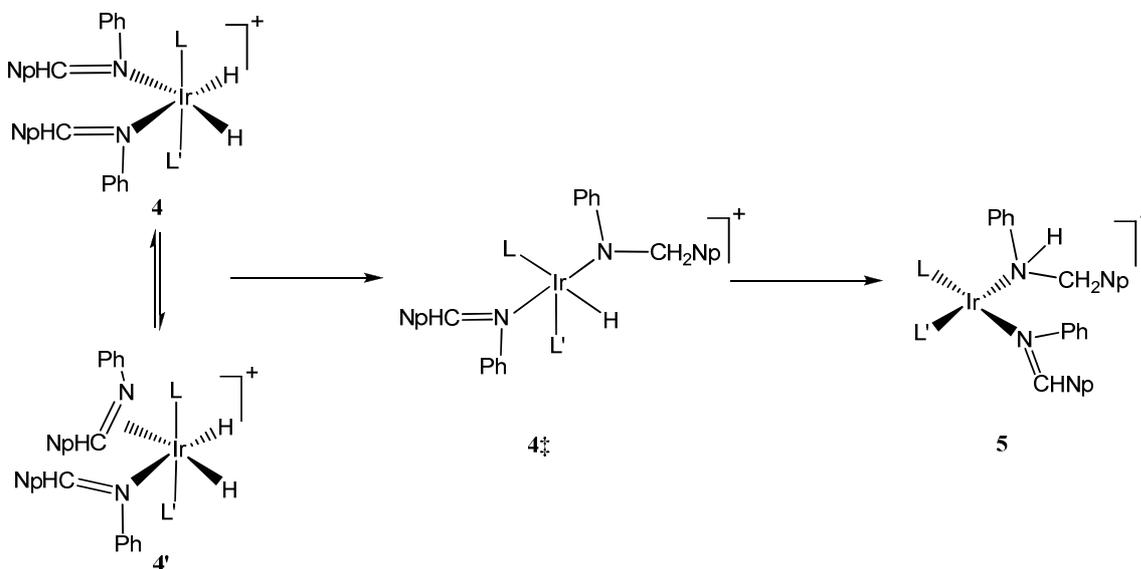


Figure II-32 : Mécanisme d'hydrogénation des imines extrait de la référence 150.

Seuls des éléments épars du mécanisme peuvent être donnés et concernent, comme nous l'avons souligné, des complexes très particuliers. Cependant nous avons proposé un cycle catalytique global, présenté dans la figure ci-dessous.

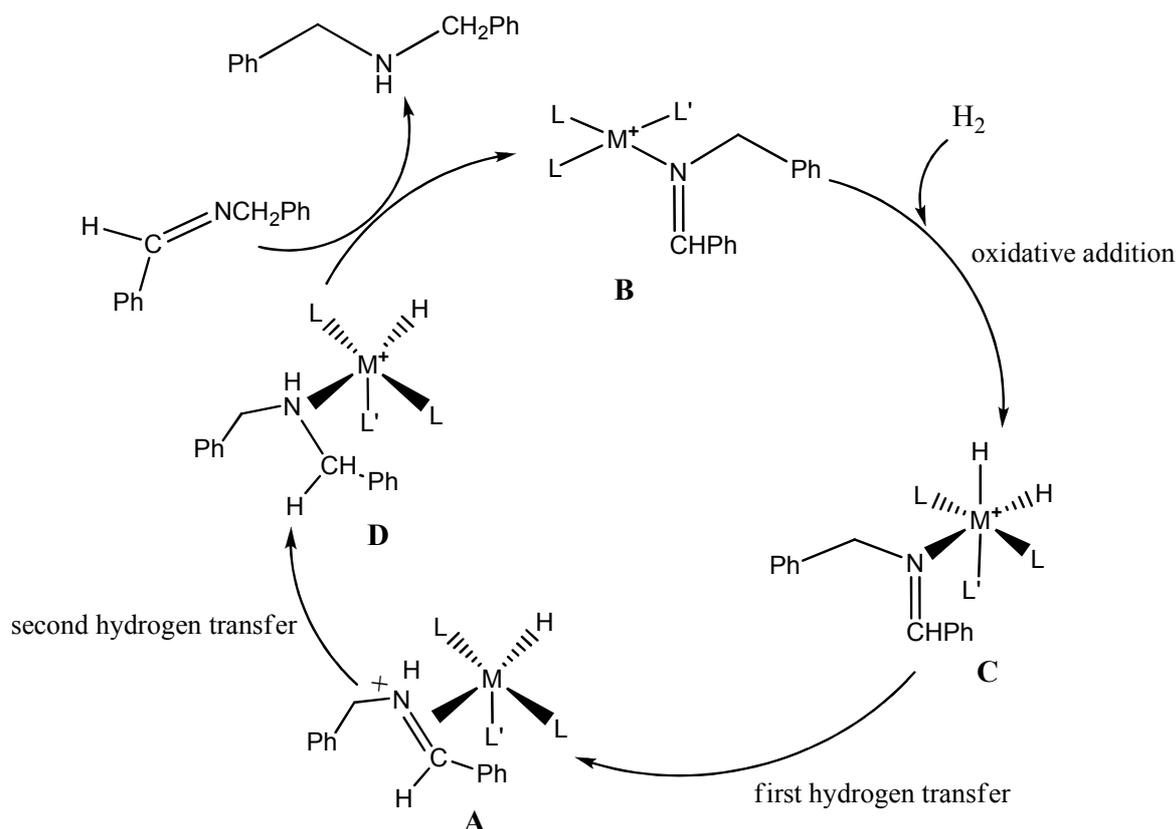


Figure II-33 : Cycle catalytique extrait de la référence 150.

Le mécanisme d'hydrogénation des énamides par des complexes du rhodium cationique diphosphine demeure un domaine intense de recherches pour de nombreuses équipes. Le mécanisme d'hydrogénation des imines est lui étudié pour des complexes très particuliers et nécessite encore des études pour que certaines zones d'ombres soient éclaircies, en particulier la coordination de l'imine et la nature de l'atome, C ou N, subissant le premier transfert d'hydrure. Aucune étude mécanistique sur l'hydrogénation des énamines par des complexes du rhodium ou de l'iridium n'a encore été publiée et ceci s'explique par la difficulté de trouver un système catalytique actif pour leur hydrogénation.

I.1.3 Hydrogénation en milieu liquide ionique

Comme nous l'avons souligné, les performances du système catalytique dépendent du substrat. L'hydrogénation asymétrique a intégré les problématiques de la chimie moderne (économie d'atome, respect de l'environnement) et s'inscrit dans une démarche d'industrialisation (limitation des coûts, contrôle des matériaux coûteux). Parmi les axes de recherches développés actuellement, l'attention se porte sur la mise en place de systèmes qui permettent une séparation facile des produits de réaction du système catalytique, le recyclage du catalyseur et qui mettent en œuvre des solvants respectueux de l'environnement.

Pour répondre d'une part aux contraintes économiques et d'autre part aux préoccupations environnementales relatives aux mises au point de procédés industriels plusieurs pistes ont été étudiées pour éviter la perte et le rejet de complexes de métaux de transition coûteux et de ligands chiraux élaborés et d'un coût encore plus élevé. Parmi les voies étudiées, le recyclage du catalyseur a été abordé par la mise en œuvre de milieux biphasiques¹⁶⁴ et en particulier de liquides ioniques. Ces composés ont connu un intérêt croissant depuis le début des années 1990. Les liquides ioniques possèdent trois caractéristiques essentielles : ils sont uniquement composés d'ions, ont des points de fusion inférieurs à 100°C et ne présentent pas de tension de vapeur détectable en dessous de leur température de décomposition thermique. La déclinaison du couple [cation][anion] a été étudiée en faisant varier la nature du cation, noyau imidazole, pyridinium, ammonium ou phosphonium et leur substitution ainsi que la nature et l'encombrement de l'anion. Les propriétés physiques¹⁶⁵ et thermodynamiques¹⁶⁶ des liquides ioniques, en particulier [BMIM][PF₆] et [BMIM][NTf₂]¹⁶⁷, ont été étudiées.

Du fait de leurs propriétés intéressantes, les liquides ioniques ont été de plus en plus utilisés dans différentes réactions¹⁶⁸ et en particulier en catalyse¹⁶⁹. Les équipes de recherches se sont intéressées à la synthèse de liquides ioniques stables, pour lesquels cation ne peut pas se coordonner aux catalyseurs eux-mêmes et doté d'un anion faiblement coordinant (c'est le cas des contre-anion [PF₆]⁻ et [BF₄]⁻). L'enjeu est que le seul rôle du liquide ionique soit de fournir un milieu, plus ou moins polaire, faiblement coordinant pour les métaux de transition et qui, de plus, offre une solubilité spéciale pour les produits de départ et les produits de la réaction. L'intérêt grandissant porté aux liquides ioniques a poussé certains groupes à synthétiser des liquides ioniques chiraux¹⁷⁰ aptes à induire l'énantiosélectivité dans l'application considérée. Pour les réactions sous pression, dont la réaction d'hydrogénation qui nous intéresse, la solubilité des différents gaz a été étudiée et en particulier la solubilité de l'hydrogène¹⁷¹ par comparaison à différents solvants organiques à 25°C. On donne la solubilité en 10³ mol/l de H₂ dans le solvant considéré : 3,75 dans le méthanol, 2,98 dans l'éthanol, 0,86 dans [BMIM][BF₄] et 0,73 dans [BMIM][PF₆]. De tels écarts de solubilité impliquent qu'une forte agitation soit requise lors des hydrogénations en liquide ionique pour permettre un bon transfert de la phase organique contenant en général le substrat et la phase ionique contenant le complexe cationique.

¹⁶⁴ P. J. Dyson, T. J. Geldbach, **2005**, *Metal catalysed reactions in ionic liquids*, Springer, Dordrecht.

¹⁶⁵ [a] N. L. Lancaster, P. A. Salter, T. Welton, G. B. Young, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8855-8861, [b] L. Crowhurst, P. R. Mawdsley, J. M. Perez-Arlandis, P. A. Salter, T. Sheldon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2003**, *5*, 2790-2794.

¹⁶⁶ T. Ködderman, D. Paschek, R. Ludwig, *Chem. Phys. Chem.*, **2008**, *9*, 549-555.

¹⁶⁷ J. Troncoso, C. A. Cerdeirina, Y. A. Sanmamed, L. Romani, L. P. N. Rebelo, *J. Chem. Eng. Data*, **2006**, *51*, 1856-1859.

¹⁶⁸ [a] P. Wasserscheid, T. Welton, **2002**, *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim ; [b] R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267-278.

¹⁶⁹ [a] R. Sheldon, *Chem. Comm.* **2001**, 2399-2407, [b] T. Welton, *Coor. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2459-2477, [c] V. I. Pârvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2615, 2665.

¹⁷⁰ C. Beaudequin, D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont, *Tetrahedron, Asymmetry*, **2005**, *16*, 3921-3945.

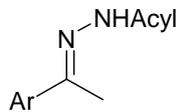
¹⁷¹ P. J. Dyson, D. Zhao, **2005**, Catalysis in Nonaqueous Ionic liquids (Ils) dans *Multiphase Homogeneous Catalysis*, Volume 2, pp 494-511, B. Cornils, W. A. Herrmann, I. T. Horvath, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier-Bourbigou et D. Vogt (Editeurs), Wiley-VCH, Weinheim.

De nombreux exemples d'hydrogénation d'énamides, comme la *N*-acétyl(phényléthénamine, des précurseurs d' α -acides aminés, par l'hydrogénation du méthyl α -acétamodiacylate (MAA) et méthyl α -acétamidocinnamate (MAC) ont été réalisées. Elles mettent en œuvre des complexes du rhodium préformés ou formés *in situ* contenant des ligands chiraux diphosphines^{172,173} dont la BINAP¹⁷⁴, la MeDUPHOS¹⁷⁵, la DIPAMP¹⁷⁶ et la DIOP¹⁷⁷. Le solvant organique mis en œuvre au cours de ces hydrogénations est le plus souvent l'isopropanol. Le relargage du complexe de la phase liquide ionique vers la phase organique est étudiée par analyses ICP menées sur la phase organique et ne montre pas de présence de rhodium (< 1 ppm) ou de ligand phosphoré (< 3 ppm). Une conversion de 100% peut être atteinte en moins de 24 heures à température ambiante sous des pressions faibles à modérées de 1 bar à 50 bar. Si les recyclages de la phase liquide ionique qui renferme le complexe peuvent conduire à des diminutions dans la conversion du substrat, l'excès énantiomérique peut être maintenu à un niveau élevé (de 94 à 99%).

I.2. Etude bibliographique de l'hydrogénation des oximes

L'hydrogénation des oximes s'inscrit dans le cadre plus général de l'hydrogénation des imines C=N-X où X représente un substituant alkyle ou aryle. L'hydrogénation des *N*-acyles hydrazones¹⁷⁸ par des complexes Rh/DUPHOS par le groupe de Burk repose sur l'analogie avec l'hydrogénation des énamides du fait de l'assistance de la fonction N-C=O (Tableau II-4, Entrée 1). Cependant, comme pour les énamides, la rupture de la liaison N-N qui conduit à l'amine primaire finale est sujette à racémisation. Les *N*-sulfonyl-imines¹⁷⁹ ont montré de bons résultats en terme d'énantiosélectivité en hydrogénation lorsque celles-ci sont cycliques, et non dans leur version acyclique (Tableau II-4, Entrée 2). Enfin les imines N-phosphinyles¹⁸⁰ sont de très bons substrats pour le complexe Rh/Josiphos (Tableau II-4, Entrée 3).

Tableau II-4 : Hydrogénation des dérivés R-C=N-X.

Entrée	Substrat	Complexe	P(bar)	ee%	S/C	TOF(h ⁻¹)	Réf.
1		Rh/DUPHOS	4	88-96	500	14-42	178

¹⁷² S.-G. Lee, Y. J. Zhang, J. Y. Piao, H. Yoon, C. E. Song, J. H. Choi, J. Hong, *Chem. Commun.*, **2003**, 2624-2625.

¹⁷³ B. Pugin, M. Studer, E. Kuester, G. Sedelmeier, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1481-1486.

¹⁷⁴ K. L. Boyle, E. B. Lipsky, C. S. Kalberg, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1311-1313.

¹⁷⁵ S. Guernik, A. Wolfson, M. Herskowitz, N. Greenspoon, S. Geresh, *Chem. Commun.*, **2001**, 2314-2315.

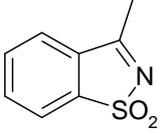
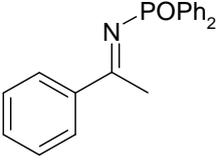
¹⁷⁶ T. Frater, L. Gubicza, A. Szöllösy, J. Baskos, *Inorg. Chim. Acta.*, **2006**, 359, 2756-2759.

¹⁷⁷ Y. Chauvin, L. Musmann, H. Olivier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 34, 2698-2700.

¹⁷⁸ [a] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 6266; [b] M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4399.

¹⁷⁹ W. Oppolzer, M. Wills, C. Starkemann, G. Bernadinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4117.

¹⁸⁰ F. Spindler, H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 68.

2		Ru/BINAP	4	99	90	6	179
3		Rh/Josiphos	7	99	500	500	180

Conditions de réactions : T entre Ta et 50°C ; S/C : Rapport substrat sur catalyseur.

Une autre classe de dérivés R-C=N-X est celle des oximes. Comme nous allons le voir, les premiers travaux traitant de l'hydrogénation des oximes mettent en œuvre des catalyseurs hétérogènes mais dès lors des grandes tendances sont dégagées en particulier sur les conditions de la réaction (température et pression) et sur la formation de produits secondaires. Depuis, bien que peu d'exemples d'hydrogénation en conditions homogènes aient été décrits, les oximes semblent connaître un intérêt croissant dans les équipes qui ont été jusqu'alors très actives dans l'hydrogénation des énammides.

I.2.1 Hydrogénation des oximes en amines primaires par des catalyseurs hétérogènes

La réduction des oximes par des métaux tels que le nickel de Raney¹⁸¹ a été étudiée dès le début du XX^{ème} siècle. Ces études préalables ont établi que l'hydrogénation des aldoximes et des cétoximes diffèrent par leur sélectivité et leur vitesse de réaction. Ainsi, l'hydrogénation, en solution à température ambiante en présence de nickel de Raney, des aldoximes conduit à un mélange d'amines primaires et secondaires, alors que celles des cétoximes conduit à l'amine primaire. En effet, à partir du produit d'hydrogénation principal, l'amine primaire, se forme l'amine secondaire. Parmi les paramètres influençant la formation de celle-ci, on trouve la longueur de la chaîne carbonée et la nature cyclique ou aliphatique du dérivé carbonyle.



Les mécanismes de formation des amines primaire et secondaire ont été étudiés. L'hydrogénation des oximes doit conduire à l'amine primaire en passant par l'imine. La première étape de l'hydrogénation est en effet la formation de l'imine R-CR'=NH et la libération d'eau. L'étape suivante étant l'hydrogénation de l'imine en amine primaire. L'eau alors libérée peut conduire à la formation de sous-produits : la régénération de l'aldéhyde accompagnée de la libération d'ammoniac peuvent engendrer plusieurs réactions secondaires.

¹⁸¹ L. Bérégi *Annales de l'université de Grenoble*, **1947-1948**, Tome 23, 371-450.

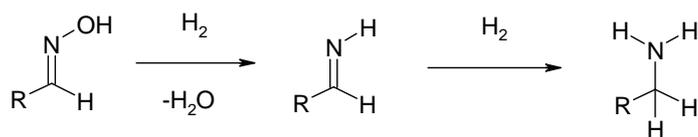


Figure II-34 : Etapes de la formation d'amines primaire par hydrogénation des oximes, via une imine.

Plusieurs théories peuvent être formulées pour la synthèse de l'amine secondaire. La première l'a été par Mignonac : l'eau libérée au cours de la réaction peut intervenir sur l'imine intermédiaire résultant de la première hydrogénation de l'oxime. Pour d'autres, c'est l'eau résiduelle présente dans le solvant qui est incriminée. Ces observations tendent à établir certaines analogies entre l'hydrogénation des aldoximes et des nitriles.

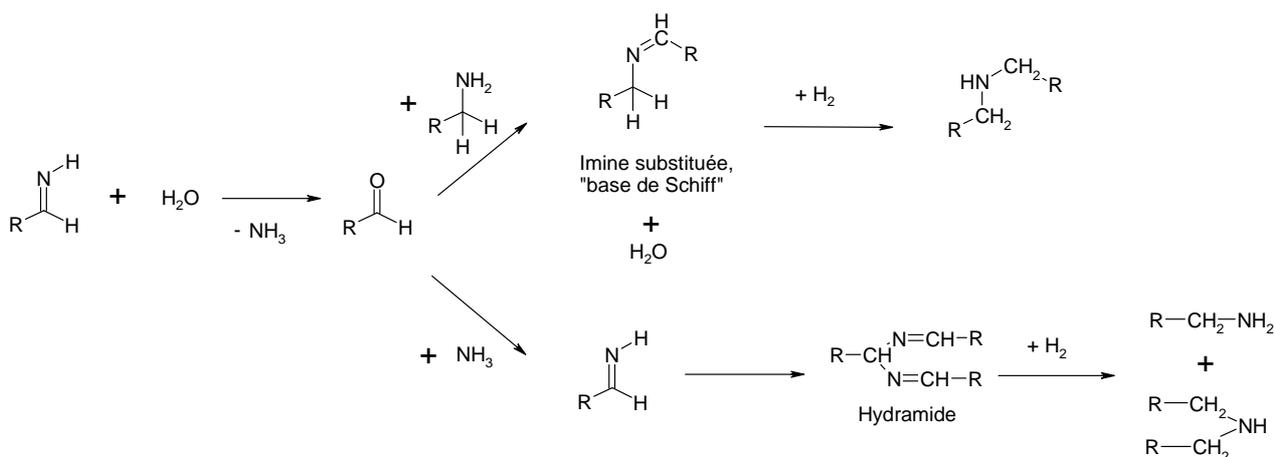


Figure II-35 : Formation des produits secondaires dans l'hydrogénation des aldoximes.

Enfin, l'élévation de température tend à augmenter la proportion d'amine secondaire ce qui a conduit à préconiser une température limite de 80° à 100°C pour viser l'obtention des amines primaires.

D'autres catalyseurs hétérogènes ont été testés tels que du palladium, du platine ou encore du nickel réduit. Ils conduisent toujours à une proportion importante d'amine secondaire à partir des aldoximes et des cétoximes. Cette différence par rapport au nickel de Raney provient du fait que ce dernier limite la durée de vie des espèces intermédiaires et empêche ainsi les réactions de condensation.

La réduction de l'oxime de la 2-indanone en 2-indanonamine correspondante par des complexes du nickel et du palladium a été étudiée du point de vue de la conversion et du mécanisme¹⁸². Cette réduction, considérée comme difficile, ne donne qu'une faible conversion en présence d'un amalgame de sodium dans l'acide acétique et aucune conversion avec du palladium sur charbon dans une solution éthanolique d'acide chlorhydrique et avec de l'oxyde de platine dans l'alcool conduit à l'amine disubstituée, la diindanylamine. L'hydrogénation par le nickel en solution basique (ajout d'ammoniaque, carbonate de potassium) et en particulier dans le méthoxylate de sodium (NaOCH₃) méthanolique et l'hydroxyde de sodium (NaOH) méthanolique conduit avec une température de 20 à 25° ou 30 à 60°C à un rendement en chlorhydrate du 2-

¹⁸² W. E. Rosen, M. J. Green, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28 (10), 2797-2804.

aminoindane de 92 à 94%. De même la réduction de l'oxime de la 2-indanone par 5% de palladium sur charbon non pyrophorique dans un mélange acide acétique glacial / acide sulfurique donne la 2-indanonamine rapidement avec une conversion de 90 à 95 %.

La formation de produits secondaires est observée et le mécanisme de leur formation est approfondi (Figure II-36).

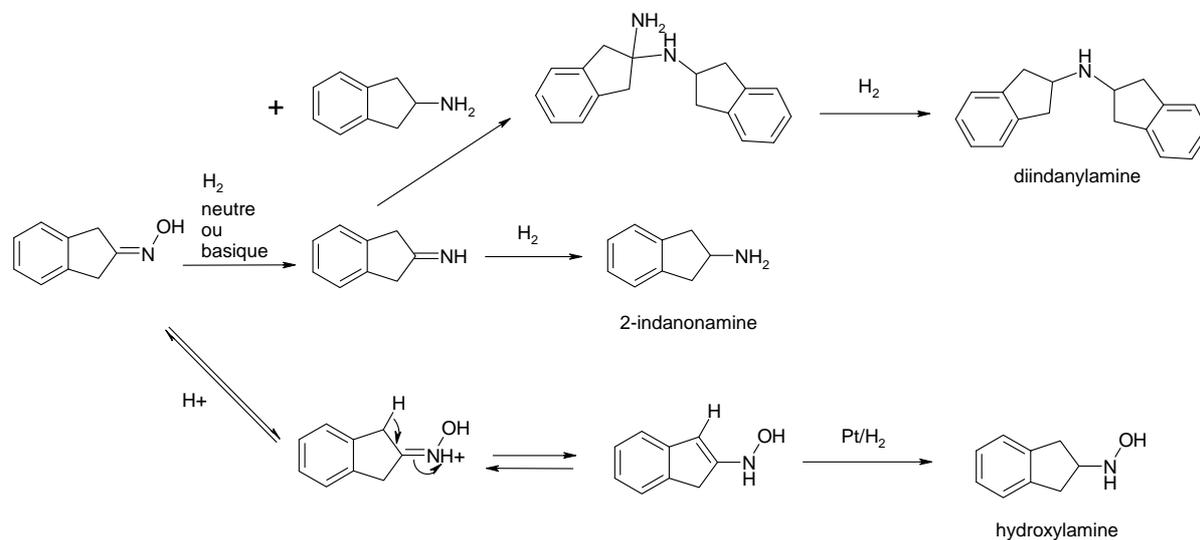


Figure II-36 : Mécanismes de formation de la 2-indanonamine et des sous-produits possibles, la diindanylamine et hydroxylamine, proposés dans la référence 182.

I.2.2 Hydrogénation des oximes en amines primaires par des catalyseurs homogènes

L'hydrogénation des oximes par des complexes homogènes a été décrite avec des complexes cationiques du rhodium dans le cas de l'oxime de la 1-acétonaphthone¹⁸³ (Figure II-37).

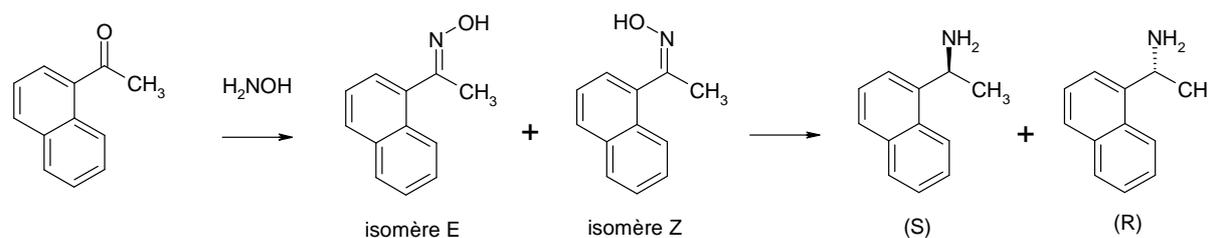


Figure II-37 : Synthèse des isomères et hydrogénation asymétrique.

Les différents complexes testés renfermant des ligands diphosphines ont tous mis en évidence que l'hydrogénation des isomères *E* et *Z* sous 70 bar, à 100°C et après 5 jours conduit dans la majorité des cas aux énantiomères opposés (Tableau II-5).

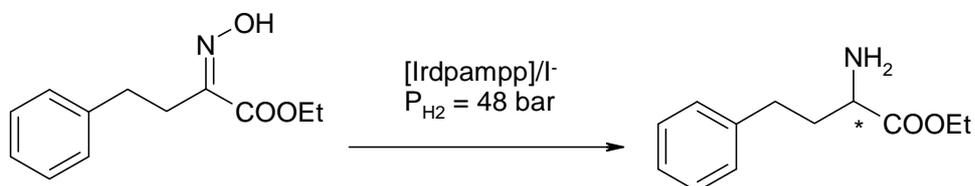
¹⁸³ A. S. C. Chan, C.-C. Chen, C.-W. Lin, Y.-C. Lin, M.-C. Cheng, S.M. Peng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1767-1768.

Tableau II-5 : Comparaison des excès énantiomériques de l'hydrogénation asymétrique des isomères de l'oxime de la 1-acétonaphtone.

Entrées	Complexes	Isomère <i>E</i>	Isomère <i>Z</i>
1	[Rh(NBD){(<i>S</i>)-BINAP}][BF ₄]	30 (<i>S</i>)	66 (<i>S</i>)
2	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-DIOP}][BF ₄]	14 (<i>R</i>)	26 (<i>S</i>)
3	[Rh(NBD){(<i>R,R</i>)-DIPAMP}][BF ₄]	8 (<i>R</i>)	15 (<i>R</i>)
4	[Rh(NBD){(<i>R,R</i>)-Skewphos}][BF ₄]	12 (<i>S</i>)	35 (<i>R</i>)
5	[Rh(NBD){(<i>R</i>)-Prophos}][BF ₄]	11 (<i>S</i>)	25 (<i>R</i>)

Conditions Opératoires : rapport molaire substrat / catalyseur : 250 ; solvant : méthanol/benzène (v/v : 10/1) ; pression d'hydrogène 70 bar, température de réaction : 100°C, temps de réaction 5 jours. Rendement optique déterminés en utilisant le réactif de Mosher.

L'hydrogénation de l'oxime 2-hydroxyimino-4-phényl-butanoate d'éthyle par un complexe de l'iridium¹⁸⁴ en présence d'iodure mène avec un rapport substrat sur catalyseur de 100 à une très faible activité (conversion de 22% et TOF = 0,5 h⁻¹) mais à une très bonne énantiosélectivité (93% ee) en l'amine primaire (Figure II-38).

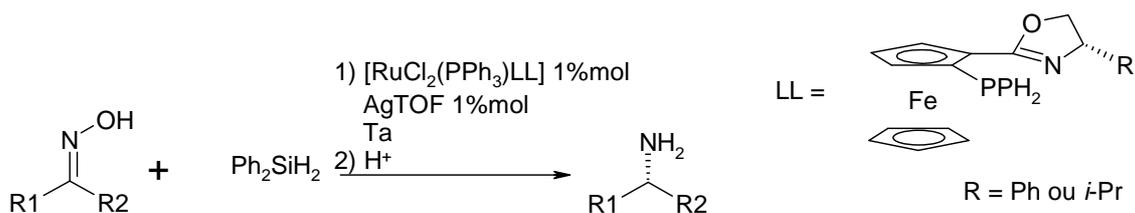
**Figure II-38 : Hydrogénation de l'oxime du 2-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle.**

La mise en œuvre de complexes du ruthénium¹⁸⁵ [RuX(arène){(*R*)-BINAP}][X] dans l'hydrogénation des oximes a conduit à la formation d'amines avec des excès énantiomériques modestes.

L'hydrosilylation des oximes a été étudiée et mise en œuvre avec des complexes chiraux du ruthénium(II). Le complexe [RuCl₂(PPh₃){oxazolinylferrocénylphosphine}] en présence de diphénylsilane et de AgOTf a permis l'hydrogénation asymétrique des oximes de la 1-indanone, 1-tétralone, 1-benzosubérone, de dérivés de l'acétophénone et de dialkylcétone comme présentée dans le tableau ci-dessous.

¹⁸⁴ Y. Xie, A. Mi, Y. Jiang, H. Liu, *Synth. Commun.*, **2001**, 31, 2767.

¹⁸⁵ F. Spindler, H. U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 68.

Tableau II-6 : Hydrosilylation asymétrique des cétoïmes catalysée par des complexes du ruthénium.


R1 prioritaire sur R2

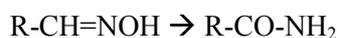
Entrée	Cétoïme	R	Solvant	Temps (h)	Conv. (%)	Rdt (%)	ee (%)
1	1-tétralone	Ph	THF	20	> 95	50	79 (<i>R</i>)
2	1-tétralone	Ph	DME	25	> 95	62	83 (<i>R</i>)
3	1-indanone	Ph	DME	40	> 95	26	18 (<i>R</i>)
4	1-indanone	<i>i</i> -Pr	DME	40	> 95	10	35 (<i>R</i>)
5	1-benzosubérone	Ph	THF	90	> 95	45	60 (<i>R</i>)
6	acétophénone	Ph	THF	20	> 95	5	58 (<i>R</i>)
7	acétophénone	<i>i</i> -Pr	THF	40	> 95	21	89 (<i>R</i>)
8	<i>p</i> -fluoro-acétophénone	<i>i</i> -Pr	THF	25	> 95	22	61 (<i>R</i>)
9	<i>p</i> -chloro-acétophénone	<i>i</i> -Pr	THF	25	70	26	74 (<i>R</i>)
10	<i>p</i> -méthyl-acétophénone	<i>i</i> -Pr	DME	40	> 95	15	69 (<i>R</i>)
11	2-octanone	Ph	THF	90	> 95	6	12 (<i>R</i>)

Conditions d'analyse : 0,010 mmol de complexe, 0,010 mmol de AgOTf, 0,50 mmol de cétoïme et 2,0 mmol de Ph_2SiH_2 dans 5 ml de solvant à Ta. Les rendements les excès énantiomériques de l'amine primaire ont été obtenus par CPG.

I.2.3 Les oximes, réactifs dans la synthèse des énamides

Afin de mieux comprendre la réactivité des oximes, nous allons nous intéresser aux études décrivant la réaction de formation des énamides à partir, ou *via*, les oximes.

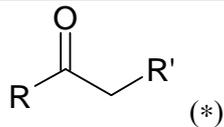
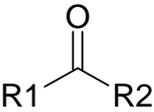
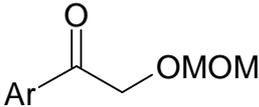
Dans la réduction des oximes par les catalyseurs hétérogènes, il est observé que le contact prolongé de l'oxime avec le nickel conduit à leur transposition en amides. Ceci peut être limité par la dilution du milieu et la limitation de la température de réaction mais aussi l'augmentation de la pression d'hydrogénation.


Équation 2

Cette réaction, connue sous le nom de transposition de Beckmann a lieu également en présence d'acides de Lewis tels que le PCl_5 , SOCl_2 ou ArSO_2Cl .

Plusieurs équipes ayant travaillé à l'hydrogénation des énamides ont également cherché à étudier leur synthèse car, si la littérature décrit plusieurs voies possibles d'obtention des énamides, chacune possède sa propre limitation. La plus classique est la condensation directe des amides avec les cétones mais la transformation n'est, en générale, pas totale¹⁸⁶. On peut accéder aux énamides par un couplage catalysé par des métaux de transition d'un dérivé vinylic avec un amide nécessitant une étape supplémentaire pour former le substrat vinylic intéressant¹⁸⁷. Enfin, bien que l'addition d'un organométallique sur un nitrile¹⁸⁸ soit une approche directe, les milieux réactionnels finaux obtenus sont souvent complexes et les rendements faibles. Une voie alternative est actuellement étudiée. Il s'agit de l'hydroacylation directe des cétoimes décrite par plusieurs groupes très actifs dans l'étude de l'hydrogénation asymétrique des énamides et la synthèse des ligands appropriés. Les systèmes mis en œuvre pour l'hydroacylation sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-7 : Acylation réductrice des oximes.

Entrée	Substrats	Système catalytique	Réf.
1		1) NH_2OH , 2) Fe en poudre, Ac_2O , HOAc (3 éq.), toluène 75°C, rendement : 40 à 85 %	189
2		1) $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$, NaOAc, méthanol, 2) R_3P (1,1 éq.), Ac_2O (1,1 éq.), toluène à reflux, 5h à 28h, rendement : 58 à 90 %	190
3		1) $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$, NaOAc, EtOH/ H_2O , 2) Fe, Ac_2O , DMF	191
4	Oximes de l'indanone	Ir/C, Rh/C	192

¹⁸⁶ P. Dupau, P. Le Gendre, C. Bruneau, P. P. H. Dixneuf, *Synlett*, **1999**, 1832.

¹⁸⁷ Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2109.

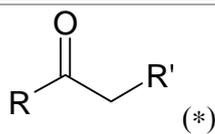
¹⁸⁸ C. G. Savarin, G. N. Boice, J. A. Murry, E. Corley, L. DiMichele, D. Hugues., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3903.

¹⁸⁹ M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6048-6085.

¹⁹⁰ H. Zhao, C. P. Vandebossche, S. G. Koenig, S. P. Singh, R. P. Bakale, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 505.

¹⁹¹ G. Zhu, A. L. Casalnuovo, X. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8100-8001.

¹⁹² A. Burgos, B. Bertrand, S. Roussiase, J.-F. Pluvie, S. Blanchet, J. Martin, F. Perrin, F. Bourdeau, Brevet U.S 2007129573, **2007**.

5		Rh/C, H ₂ , Ac ₂ O (3éq.), EtOH ou Toluène/Ac ₂ O : 4/1	193
---	---	---	-----

(*) : Parmi les oximes testées on trouve des oximes des dérivés de la 1-indanone et de la 1-tétralone.

Les travaux de Zhang de 2009¹⁹³, ont montré qu'en présence d'anhydride acétique (3 équivalents), de 0,5%mol de Rh/C dans le toluène, sous 1 bar de H₂ à température ambiante, la 1-indanone est transformée après 10 heures en l'énamide correspondant avec 83% de rendement sans hydrogéner la double liaison. Dans les mêmes conditions, le Ru/C ne conduit à l'énamide qu'avec 10% de conversion. En présence de palladium sur charbon ou d'oxyde de platine (PtO₂) on obtient l'amine racémique qui résulte de l'hydrogénation de l'énamide et ce, avec des rendements respectifs de 90% et de 95% et des traces d'énamides.

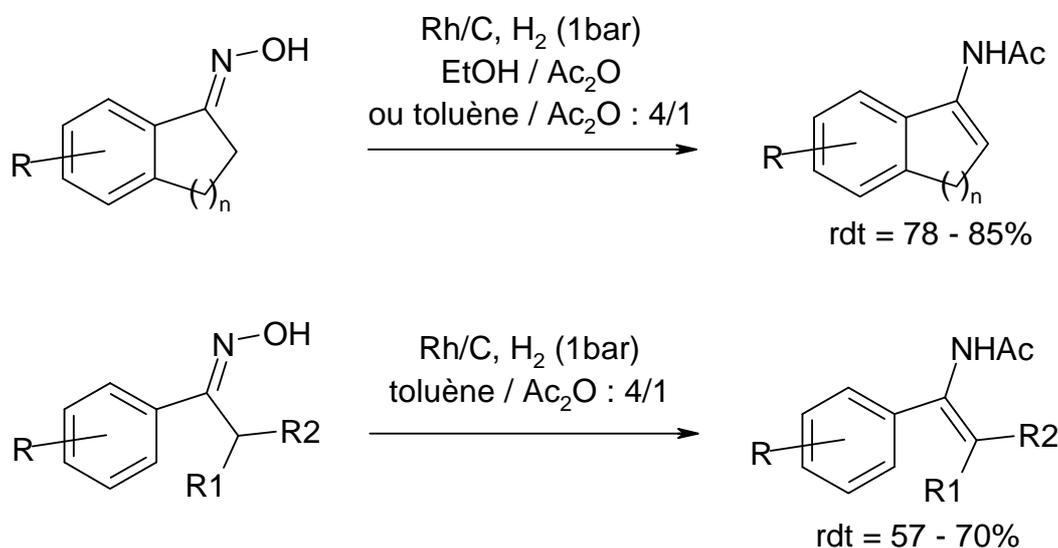


Figure II-39 : Acylation réductrice de cétooximes.

Comme le montre la Figure II-39, l'hydroacylation de plusieurs oximes cycliques dérivées de la 1-indanone et de la 1-tétralone a été réalisée dans les conditions les mieux adaptées au substrat. L'étude est également étendue à des oximes acycliques pour conduire à des énamides di, tri et tétrasubstitués avec un rendement un peu plus faible.

A l'issue de l'hydroacylation des oximes, l'équipe de Burk¹⁸⁹ met en œuvre ses ligands MeDUPHOS et MeBPE et l'équipe de Zang le (*R,R*)-BICP¹⁹¹ et la (*S_p, R_C*)-DuanPHOS¹⁹³ pour hydrogéner l'énamide en l'amide chirale.

La synthèse directe de l'amide à partir de l'oxime¹⁹⁴ a été réalisée en combinant l'hydrogénation de l'oxime par des nanoparticules de palladium (préparées à partir de palladium et d'hydroxyde d'aluminium) sous

¹⁹³ Z.-H. Guan, K. Huang, S. Yu, X. Zhang, *Org. Lett.*, **2009**, 11(2), 481-483.

moins de 1 bar de H₂ puis leur racémisation par ces mêmes nanoparticules et enfin l'acylation par la Novozym-435, nom commercial de la lipase B *Candida antarctica*. Les substrats sont transformés en amides correspondants avec des rendements de 83 à 92% et une énantiosélectivité de 93 à 98%.

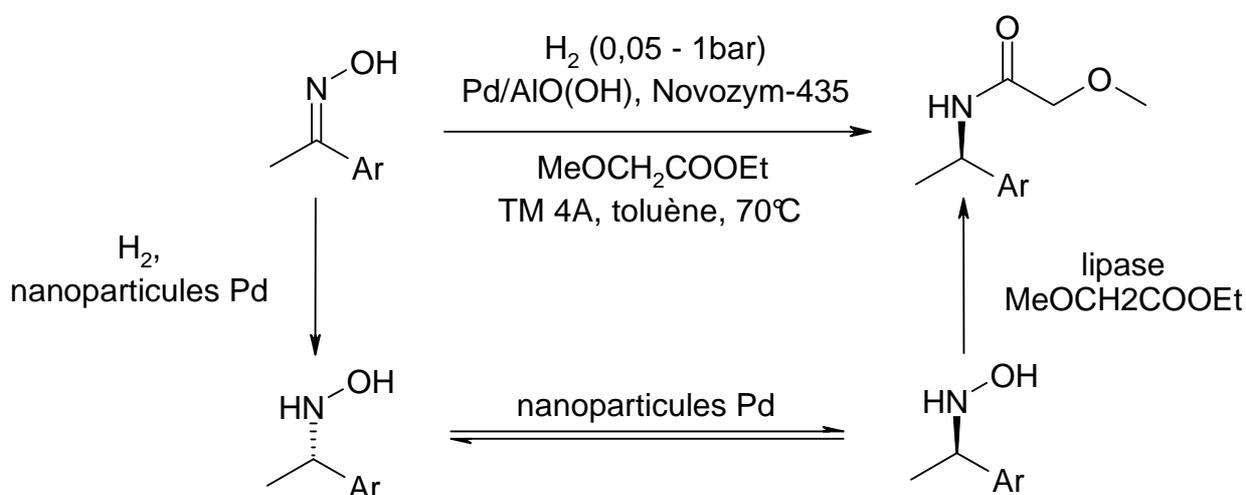


Figure II-40 : Acylation réductrice asymétrique des cétoximes en amides.

Une autre alternative est la synthèse d'amides à partir d'alcools primaires¹⁹⁵, *via* la formation *in situ* de l'oxime obtenue par condensation de chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'alcool déshydrogéné (Figure II-41).

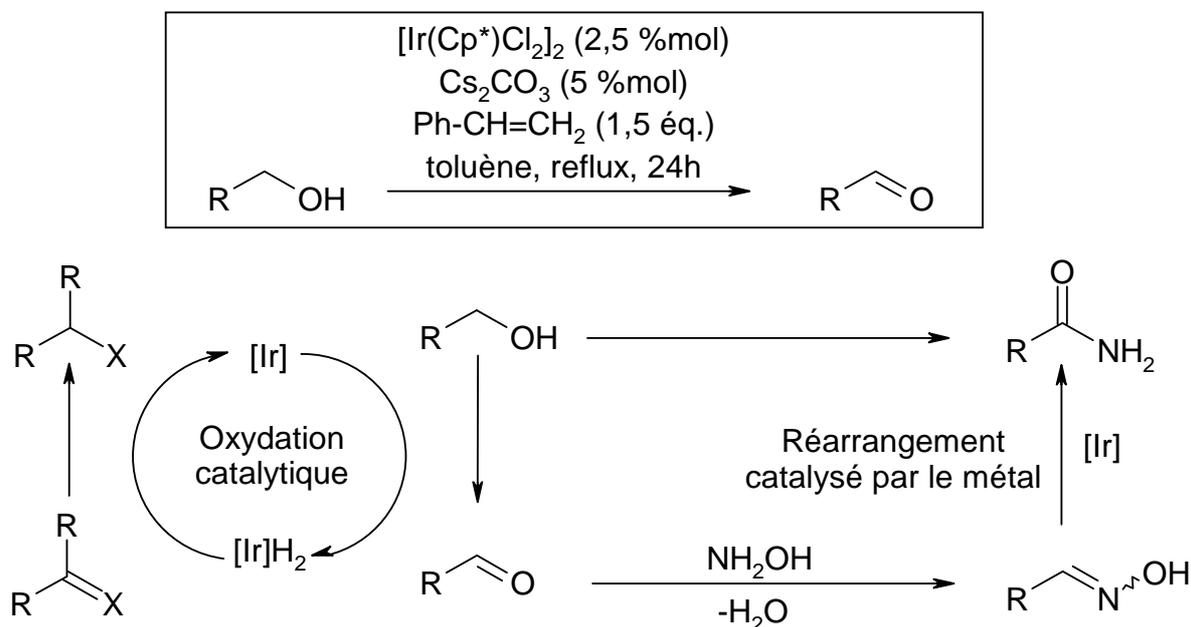


Figure II-41 : Conversion des alcools en amides *via* une oxime et les étapes associées.

Les amides chiraux obtenus peuvent ensuite être utilisés comme synthons, ligands ou auxiliaires chiraux en particulier après réduction de l'amide chiral en amine secondaire par LiAlH₄ au reflux du THF.

¹⁹⁴ K. Han, J. Park, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 4302-4304.

¹⁹⁵ N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Organic Lett.*, **2007**, *9*(1), 73-75.

I.2.4 Mécanisme d'hydrogénation des oximes

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hydrogénation des oximes semble se produire en deux temps : une première hydrogénation conduit à l'imine avec libération d'eau puis une seconde à l'amine primaire. Cependant, aucune étude fine du cycle mécanistique ne semble avoir été menée. Un moyen détourné d'étudier le cycle est de regarder la coordination des oximes décrites comme ligand des complexes métalliques. Depuis la première préparation d'organorhodoximes par Weber et Shrauzer en 1970¹⁹⁶, plusieurs études ont été menées sur le même modèle structural $[\text{Rh}(\text{diméthylglyoxime})_2(\text{L})\text{R}]$ où L est une base axiale de type pyridine, triphényl- ou triméthylphosphine, eau et R un groupement méthyle, éthyle ou $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. Ce ligand pseudo-macrocyclique s'est révélé être très stable dans l'équilibre de protection/déprotection faisant intervenir les liaisons hydrogène. Dans leur travaux, Steinborn *et al.* montrent que la réaction du complexe du rhodium anionique $[\text{Rh}\{(\text{HON}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH})\}_2(\text{PPh}_3)]^-$ avec un dihalogénométhane CH_2CX_2 (X = Cl ou Br) dans de l'hydroxyde potassium méthanolique donne deux espèces : d'une part le complexe attendu où la molécule de solvant est sigma-coordonnée par CH_2 et où les deux molécules de diméthylglyoxime sont coordonnées par le doublet de l'atome d'azote et stabilisées par les liaisons hydrogènes des fonctions oximes, d'autre part un second complexe où l'une des quatre fonctions oximes a été réduite en imine $[\text{Rh}\{(\text{ON}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NH})\}\{(\text{HON}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{NOH})\}(\text{PPh}_3)]^-$. D'autres types de complexes imines-oximes du nickel et du cuivre ont été décrits¹⁹⁷ : on y retrouve la liaison hydrogène entre les deux fonctions oximes et le mode de coordination η^2 de l'azote des fonctions imine et oxime.

L'hydrogénation des oximes par des catalyseurs homogènes est un champ de recherches encore peu développé bien que ces substrats suscitent l'intérêt dans les équipes les plus actives dans le domaine de l'hydrogénation énantiosélective des substrats azotés.

Comme nous l'avons vu dans la littérature, l'hydrogénation des substrats insaturés, et en particulier des énamines non fonctionnalisées et des imines *N*-benzylées, est caractérisée par une grande dépendance du substrat lui-même envers le système catalytique. De manière générale, la substitution de la double liaison $\text{C}=\text{N}$ ainsi que la substitution de l'azote, conduisent à des activités catalytiques et à des énantiosélectivités très différentes pour un système catalytique donné. Ceci explique en partie le faible nombre d'hydrogénations catalytiques portées à l'échelle industrielle. Ces aspects font de l'hydrogénation des énamines et des imines *N*-benzylées des domaines de recherche riches de défis pour l'obtention d'amines primaires. Il en va de même pour l'hydrogénation homogène des oximes, dont aucun système ne s'est montré encore efficace.

¹⁹⁶ J.H. Weber, G.N Shrauzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 726-727.

¹⁹⁷ A. Hussein, y. Sulfab, M. Nasreldin, *Inorg. Chem.*, **1989**, 28(1), 157-160.

II. Etudes catalytiques spécifiques

Nous décrivons dans cette partie les recherches exploratoires que nous avons menées pour réaliser l'hydrogénation de fonctions azotées insaturées afin d'accéder à des amines chirales. Nous avons choisi de mettre en œuvre des complexes cationiques du rhodium et de l'iridium contenant des ligands diphosphines dans l'isopropanol et éventuellement en milieu liquide ionique. Les grandeurs que nous cherchons à optimiser sont la capacité du catalyseur à hydrogéner le substrat, l'activité du catalyseur (exprimée en TOF, *turnover frequency*, ou nombre de cycles par unité de temps), la productivité du catalyseur en terme de longévité (exprimée en TON, *turnover number*, nombre total de rotation) et l'énantiosélectivité (exprimée par l'excès énantiomérique ou diastéréoisomérique, respectivement *ee* et *ed* en %). Cependant, au cours de l'hydrogénation différents paramètres influent sur la conversion et peuvent venir perturber la réaction (Figure II-42).

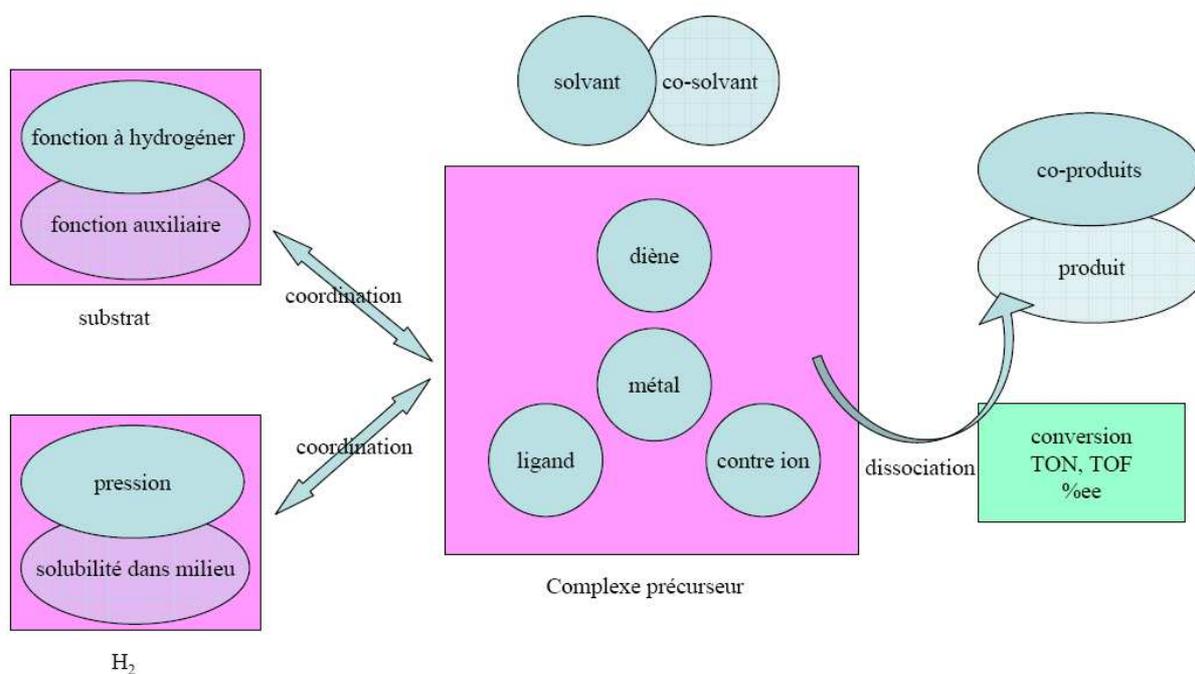


Figure II-42 : Description schématique du système catalytique.

Les catalyseurs à base de rhodium et d'iridium mis en œuvre au cours des essais catalytiques sont synthétisés au laboratoire. Le complexe dimère du rhodium, $[\text{RhCl}(1,5\text{-COD})]_2$, est préparé par réduction du trichlorure de rhodium trihydraté $[\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ en présence d'un excès de diène, le 1,5-cyclooctadiène (1,5-COD) en solution aqueuse d'éthanol. Ce composé jaune orangé et stable à l'air est communément utilisé comme précurseur de catalyseurs homogènes et constitue la source principale de l'électrophile $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})(\text{solvant})_2]^+$. La préparation du complexe cationique du rhodium s'effectue en additionnant au complexe dimère successivement le sel d'argent (AgPF_6 par exemple) et le ligand diphosphine dans

l'acétone. Un protocole analogue est adopté pour la synthèse des complexes de l'iridium à partir de l'acide hexachloroiridique hexahydraté $[\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$.

II.1. Etude de l'hydrogénation d'imines *N*-benzylées modèles

Dans un premier temps l'activité des systèmes catalytiques du rhodium est examinée sur quelques molécules modèles.

II.1.1 Hydrogénation de l'imine *N*-benzylée de la cyclohexanone

L'imine *N*-benzylée de la cyclohexanone, bien que non prochirale, est testée en hydrogénation avec des complexes cationiques du rhodium $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$. Le but est de montrer leur aptitude à hydrogéner un substrat cyclique simple et d'avoir une référence pour les essais d'hydrogénation des substrats substitués dérivés.

Essai de référence

Nous avons choisi comme conditions de référence des valeurs de température et de pression intermédiaires, 60°C et 70 bar, dans l'isopropanol en présence de 1% molaire du complexe cationique $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$. Le substrat mis en œuvre contient de la cyclohexanone et de la benzylamine (Figure II-43).

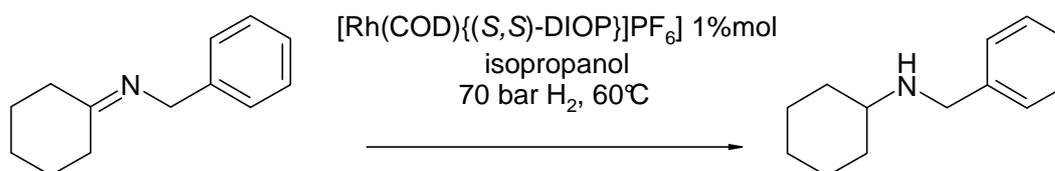


Figure II-43 : Hydrogénation de l'imine.

Le suivi CPG (Figure II-44) de l'essai correspondant montre qu'en moins d'une heure, on observe une conversion en CPG de plus de 38%. Après 45 heures de réaction, une conversion de plus de 92% est atteinte, corroborée par la disparition quasi complète du substrat ainsi que la disparition de la cyclohexanone et la benzylamine résiduelle.

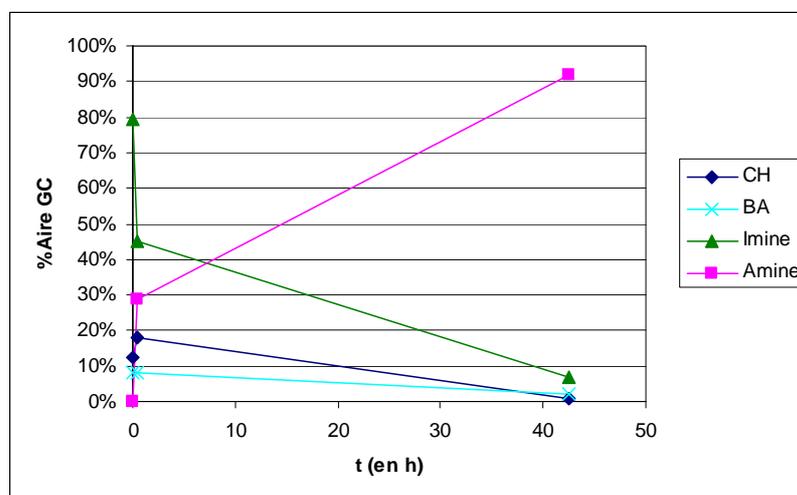


Figure II-44 : Suivi chromatographique de l'hydrogénation de la *N*-benzyl-cyclohexèn-1-yl-amine.

Les chromatogrammes du milieu de départ et du milieu final sont propres et ne montrent pas la formation de produits secondaires.

L'analyse du milieu réactionnel filtré sur colonne d'alumine et évaporé à l'évaporateur rotatif confirme la conversion de l'imine en amine par un pic unique pour une masse m/z de 189. Les analyses complémentaires menées en RMN confirment la formation du produit par comparaison à celles de l'étalon préalablement formé comme décrit dans le Chapitre I.

Influence du ligand

La réaction menée dans les conditions de référence montre que le complexe Rh/DIOP permet d'obtenir une conversion quasi complète et que la cinétique de départ de la réaction est très grande. Afin d'étudier l'influence du ligand nous avons choisi de mettre en œuvre les ligands (*R*)-BINAP et dppb dans les mêmes conditions.

Tableau II-8 : Influence du ligand dans les essais d'hydrogénation.

Entrée	Ligand (P-P)	S/C	t(h)	Conversion % CPG
1	(<i>S,S</i>)-DIOP	91	45	92%
2	(<i>R</i>)-BINAP	122	45	40%
3	dppb	100	72	50%

Conditions opératoires : substrat : *N*-benzyl-cyclohexène-1-yl-amine, solvant : isopropanol, complexe cationique : [Rh(1,5-COD)(P-P)][PF₆], $T = 60^\circ\text{C}$, $P = 70$ bar, agitation = 1500 tr/min.

Le suivi CPG des essais des entrées 2 et 3 du Tableau II-8 révèle des cinétiques de réactions beaucoup plus lentes. Après 72 heures de réaction, la conversion est de l'ordre de 40% lorsqu'on utilise la dppb et après 45 heures de réaction, de l'ordre de 50% pour la (*R*)-BINAP.

Comme précédemment, les chromatogrammes sont propres et montrent la disparition des sous-produits contenus dans l'imine de départ (la cyclohexanone et la benzylamine) certainement *via* la conversion en l'imine, substrat de la réaction.

Essai one pot

Nous avons mené un essai d'hydrogénation sur le mélange équimolaire cyclohexanone / benzylamine en proportions 1/1, en présence de [Rh(1,5-COD)dppb][PF₆] dans un rapport substrat sur catalyseur de 100 pour 1, dans l'isopropanol à 60°C sous 60 bar et à 500 tr/min. Elle conduit après 15 heures de réaction à une conversion CPG de l'ordre de 12% en l'amine attendue et à la formation de noir de rhodium. Dans cet essai la vitesse d'agitation est faible ce qui est en défaveur du transfert d'hydrogène et qui ralentit certainement la

vitesse d'hydrogénation de l'imine à peine formée. La production de l'imine s'accompagne nécessairement de libération d'eau qui peut être responsable de la dégradation du complexe du rhodium. Une vitesse d'agitation élevée (de 1200 à 1500 tr/min) est donc recommandée pour favoriser les transferts gaz/liquide et favoriser la conversion et l'hydrogénation de la double liaison.

II.1.2 Hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényléthyldène)-amine

Essai de référence

L'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényléthyldène)-amine synthétisée est réalisée dans les conditions de référence précédemment décrites et l'imine mise en œuvre contient également de l'acétophénone et de la benzylamine.

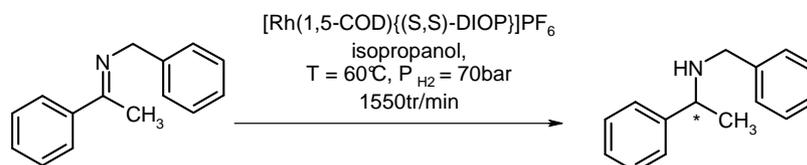


Figure II-45 Hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényl-éthylidène)amine.

Le suivi par injection en chromatographie montre une conversion très propre de l'imine en l'amine en 24 heures de réaction.

L'étalon de cette amine n'ayant pas été synthétisé préalablement, la conversion est confirmée par l'analyse du milieu réactionnel filtré sur alumine et évaporé par spectroscopie de masse en ionisation chimique (DCI/CH₄) par la mise en évidence de la masse $m/z = 212,14$ correspondant à l'adduit MH^+ . Les analyses en RMN ¹H et ¹³C{¹H} confirment la disparition du carbone de la fonction imine très déblindé à 165,98 ppm au profit du carbone asymétrique à 57,52 ppm et le déplacement vers les basses fréquences des signaux des protons du groupement CH₂ passe de 4,79 ppm ($\delta_c = 55,76$ ppm) à 2,20 ppm ($\delta_c = 54,67$ ppm).

Influence de la température et de la pression.

La réaction de référence montre que l'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényléthyldène)-amine peut être réalisée avec plus de 99 % de conversion en 24 heures sous 70 bar de H₂ à 60°C. Nous nous sommes donc intéressés aux effets de la température et de la pression sur la conversion et la cinétique de la réaction (Tableau II-9).

Tableau II-9 : Essais d'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényl-éthylidène)amine.

Entrée	T(°C)	P(bar)	Conversion %CPG à 24h
1(*)	60	70	100%

2	35	70	100%
3	35	70	41%
4	60	100	0%

Conditions Opératoires : solvant organique : 40 ml d'isopropanol ; concentration en imine = 0,06 mol/l ; complexe catalytique : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$; C/S = 1% mol ; agitation 1200 tr/min ((*) = 1500 tr/min).

Plusieurs observations peuvent être faites. Tout d'abord, bien que l'hydrogénation soit possible à 35°C et 70 bar, l'essai présente des problèmes de reproductibilité (Entrées 2 et 3, Tableau II-9). Dans les deux cas le suivi CPG montre des profils chromatographiques propres, sans formation de sous-produits.

Des lots identiques d'imine et du complexe du rhodium sont mis en œuvre dans ces deux essais. L'origine de cet écart est difficilement expliqué mais pourrait être imputable à la difficulté de transformer le précurseur en l'espèce active du fait de la présence de traces d'oxygène ou d'impuretés dans le milieu réactionnel. Ceci nous incite à vérifier régulièrement la répétabilité des essais.

D'autre part, l'augmentation de la pression à 100 bar par rapport à l'essai de référence (Entrée 4, Tableau II-9) conduit à une inhibition complète de l'activité catalytique. Une hypothèse que nous pouvons formulée est que sous une pression aussi élevée, le complexe cationique du rhodium se dégrade.

Influence de la présence de liquide ionique.

Afin de voir s'il est possible de protéger le complexe nous tentons de l'emprisonner dans le liquide ionique (Tableau II-10).

Tableau II-10 : Essais d'hydrogénation de la *N*-benzyl-(1-phényl-éthylidène)amine en milieu liquide ionique.

Entrée	T(°C)	P(bar)	[BMIM][PF ₆] (en g)	Conversion %CPG à 24h
1	60	70	1,58	0%
2	60	100	1,58	0%
3	35	70	0,88	12%
4	35	70	1,57	0%
5	35	70	1,59	0%

Conditions Opératoires : solvant organique : 40 ml d'isopropanol ; concentration = 0,06 mol/l ; complexe catalytique : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$; C/S = 1% mol ; agitation 1200 tr/min.

Nous constatons que l'ajout de liquide ionique semble nuire à la conversion. En effet, à 35°C et 70 bar la conversion diminue (41%, 12 et 0) lorsqu'on augmente la quantité de liquide ionique (Entrées 3, 4 et 5). Quelles que soient les conditions de pression ou de température, la mise en œuvre de l'essai en présence de 1,58 g de [BMIM][PF₆] pour 40 ml d'isopropanol ne conduit jamais à une conversion.

Mesure de l'induction chirale.

L'amine hydrogénée obtenue présente un centre chiral et nous avons donc cherché à mettre en évidence l'induction asymétrique. Dans le cas de l'entrée 1 du Tableau II-9, nous mesurons l'angle de rotation, à 25°C environ dans le chloroforme, $\alpha_D = -0,82$ ($c = 0,98$) et dans l'éthanol, $\alpha_D = -1,01$ ($c = 0,99$). La littérature donne pour la (*S*)-(-)-*N*-benzyl-(1-phényléthyl)amine un angle de rotation de $\alpha_D = -35,4$ ($c = 1,0$ à 20°C) dans le CHCl₃¹⁹⁸ et de $\alpha_D = -38,0$ ($c = 3,48$) dans l'éthanol¹⁹⁹. Compte tenu de l'incertitude sur la mesure et de la faiblesse de la valeur de l'angle mesuré nous ne pouvons que conclure que l'induction asymétrique, si elle a lieu, demeure faible.

Ces essais préliminaires menés sur des amines modèles simples ont montré des variations des temps de réaction en fonction de la nature de l'imine (carbone de l'imine substitué par un cycle, cycle aromatique en alpha de la double liaison) comme nous l'avons vu dans la littérature. La répétabilité des essais est un point critique qui doit être contrôlé. Pour la suite des travaux, nous allons retenir comme essai de référence, l'hydrogénation du substrat dans des conditions de pression et de température intermédiaires de 70 bar et 60°C en présence du catalyseur cationique préformé [Rh(1,5-COD){DIOP}][PF₆] dans le rapport S/C de 100.

II.2. Etude de l'hydrogénation du Projet II

Dans cette partie nous allons nous intéresser à l'hydrogénation des mélanges imine/énamine décrits dans le Chapitre I et résumés dans la Figure II-46 ci-dessous.

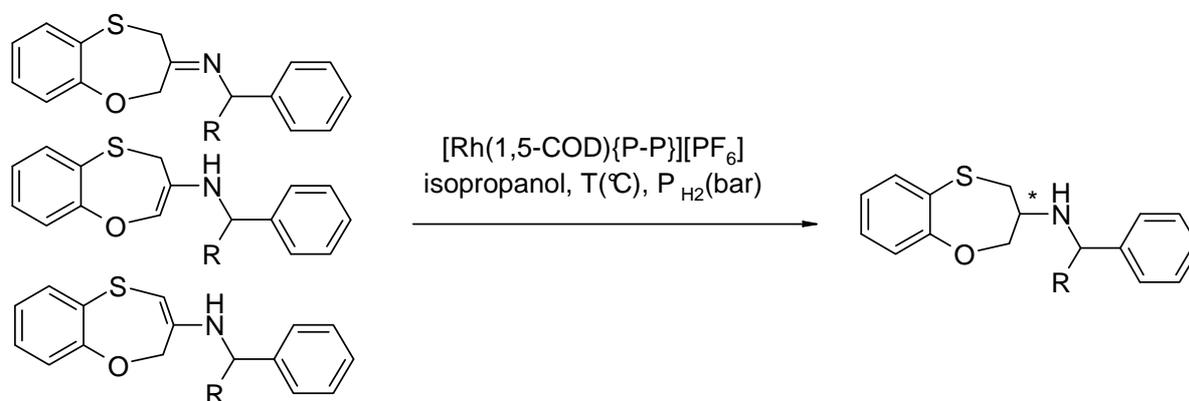


Figure II-46 : Hydrogénation par des complexes du rhodium des différents isomères présents (R = H ou CH₃).

¹⁹⁸ A. I. Meyers, *Tetrahedron Letter*, **1988**, 29(44), 5617-5620.

¹⁹⁹ H. Takahashi, B. C.-A. Hsieh, K. Higashiyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38(9), 2429-2934.

Comme nous l'avons vu au paragraphe II.2.2(2)(a) du Chapitre I, les substrats mis en œuvre au cours de ces essais catalytiques sont des milieux complexes contenant le mélange imine et énamine mais aussi différents sous-produits. Compte tenu de la difficulté d'obtention des étalons par réduction stœchiométrique, nous avons pris le parti de nous reposer sur l'analyse directe des milieux réactionnels.

L'hydrogénation des intermédiaires insaturés dont l'atome d'azote est substitué par un fragment α -méthylbenzyle chiral conduit à un couple de diastéréoisomères qui peuvent être, en théorie, distingués directement en RMN et en chromatographie en phase gazeuse. On attend en effet deux pics pour les couples d'énantiomères (*S,S*) et (*R,R*) d'une part et (*S,R*) et (*R,S*) d'autre part. Dans le cas de l'intermédiaire renfermant le fragment benzyle, le seul carbone asymétrique provient de l'hydrogénation de l'insaturation, ce qui permet l'utilisation plus directe des mesures en polarimétrie.

Les essais d'hydrogénation sont réalisés sans traitement préalable des intermédiaires. Cette option a été motivée par l'instabilité de l'intermédiaire. L'intérêt est de reporter la purification du produit après l'étape d'hydrogénation, l'amine formée présentant *a priori* une stabilité supérieure à celle de l'intermédiaire insaturé introduit au début de la réaction. Malgré la présence de nombreux sous-produits dans le substrat, du dosage par chromatographie de l'ordre de 50% en l'espèce insaturée, nous considérons que 1g de mélange introduit correspond à 1g du substrat à hydrogéner et nous introduisons 1% molaire de complexe par rapport à cette masse pesée sans correction. A l'issue des hydrogénations, chacun des milieux réactionnels doit ensuite être purifié et l'amine isolée doit subir une débenzylation catalysée par du palladium sur charbon (Pd/C) pour conduire à l'intermédiaire chiral désiré.

Le point important à valider est l'influence des sous-produits lors de la réaction d'hydrogénation : ils ne doivent pas nuire à la catalyse en inhibant par exemple le catalyseur. Nous nous sommes intéressés à des essais en milieu homogène et biphasique mais également à des hydrogénations *One Pot*.

II.2.1 Mise en œuvre de la voie benzylamine

Essai de référence

Un premier essai d'hydrogénation est réalisé en mettant en œuvre le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ sous 60°C et 60 bar avec le substrat insaturé *N*-benzylé (cf. Figure II-46, R = H).

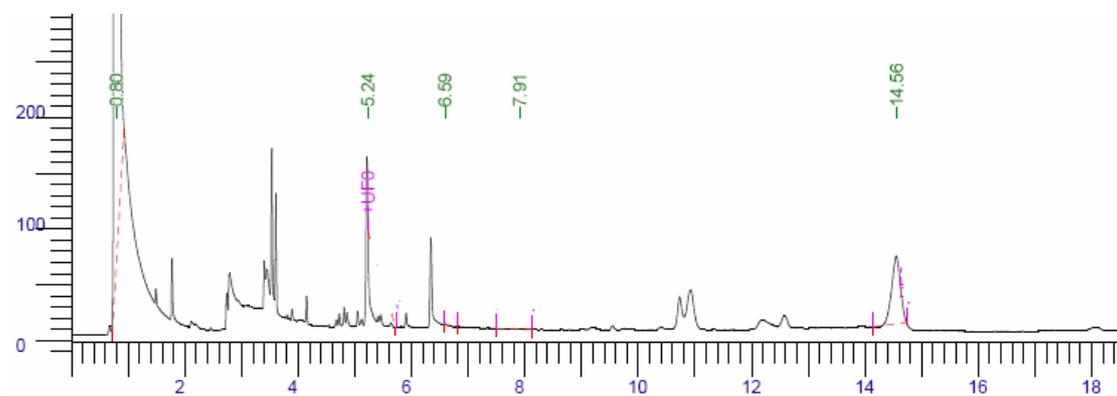


Figure II-47 : Chromatogramme du substrat en solution dans l'isopropanol (Méthode 3).

Le suivi en chromatographie de cet essai montre, après 6 heures de réaction, la présence de deux pics aux temps de rétention 10,72 min (minoritaire) et 10,95 min (majoritaire) (**Méthode 3**, Figure II-48). Au cours de la réaction, on observe une inversion des proportions de ces deux pics jusqu'à ce que celui à 10,95 min se présente sous la forme d'un épaulement en pied de pic en fin de réaction.

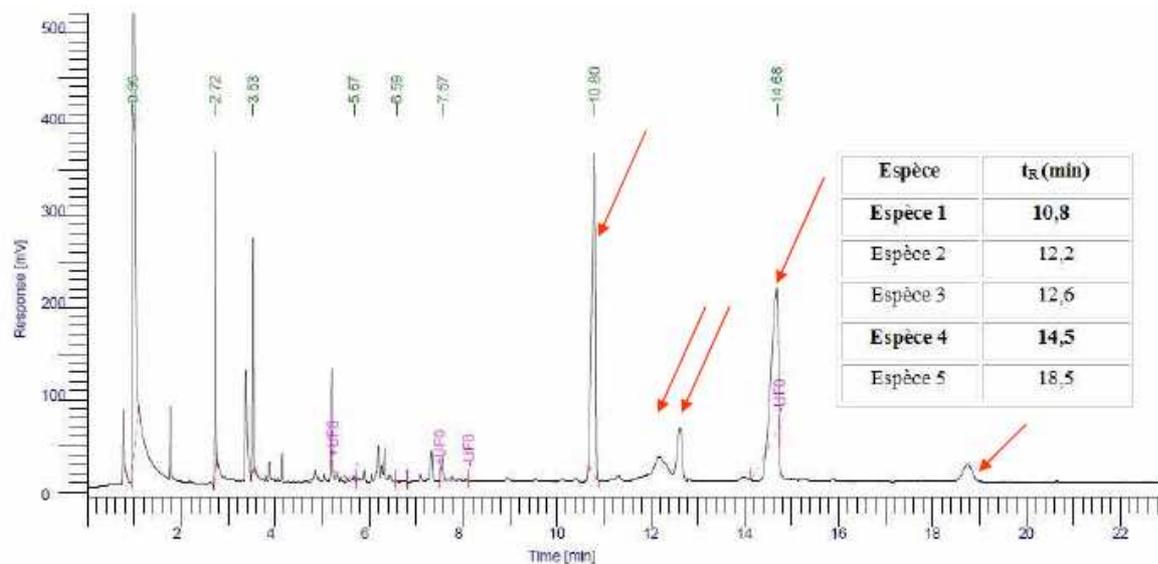


Figure II-48 : Temps de rétention et extrait du chromatogramme de la phase organique du milieu réactionnel en fin de réaction (Méthode 3**).**

L'analyse par spectrométrie de masse en ionisation chimique positive par l'ammoniac (DCI/NH₃ (+)) montre la diminution de la masse m/z : 270,3 correspondant au substrat insaturé et l'apparition d'un ion de masse $m/z = 272,4$ accompagnée d'un adduit [MNH₄]⁺ à 289,4 qui correspond à l'amine attendue de masse molaire 271,4.

Influence du ligand

Le ligand phospholane chiral, la (*R,R*)-MeDUPHOS est mis en œuvre dans les conditions de référence. Les mêmes profils chromatographiques complexes sont obtenus au cours de ces essais. Cependant, la mise en œuvre du catalyseur [Rh(1,5-COD){(*R,R*)-MeDUPHOS}][PF₆] conduit, *a priori*, à une conversion avec une cinétique plus lente.

Influence de la pression : essais d'hydrogénation réalisés en milieu liquide ionique

La littérature rapporte que le liquide ionique présente le double intérêt d'emprisonner le complexe métallique et de permettre son recyclage. Il est également décrit comme permettant d'éviter la formation de noir de rhodium à des pressions plus élevées en le stabilisant. Pour cette raison, nous mettons en jeu le complexe [Rh(1,5-COD){(*R,R*)-DIOP}][PF₆] dans un essai sous 100 bar à 60°C en présence de liquide ionique [BMIM][PF₆] (masse 3,77 g) et d'isopropanol (concentration de la phase organique 0,15 mol/l).

Traitement des essais biphasiques

Nous avons validé le nombre d'extractions de la phase liquide ionique par l'isopropanol nécessaire pour recouvrer le produit. Les phases organiques recueillies après chaque extraction sont analysées séparément par chromatographie et par analyse en spectrométrie de masse. Cette étude montre qu'il n'y a pas de bénéfice à procéder à plusieurs extractions de la phase liquide ionique puisque l'essentiel du produit est obtenu lors de la première extraction.

L'analyse de la phase organique après décantation montre que malgré la complexité des profils chromatographiques, nous observons une réactivité identique en présence ou non de liquide ionique avec le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$. L'étude en spectrométrie de masse (DCI/ NH_3 (+)) menée sur la phase organique montre que d'autres masses déjà présentes dans le substrat de départ se retrouvent dans le milieu réactionnel après hydrogénation : il s'agit des masses des ions à $m/z = 125,2, 167,3, 267,4$ et $291,4$. Une nouvelle espèce apparaît caractérisée par une masse détectée en DCI/ NH_3 (+) à $m/z = 295,5$. Notons que la proportion de ces produits secondaires est plus importante dans l'essai en milieu homogène.

Essai d'hydrogénation One Pot

Nous avons cherché à nous affranchir de la complexité du milieu initial en mettant en œuvre un mélange équimolaire de cétone et de benzylamine dans un essai d'hydrogénation en présence de liquide ionique comme l'illustre la figure ci-dessous.

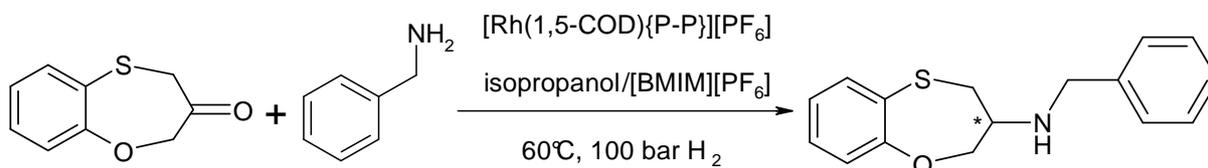


Figure II-49 : Essai d'hydrogénation One Pot

Nous avons préalablement validé la formation de l'intermédiaire dans l'isopropanol à température ambiante en l'absence de tamis moléculaire destiné à piéger l'eau formée sous atmosphère d'azote avec un rapport 1/1,2 en équivalents de cétone cyclique et de benzylamine. Le suivi par GPC et par RMN montre dans ces conditions la condensation spontanée et quantitative de l'amine sur la cétone.

Le suivi par chromatographie de la réaction met en évidence la formation des mêmes produits principaux qu'avec le substrat préformé comme le montre le chromatogramme de la Figure II-50.

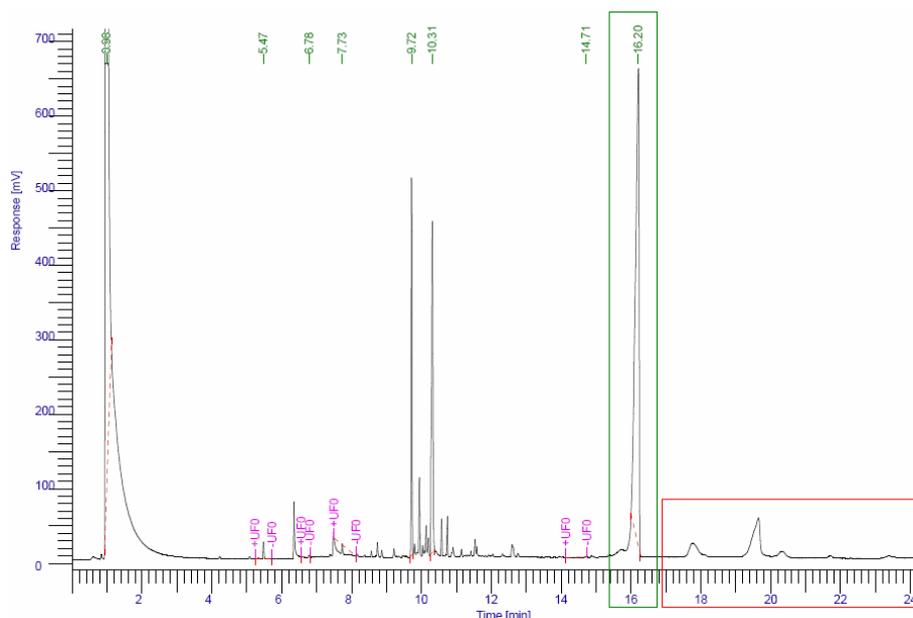


Figure II-50 : Chromatogramme de la phase organique de la réaction (**Méthode 4**).

Caractérisation des produits de la réaction

Nous réalisons une séparation sur colonne des milieux réactionnels des essais menés en liquide ionique à partir du substrat préformé et du mélange équimolaire et nous isolons deux produits l'un de $R_f = 0,93$ et l'autre de $R_f = 0,85$. Ils correspondent respectivement en chromatographie aux pics ayant des temps de rétention de 16,1 min et 20,4 min (Figure II-50, **Méthode 4**). Un autre produit apparaît sous forme de deux pics peu intenses et larges en CPG pour un temps de rétention de 18,4 min.

Etude du produit majoritaire :

Le produit majoritaire caractérisé par un rapport frontal $R_f = 0,93$ et un temps de rétention de 16 min environ (**Méthode 4**) est analysé en RMN.

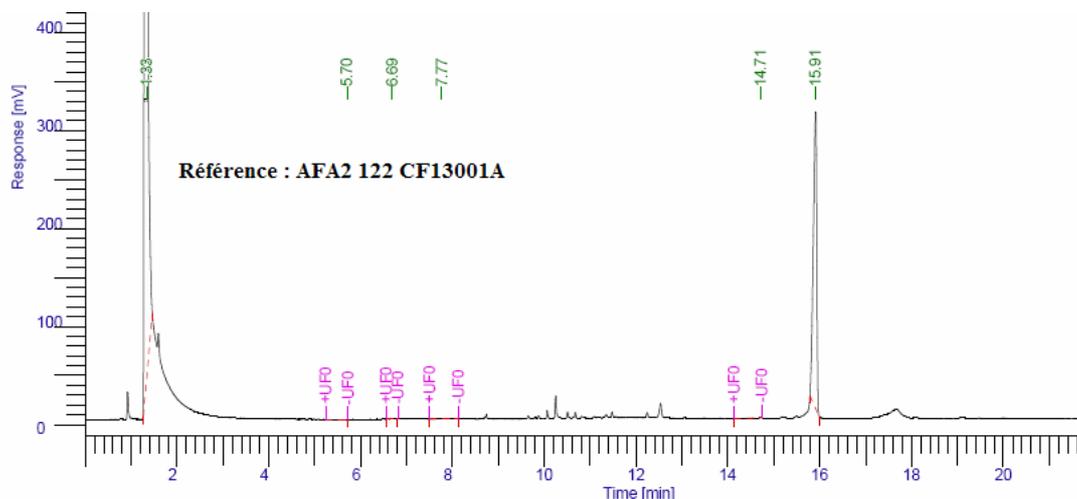


Figure II-51 : Chromatogramme du produit majoritaire isolé.

Le spectre en RMN ^1H montre la présence de deux systèmes AB apparaissant sous la forme de deux doublets de doublet avec un effet de toit marqué. La grande constante de couplage pour le système AB le plus déblindé à 4,3 ppm et 4,1 ppm est de 10,8 Hz. Celle du système AB le plus blindé à 4,0 ppm et 3,9 ppm est de 12,6 Hz. Ces constantes de couplage correspondent bien à un couplage ^2J (Figure II-52).

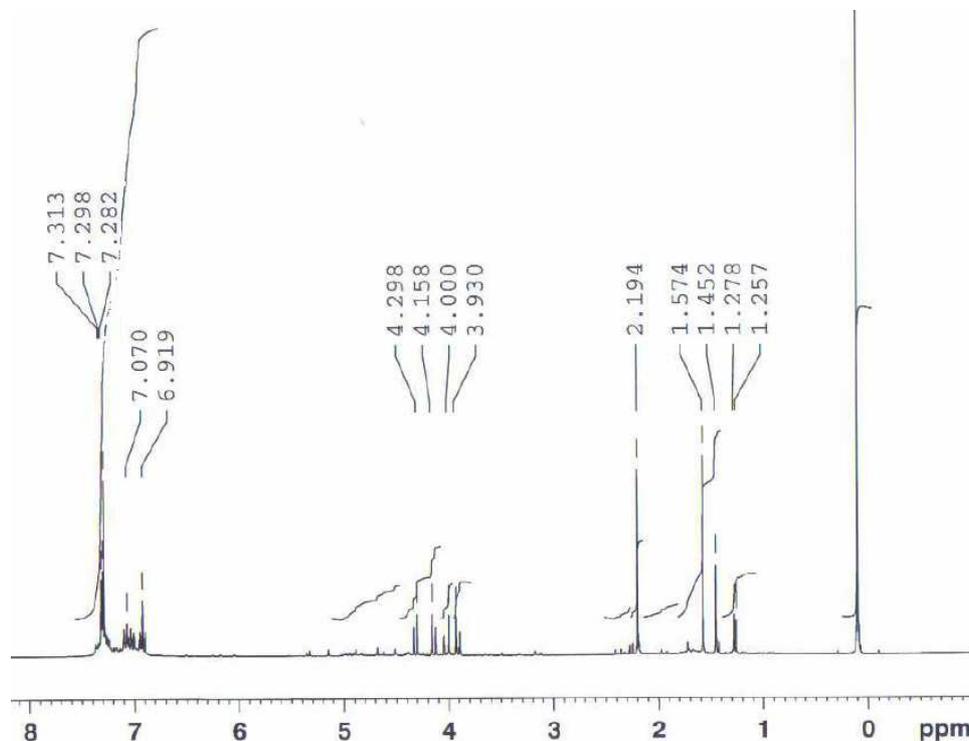


Figure II-52 : Spectre RMN ^1H du produit majoritaire isolé (CDCl_3 , 300 MHz).

L'analyse de cette fraction en RMN ^{13}C (Figure II-53) complétée par une analyse en RMN $^{13}\text{C}_{jmod}$ permet d'attribuer les différents carbones. Encadrés en vert, se trouvent les carbones primaires et tertiaires et en rouge les carbones secondaires et quaternaires. Par des flèches bleues ont été indiqués les carbones non caractérisés en C_{jmod} car ils sont confondus avec le bruit de fond dans les conditions d'analyse. Nous pouvons attribuer les déplacements chimiques à 75,3 ppm et à 47,6 ppm à des carbones de groupements CH_2 différents en α d'hétéroatomes. La zone des carbones aromatiques entre 160 ppm et 110 ppm est cohérente avec la présence de deux cycles aromatiques.

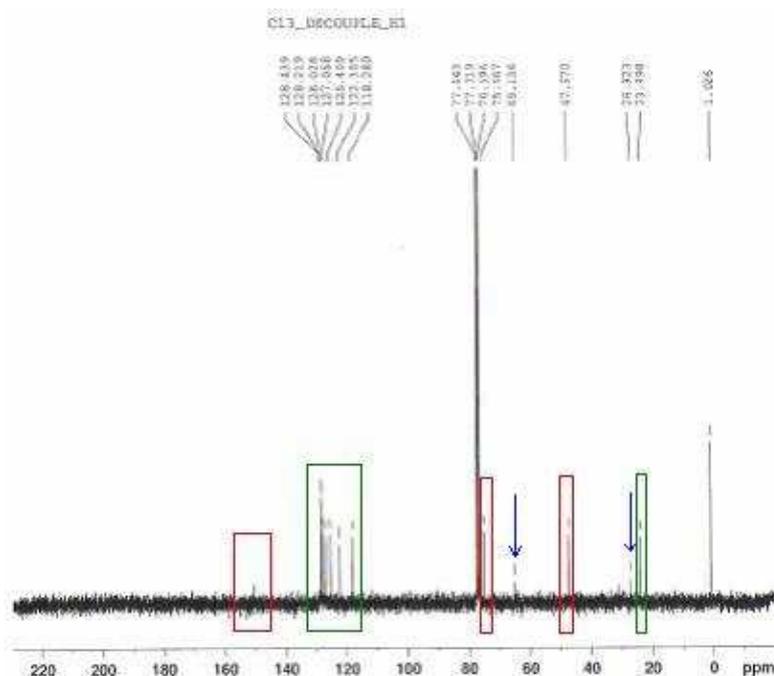


Figure II-53 : Spectre RMN ^{13}C du produit majoritaire isolé (CDCl_3 , 300 MHz).

Cette fraction a été analysée par HPLC chirale et conduit au chromatogramme présenté ci-dessous.

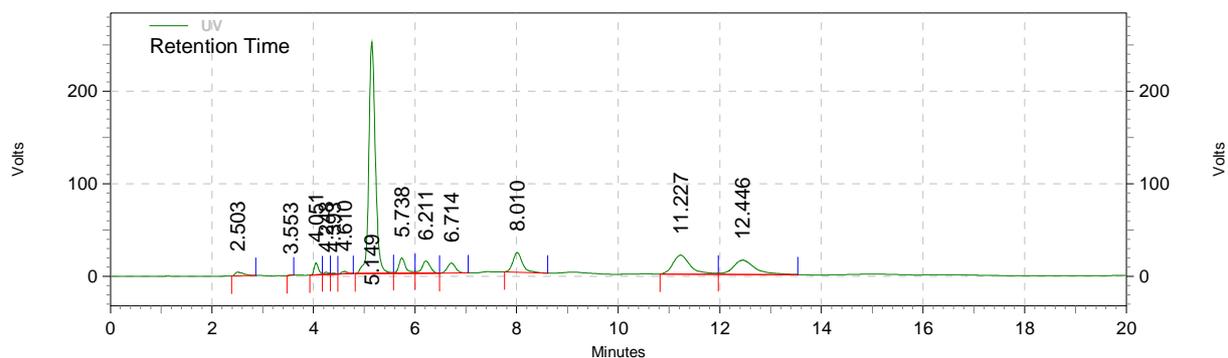


Figure II-54 : Chromatogramme HPLC chirale à associer à l'échantillon AFA2 129 179 2 (Méthode HLS0010 08 250208).

L'analyse par HPLC chirale montre la présence d'un pic majoritaire unique vers 5 minutes. Cette analyse est complétée par la mesure de l'angle de rotation en polarimétrie qui conduit à un α_D nul ($c = 0,6$ à 20°C). Ceci tend à confirmer qu'il n'y aurait pas formation de centre asymétrique.

Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses tenant compte de ces observations. Le cycle à sept chaînons qui renferme des hétéroatomes pourrait être dans une conformation telle que les couplages avec le proton porté par le carbone asymétrique ne soient pas visibles, ce qui pourrait expliquer une modification du signal correspondant à ce proton. Une substitution ou une modification dans l'enchaînement des atomes autour du carbone chiral pourrait survenir lors de la catalyse : une oxydation du soufre conduisant à la formation d'un

centre chiral sur le soufre ce qui aurait pour effet, comme le décrit la littérature²⁰⁰, de dédoubler les protons géminés du groupement CH₂ en α mais aussi les protons des groupements plus éloignés. L'absence de chiralité observée en polarimétrie pourrait provenir d'une dilution trop faible et les conditions de mise en œuvre en HPLC chirale ne permettent pas la séparation des deux énantiomères.

Etude du second produit :

Le second produit isolé caractérisé par un rapport frontal $R_f = 0,85$ et un temps de rétention de 20,4 min (**Méthode 4**) (Figure II-55) correspond *a priori* à l'amine chirale comme le montrent les études en RMN ¹H et en HPLC chirale.

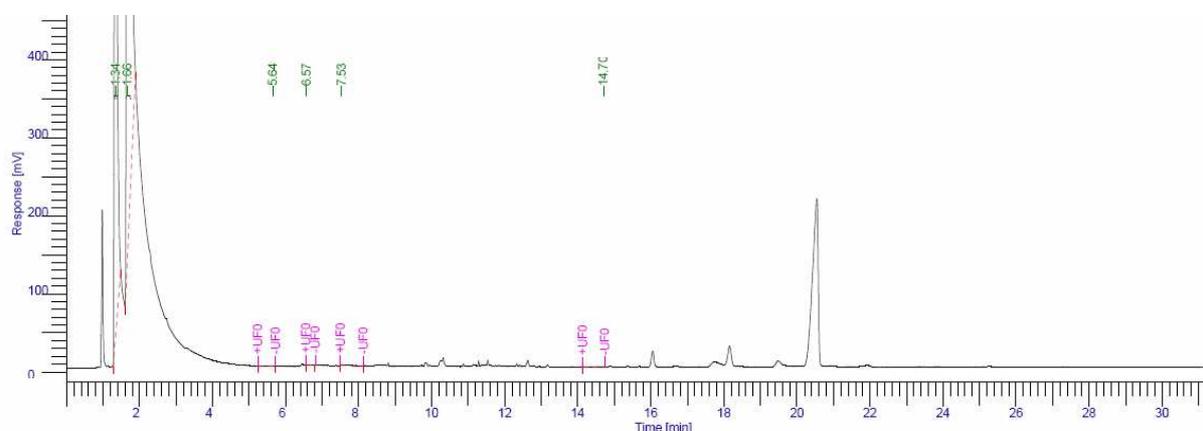


Figure II-55 : Chromatogramme du produit secondaire (Méthode 4**).**

Le spectre RMN ¹H (Figure II-56) de cette fraction met en évidence les deux systèmes ABX caractérisés par deux doublets de doublet avec un fort effet de toit des protons des groupements CH₂ en α de l'oxygène et CH₂ en α du soufre aux déplacements chimiques respectifs d'une part de 4,3 ppm et 4,1 ppm et d'autre part autour de 3,1 ppm et 3,0 ppm. Le proton porté par le carbone chiral apparaît sous la forme d'un multiplet vers 3,3 ppm. Les protons du CH₂ benzylique apparaissent avec une valeur du déplacement chimique d'environ 3,9 ppm mais sous la forme d'un doublet alors qu'on attendait plutôt un singulet. Cette multiplicité peut s'expliquer par un couplage avec le proton porté par l'azote qui est parfois visible.

²⁰⁰ E. Aktoudianakis, R. J. Lin, A. P. Dicks, *J. Chem. Ed.*, **2006**, 83(12), 1832-1834.

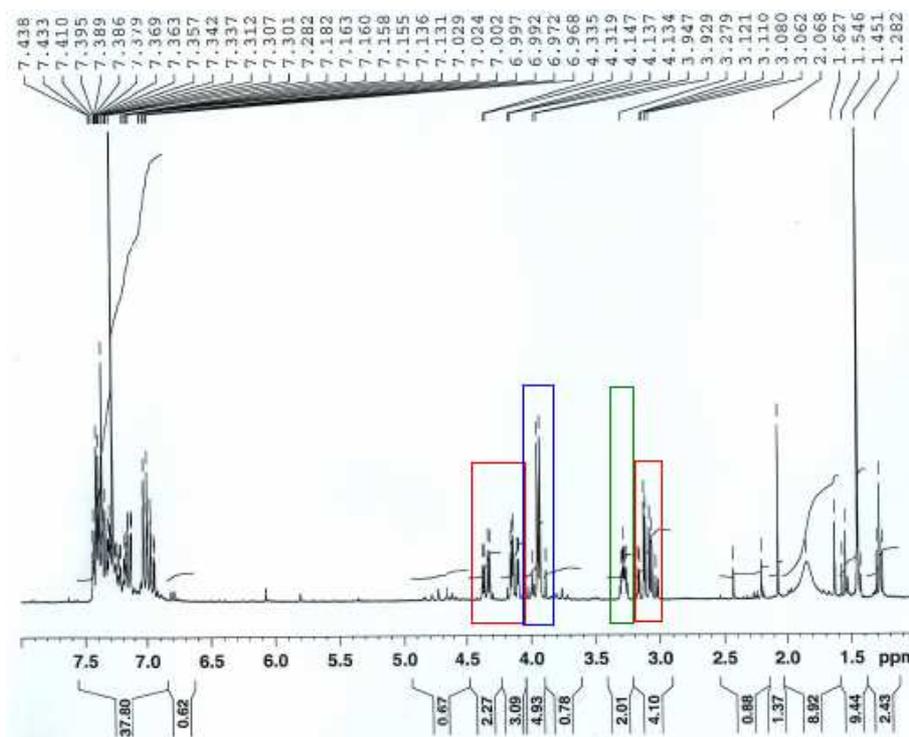


Figure II-56 : Agrandissement du spectre RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz).

L'analyse en HPLC chirale de cet échantillon montre la présence de deux pics cohérents avec la présence de deux énantiomères (Figure II-57). D'après les aires correspondant aux pics à 5,94 min et 6,74 min, on déduit un excès énantiomérique de 40% environ pour cette fraction. Le sens de l'excès énantiomérique (*R*) ou (*S*) ne peut être actuellement précisé du fait de l'absence des étalons des molécules benzylées chirales.

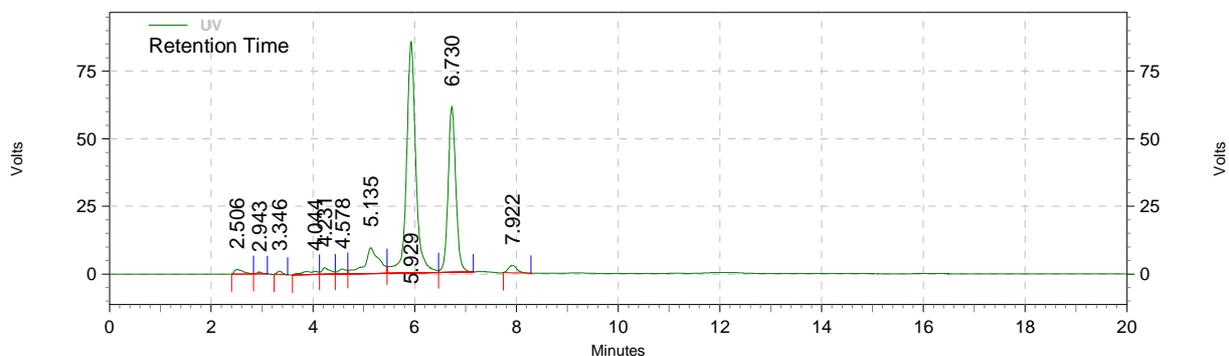


Figure II-57 : Chromatogramme HPLC Chirale (Méthode HLS0010 08 250208).

Cette fraction est analysée en polarimétrie et conduit à un déplacement angulaire quasi nul $\alpha_{D,20^{\circ}C} = -0,012$, $c = 0,4$. Cette faible valeur peut s'expliquer par un faible pouvoir rotatoire spécifique de chacun des énantiomères ou par les conditions de dilution de la mesure.

Quelles que soient les conditions de mise en œuvre des essais d'hydrogénation à partir du substrat préformé ou à partir du mélange équimolaire de cétone et de benzylamine, nous observons la formation minoritaire de l'amine chirale *N*-benzylée et la formation majoritaire d'un sous-produit pouvant résulter de l'oxydation du soufre du cycle benzothiépine.

II.2.2 Mise en œuvre de la voie α -méthylbenzylamine

Des essais d'hydrogénation sont réalisés en présence de liquide ionique à partir des substrats préformés (*S*) et (*R*)- α -méthylbenzylés (Figure II-57).

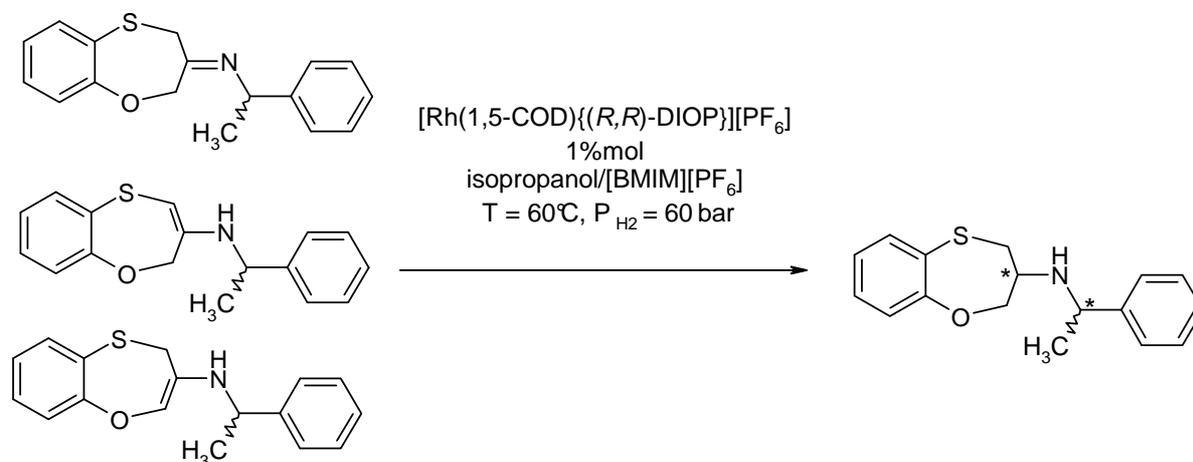


Figure II-58 : Hydrogénation des isomères du substrat insaturé *N*- α -méthylbenzylé.

Puisque le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ conduit a priori à l'hydrogénation de l'intermédiaire benzylé, des essais analogues (Tableau II-11) sont menés sur les substrats chiraux (*S*) et (*R*) méthylbenzylés.

Tableau II-11 : Essais d'hydrogénation sur les substrats préformés en milieu liquide ionique.

Entrée	Substituant azote	ligand	[BMIM][PF ₆] (g)
1	(<i>R</i>)- α -méthylbenzyl	(<i>R,R</i>)-DIOP	4,5719
2	(<i>R</i>)- α -méthylbenzyl	(<i>R,R</i>)-DIOP	5,4806
3	(<i>S</i>)- α -méthylbenzyl	(<i>R,R</i>)-DIOP	4,6367
4	(<i>S</i>)- α -méthylbenzyl	dppb	4,6400

Conditions opératoires : Substrat préformé ; Solvant organique : isopropanol, concentration : 0,14 à 0,2 mol/ml ; Complexe mis en œuvre $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$: 1 à 1,6%mol, T = 60°C, P_{H₂} = 100 bar.

Ces essais sont caractérisés par la nette apparition d'un pic à 10,9 min et la disparition du pic à 14,5 min (**Méthode 3**, Figure II-59). Nous observons également une variation du profil chromatographique dans la zone des substrats insaturés entre 12 et 18 minutes mais aussi dans celle des pics entre 1 et 6 minutes. En nous basant sur les analyses en masse, nous pouvons conclure raisonnablement que l'hydrogénation est accompagnée d'un équilibre entre les espèces insaturées.

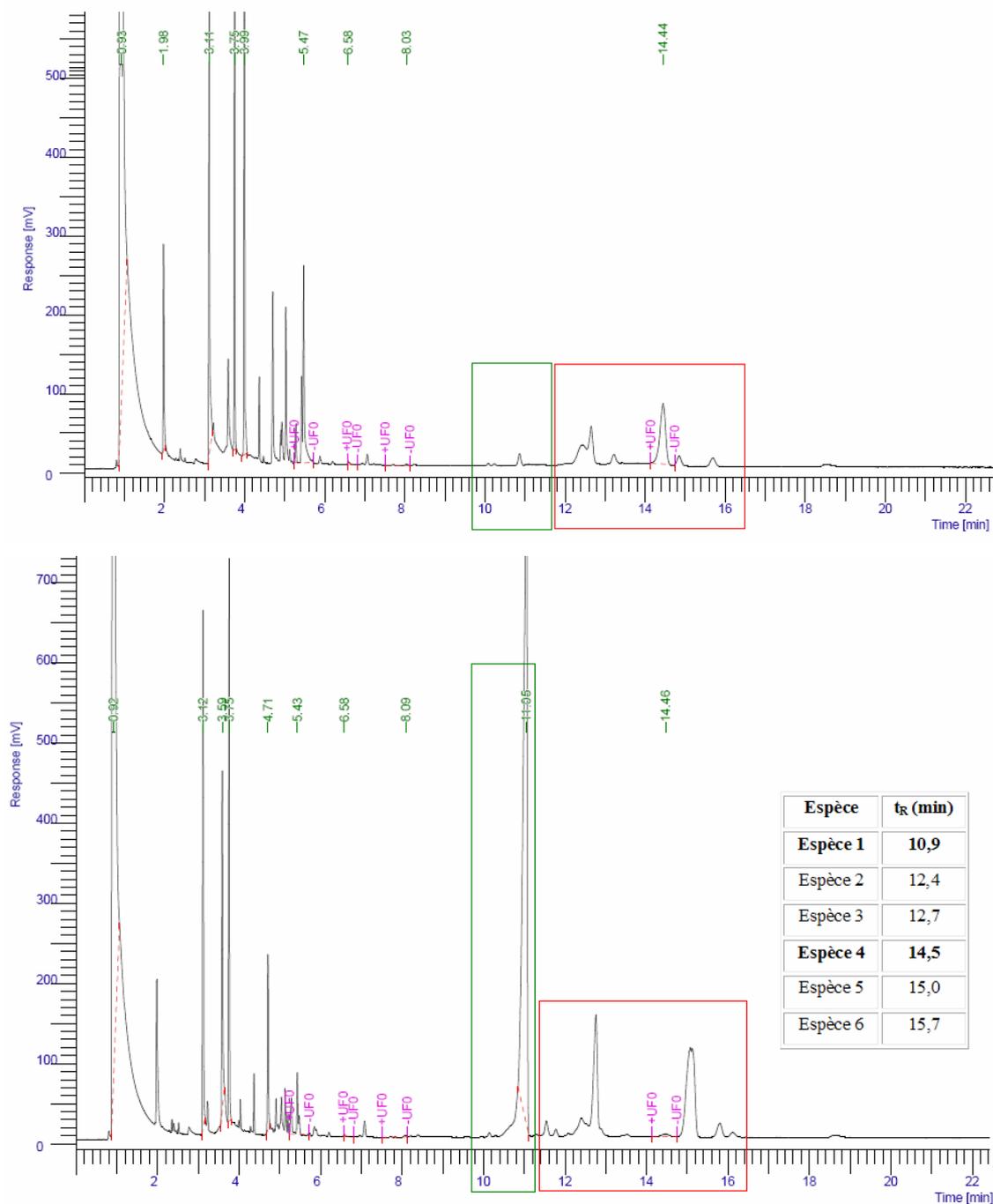


Figure II-59 : Chromatogramme de la phase organique brute du milieu d'hydrogénation Entrée 4, Tableau II-11, (a) après 2h30 de réaction (b) après 30h de réaction (Méthode 3).

A nouveau les analyses en spectroscopie de masse en ionisation chimique (DCI/NH₃ (+)) montrent la présence d'un ion majoritaire MH⁺ de masse m/z = 286,4 et de l'adduit MNH₄⁺ de masse m/z 303,4 correspondant à l'amine attendue de masse m/z = 285.

Un prélèvement effectué sur le milieu réactionnel en cours de réaction de l'essai (Entrée 3 du Tableau II-11) est analysé sans traitement supplémentaire en HPLC (Figure II-60).

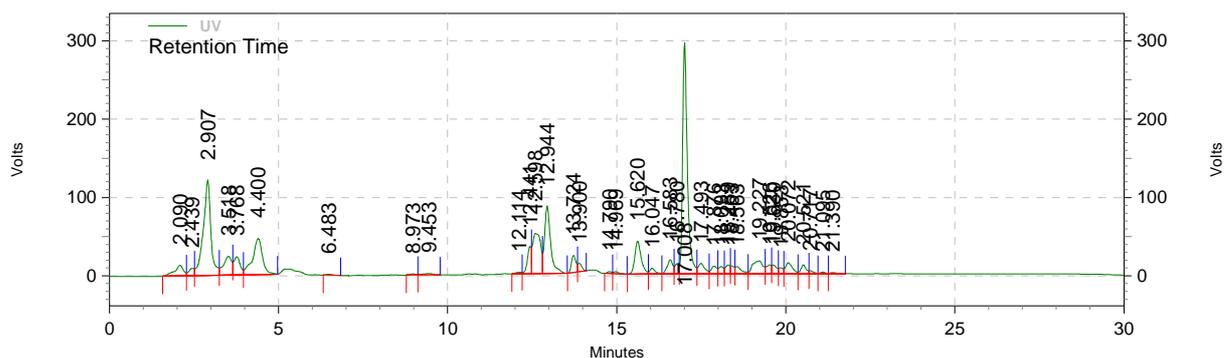


Figure II-60 : Chromatogramme HPLC d'un l'échantillon de milieu réactionnel (Entrée 3 du Tableau II-11 ; Méthode HPLC : HLS0010 MASSE02 010208).

Comme précédemment, nous mettons en œuvre un essai d'hydrogénation qui met en jeu un mélange équimolaire de cétone et de (*R*)-méthylbenzylamine, mais dans des conditions homogènes d'hydrogénation sous 60 bar d'hydrogène en présence du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{S,S})\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$.

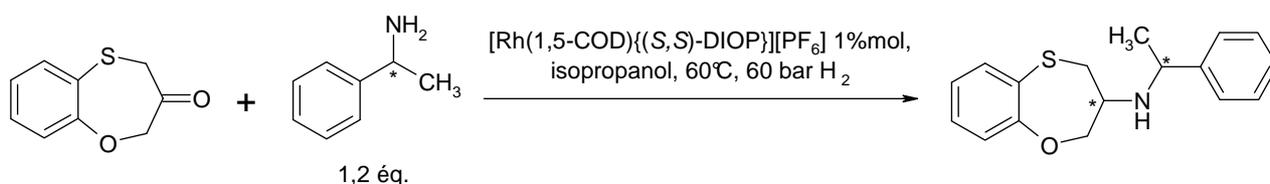


Figure II-61 : Essai d'hydrogénation *One Pot*.

La condensation préalable réalisée en Schlenk entre la cétone cyclique et la (*R*)-méthylbenzylamine sous atmosphère inerte conduit à un produit caractérisé par ionisation chimique (DCI/ NH_3 (+)) par MH^+ avec $M = 286,4$ et à l'apparition en CPG d'un pic majoritaire à un temps de rétention vers 14,2 min.

Les analyses effectuées en chromatographie et par spectrométrie de masse en ionisation chimique positive (DCI/ NH_3 (+)) confirment la formation de l'intermédiaire insaturé de masse $m/z = 284,4$ (MH^+) et le produit d'hydrogénation de masse $m/z = 286,5$ (MH^+). Nous retrouvons les mêmes profils chromatographiques et les mêmes profils de masse que dans le cas des essais avec le substrat préformé (Figure II-62).

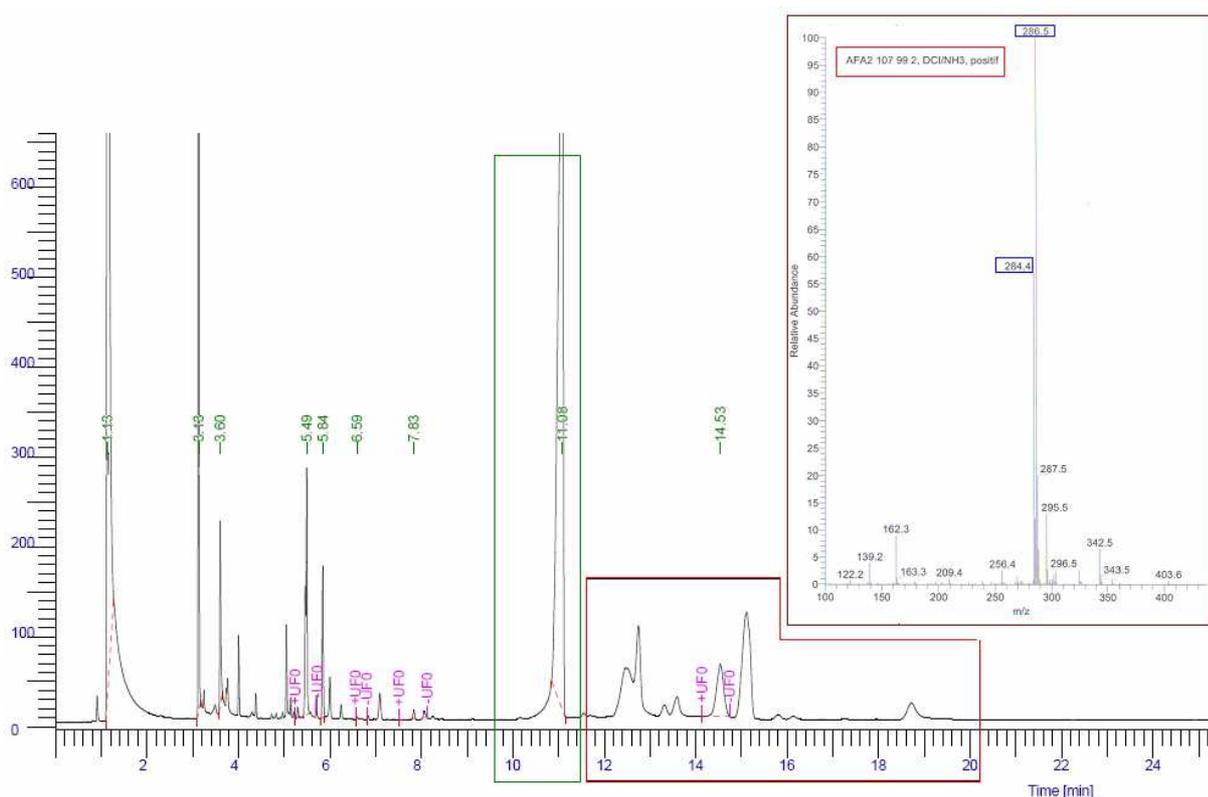


Figure II-62 : Analyses d'un prélèvement du milieu réactionnel : Chromatogramme CPG (Méthode 3). Dans l'encadré : spectre de masse DCI/NH₃ (+).

La séparation sur colonne d'alumine du milieu réactionnel final de l'Entrée 1 du Tableau II-11 permet d'isoler le produit majoritairement formé. Il est caractérisé en spectrométrie de masse (DCI/NH₃ (+)) par un pic $m/z = 286,3$ mais l'analyse RMN ¹H ne correspond pas à celle attendue pour l'amine chirale.

A nouveau, bien qu'il semble que l'hydrogénation soit possible, le produit majoritairement formé est un produit secondaire dont la structure exacte n'a pas été établie.

II.2.3 Synthèse des points clés

La difficulté essentielle rencontrée au cours de ce projet réside à la fois dans la complexité des substrats de départ et dans leur facile dégradation. Les profils réactionnels observés présentent des tendances identiques, que l'essai soit mené sur le substrat préformé ou sur le mélange équimolaire cétone/amine. Trois grands points caractérisent cette hydrogénation. Le premier est l'apparition d'un pic au cours de l'hydrogénation qui ne correspond pas au produit attendu. Le second point est le fait que l'amine attendue se forme mais en faibles proportions. Le dernier point concerne la complexité du chromatogramme dans la zone des temps de rétention élevés qui semble contenir à la fois les réactifs et les produits. Malgré des analyses complémentaires menées en GC-MS TOF EI(+) *a posteriori* sur les produits de départ, il est difficile d'attribuer chacun des pics en chromatographie.

Cette voie de synthèse ne semble donc pas la voie la plus porteuse pour la synthèse de l'amine primaire chirale de la 3,4-dihydro-2*H*-1,5-benzoxathiépin-3-amine ; ce qui est incriminé ici est la nature même du substrat qui s'avère trop sensible.

II.3. Hydrogénation de l'énamine de la *N*-méthylbenzylamine 7-méthoxy-2-tétralone

Comme nous l'avons vu dans le Chapitre I, le produit de condensation de l' α -méthylbenzylamine et de la 7-méthoxy-2-tétralone est une énamine dont la double liaison est conjuguée au cycle aromatique. Nous avons engagé cette énamine chirale dans des essais d'hydrogénation avec pour objectif d'atteindre l'un ou l'autre des diastéréoisomères.

Essai de référence

Nous nous sommes intéressés à l'hydrogénation de l'énamine dans les conditions de référence présentées dans la Figure II-63. L'énamine est mise en œuvre en présence de traces de 7-méthoxy-2-tétralone et de (*R*)- α -méthylbenzylamine.

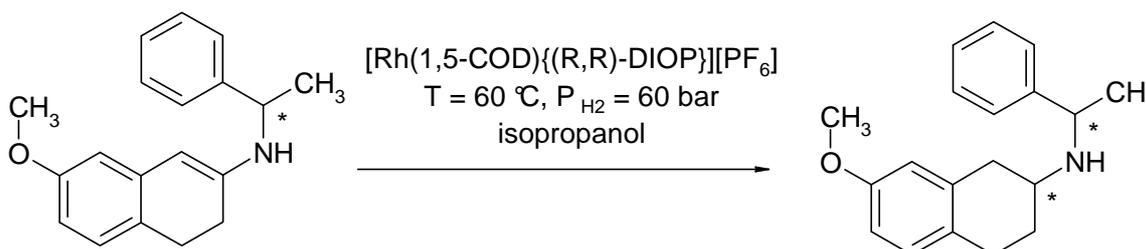


Figure II-63 : Hydrogénation de l'énamine *N*-méthylbenzylée de la 7-méthoxy-2-tétralone.

Aucune conversion n'est observée après 24 heures. Le suivi par injection du milieu réactionnel montre des profils chromatographiques inchangés et aucun produit n'apparaît dans la zone du diastéréoisomère étalon dont la synthèse et la caractérisation sont décrites au Chapitre I.

Influence du ligand

Nous nous sommes intéressés à l'influence du ligand diphosphine sur la conversion après 24h dans les conditions de référence 60°C et 60 bar. Nous avons testé deux autres ligands caractérisés par un espaceur à quatre chaînons CH_2 entre les deux phosphores : d'une part, le ligand diphénylphosphinobutane, dppb qui présente une plus grande flexibilité que son analogue non chirale, la DIOP, et d'autre part la BINAP. Pour augmenter la basicité des atomes de phosphore, nous avons fait appel à des ligands riches en électrons renfermant les motifs phospholanes, caractérisés par une chaîne carbonée à deux atomes de carbone aromatique, la MeDUPHOS. Les essais mis en œuvre sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-12 : Influence du complexe et du solvant à 60°C et 60 bar sur la conversion.

Entrée	Complexe	solvant	Conversion % CPG
1	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	isopropanol	0
2	[Rh(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF ₆]	isopropanol	0
3	[Rh(1,5-COD){(R,R)-MeDUPHOS}][PF ₆]	isopropanol	0

Conditions opératoires : Substrat : énamine, concentration : 0,20 mol/l ; complexe [Rh(1,5-COD)(P-P)][X], rapport C/S : 1,0 %mol ; T = 60°C.

Les ligands testés ne permettent pas d'obtenir une meilleure conversion.

Influence du solvant

La mise en œuvre d'un solvant aprotique, coordinant n'a pas d'influence positive sur la conversion (Tableau II-13).

Tableau II-13 : Influence du solvant à 60°C et 60 bar sur la conversion.

Entrée	Complexe	solvant	Conversion CPG%
1	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	isopropanol	0
2	[Rh(1,5-COD)dppb][PF ₆]	THF distillé	0

Conditions opératoires : Substrat : énamine, concentration : 0,20 mol/l ; complexe [M(1,5-COD)(P-P)][X], rapport C/S : 1,0 %mol ; T = 60°C.

Influence du métal

Nous changeons la nature du métal en mettant en œuvre dans les mêmes conditions le complexe préformé de l'iridium et de la dppb. Ce changement de centre métallique ne permet pas d'atteindre une conversion non nulle (Tableau II-14).

Tableau II-14 : Influence du métal à 60°C et 60 bar sur la conversion.

Entrée	Complexe	solvant	Conversion CPG%
1	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	isopropanol	0
2	[Ir(1,5-COD)dppb][PF ₆]	isopropanol	0

Conditions opératoires : Substrat : énamine, Concentration : 0,20 mol/l ; complexe [M(1,5-COD)(P-P)][X], rapport C/S : 1,0 %mol ; T = 60°C.

Influence du liquide ionique

Afin d'emprisonner le complexe cationique et de le protéger en augmentant la pression, nous mettons en œuvre le liquide ionique [BMIM][PF₆] avec l'isopropanol ou le THF. Après séparation de la phase organique et extraction de la phase liquide ionique aucune conversion n'est observée (Tableau II-15). Des analyses RMN menées sur les deux phases confirment cette absence de conversion.

Tableau II-15 : Influence du complexe et du solvant à 60°C et 60 bar sur la conversion.

Entrée	Complexe	solvant	m LI (g)	Conversion CPG%
1	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	isopropanol	0	0
2(*)	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	isopropanol	4,22/4,29/ 5,19	0
3	[Rh(1,5-COD)dppb][PF ₆]	THF distillé	0	0
4	[Rh(1,5-COD)dppb][PF ₆]	THF distillé	4,64	0

Conditions opératoires : Substrat : énamine, concentration phase organique : 0,20 mol/l ; complexe [M(1,5-COD){P-P}][X], rapport C/S : 1,0 %mol ; T = 60°C, (*) répétée 3 fois avec le liquide ionique [BMIM][PF₆].

Nous avons également mené des essais d'hydrogénation *one pot* à partir de la cétone et de l' α -méthylbenzylamine chirale en mettant en œuvre ces mêmes complexes cationiques. Aucune conversion n'a été obtenue malgré la formation de l'énamine clairement établie par chromatographie et RMN ¹H. L'hydrogénation de la 7-méthoxy-2-tétralone n'a pas été observée (Tableau II-16).

Tableau II-16 : Essais d'hydrogénation *One Pot*.

Entrée	Complexe	m LI (g)	T(°C)	P(bar)	Conv. CPG%
1	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	0	60	50	0
2	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	5,30	60	50	0
3	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	4,39	60	60	0

Conditions opératoires : substrat mélange équimolaire de 7-méthoxy-2-tétralone et de (α)-méthyl-benzylamine, rapport C/S : 1 %mol, *solvant* : isopropanol, concentration phase organique en cétone : 0,20 mol/l.

Tous les essais réalisés et présentés dans ces tableaux, qu'ils soient homogènes ou biphasiques, avec un complexe du rhodium ou de l'iridium, avec le contre ion PF₆⁻ ou BF₄⁻, dans l'isopropanol ou le THF distillé ont conduit à une conversion nulle. L'augmentation du temps de réaction jusqu'à 7 jours n'a pas permis de voir une conversion en l'amine diastéréoisomère correspondante.

Influence de la température et de la pression

Nous nous sommes intéressés également aux effets de la température et de la pression (Tableau II-17). Avec les ligands biaryle (dppb et DIOP), nous avons augmenté la pression d'hydrogène aussi bien en milieu homogène qu'en milieu liquide ionique jusqu'à 100 bar, sans observer de formation de noir de rhodium dans l'isopropanol et le THF. La température a également varié de 40° à 80°C en présence de liquide ionique. Aucune de ces variations, incluant l'augmentation du temps de contact de 24 heures à 7 jours, n'a permis d'obtenir une conversion dans le cas des ligands dppb et (*R,R*)-DIOP.

Tableau II-17 : Influence de la variation de pression et de température sur la conversion en milieu homogène et biphasique.

Entrée	Complexe	Solvant	T	P	[BMIM] [X] (g)	Conv. CPG %
1	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	isopropanol	60	100	2,69	0
2(*)	[Rh(1,5-COD)dppb][BF ₄]	isopropanol	40	95	5,90	0
3	[Rh(1,5-COD)dppb][PF ₆]	isopropanol	80	80	5,01	0
4	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-DIOP}][PF ₆]	isopropanol	70	100	2,70	0
5	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-DIOP}][PF ₆]	isopropanol	60	100	5,06	0
6	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-DIOP}][BF ₄]	THF distillé	70	100	0	0
7	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS}][PF ₆]	isopropanol	60	100	0	8%
8	[Rh(1,5-COD){(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS}][PF ₆]	isopropanol	60	100	5,14	1%

Conditions opératoires : Substrat : énamine, concentration phase organique : 0,20 mol/l ; rapport C/S : 1,0 %mol ; T = 60°C, [BMIM][X] : le contre-anion correspond à celui du complexe. (*) Concentration phase organique = 0,36 mol/l.

Seul le ligand phospholane riche en électrons, (*R,R*)-MeDUPHOS, a conduit à une conversion de 8% à 60°C sous 60 bar après 7 jours de réaction (Tableau II-17). Les prélèvements réguliers sur le milieu réactionnel et leur injection en CPG montrent une période d'induction longue, de l'ordre de 48 heures (Figure II-64).

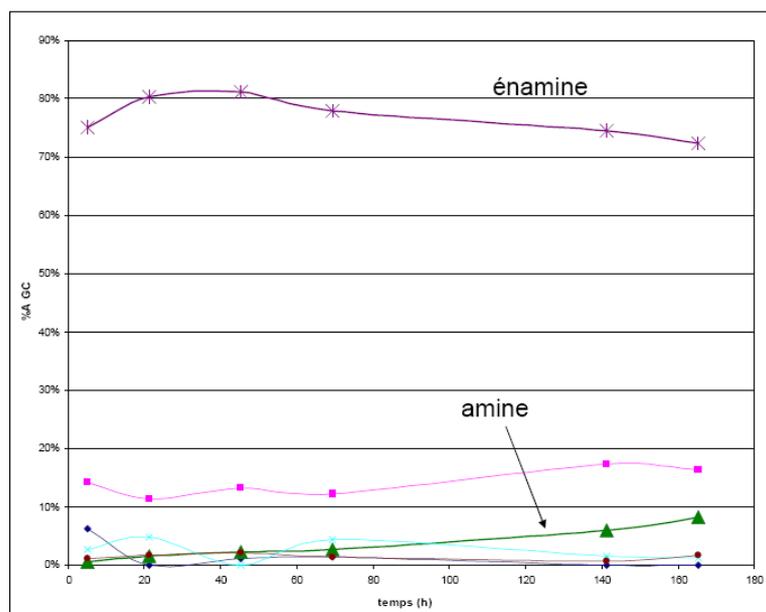


Figure II-64 : Evolution des différentes espèces au cours du temps par suivi CPG pour l'Entrée 7 du Tableau II-17.

Dans le cas du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ cette période d'induction est peut être relative à la difficulté d'hydrogéner le cyclooctadiène qui permet la libération des deux positions de coordination dans le complexe cationique et par suite la coordination du substrat.

La mise en œuvre de ce complexe en présence de liquide ionique sous une pression plus forte conduit à une conversion plus lente et plus faible. Le liquide ionique rend plus difficile l'hydrogénation peut être à cause de limitations en transferts liquide-liquide, y compris entre ceux relatifs à l'hydrogène dissous dans les deux phases.

Mise en œuvre d'additifs

La littérature fait mention de nombreux exemples d'une influence positive des additifs sur la réaction d'hydrogénation comme par exemple la mise en œuvre de 2 équivalents de HBF_4 ²⁰¹ à 60°C et 60 bar H_2 , ou d'acides²⁰² tels que l'acide paratoluène sulfonique (*p*-APTS), l'acide triflique (TfOH) à hauteur de 20, 40 ou 100 équivalents. A 60°C et sous 100 bar avec addition d'acide acétique et de I_2 ou $[\text{NBu}_4]\text{I}$ ²⁰³ dans les rapports molaires 20% / 2% par rapport au substrat. La présence d'une amine chirale dans le milieu a également été décrite comme pouvant jouer un rôle dans la conversion (Tableau II-18).

²⁰¹ P. Dupau, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Adv. Synth. Cat.*, **2001**, 343(4), 331-334.

²⁰² P. Barbaro, C. Bianchini, A. Meli, M. Moreno, F. Vizza, *Organometallics*, **2002**, 21, 1430-1437.

²⁰³ G.-H. Hou, J.-H. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128(36), 11774-11775 ; [b] W.-B. Wang, S.-M. Lu, P.-Y. Yang, X.-W. Han, Y.-G. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125(35), 10536-10537.

Tableau II-18 : Influence de la variation de pression et de température sur la conversion.

Entrée	Catalyseur	Additif (% mol / énamine)	Solvant	T(°C)	P(bar)	Conv. CPG%
1	(<i>R,R</i>)-DIOP	2,16 HBF ₄	isopropanol	60	60	0
2	(<i>R,R</i>)-DIOP	2,1 HBF ₄ (†)	isopropanol	60	60	0
3	(<i>R,R</i>)-DIOP	50 APTS	isopropanol	60	60	0
4	(<i>R,R</i>)-DIOP	2/20 : [NBu ₄]I/AcOH	isopropanol	60	30	0
5	(<i>R,R</i>)-DIOP	2,5 I ₂	THF (*)	25	100	0
6	(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS	1,2 amine (‡)	isopropanol	60	60	0

Conditions opératoires : Substrat : énamine, Complexe : [Rh(1,5-COD){P-P}][PF₆], concentration phase organique : 0,20 mol/l ; rapport C/S : 1,0 %mol : (*) concentration phase organique = 0,13 mol/l. (†) ajout de 5,2 g de [BMIM][BF₄], (‡) amine : *N*-méthylbenzylamine 7-méthoxy-2-tétraline.

Tout comme précédemment, et quelle que soit la nature de l'additif ajouté, aucun système catalytique ne permet d'obtenir une conversion en l'amine chirale.

Mise en œuvre du chrome

Au vu de la difficulté à hydrogéner la double liaison C=C de l'énamine benzylée de la 7-méthoxy-2-tétralone, nous avons cherché à appauvrir le cycle aromatique en β de la double liaison afin de modifier les propriétés électroniques de l'insaturation. Pour cela nous avons cherché à lier au noyau aromatique de la 7-méthoxy-2-tétralone un motif chrometricarbonyle.

La littérature fournit de nombreux exemples²⁰⁴ de systèmes aromatiques ou éthyléniques sur lesquels on vient accrocher un chrome tricarbonyle. Une telle synthèse met en jeu un chromehexacarbonyle et nécessite un chauffage à reflux important puisque par la voie thermique on travaille au reflux d'un éther encombré, le *n*-dibuthyléther (T_{ébu} = 142°C) mais aussi une protection contre la lumière car les produits synthétisés sont généralement photosensibles.

²⁰⁴ [a] Z. Y. Own, S. M. Wang, J. F. Chung, D. W. Miller, P. P. Fu, *Inorg. Chem.*, **1993**, 32(2), 152-159 ; [b] M. Hirasa, A. Inagaki, M. Akita, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 93-110 ; [c] R. David, L. A. P. Kane-Maguire, **1982**, Chromonium Compounds with η²-η⁸ Carbon Ligands dans *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Volume 3, Chapitre 26.2, pp 1001-1021, G. Wilkinson, F. Gordon, A. Stone, E.W. Abel, (Editeurs), Pergamon Press, London.

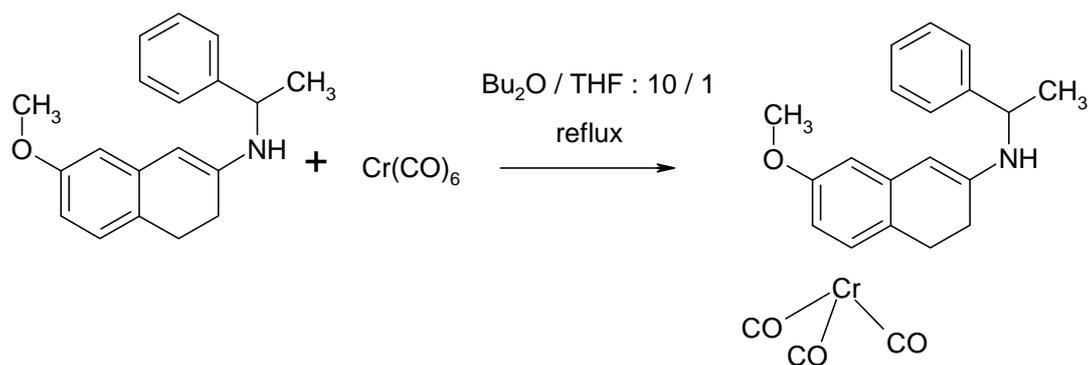


Figure II-65 : Synthèse de l'intermédiaire au chrome.

L'énamine (Figure II-65) présente plusieurs sites de coordination pour le chrome, le noyau aromatique issu du fragment 7-méthoxy-2-tétralone, le noyau aromatique issu du fragment (*R*)- α -méthylbenzylamine et la double liaison formée au cours de la condensation. On peut cependant s'attendre à une régiosélectivité et donc à ce que le chrometricarbonyle se complexe sur le noyau aromatique issu du fragment tétralone (Figure II-66).

La complexation du chrome au noyau aromatique peut être suivie par infrarouge du fait de la présence des groupements carbonyle et par RMN. En effet, la littérature montre que la coordination du chrome entraîne un déplacement important des déplacements chimiques du noyau aromatique.

Des essais préliminaires ont été menés dans le but de coordonner le fragment chrometricarbonyle. On a pu constater que le tétrahydrofur permet la solubilisation à température ambiante de l'énamine alors que le *n*-dibutyléther la solubilise facilement.

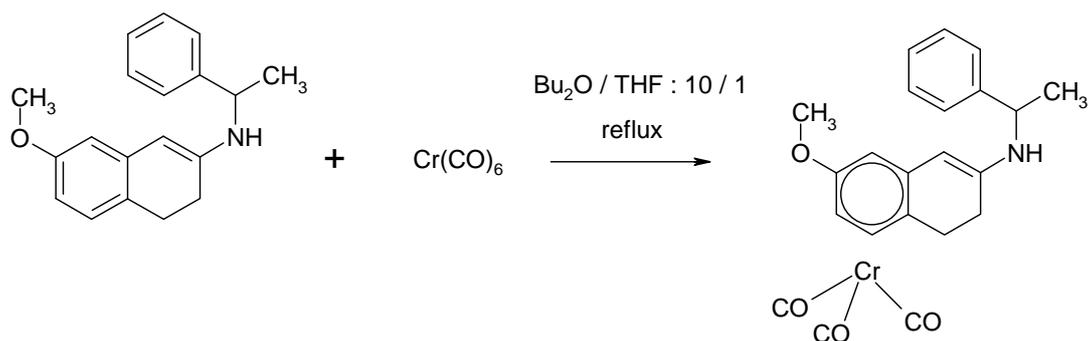


Figure II-66 : Coordination du chrome sur l'énamine.

Le complexe tricarbonyle n'a pas pu être obtenu lors des synthèses, dans le temps imparti pour ce projet et cette voie a été arrêtée.

Les séries d'essais catalytiques montrent que la double liaison de l'énamine engagée dans une importante délocalisation est difficile à hydrogéner avec les systèmes classiques. La modification du substrat ou de la sphère de coordination du complexe par l'utilisation d'additifs tels que des acides ou des dérivés iodés n'a pas montré de résultats satisfaisants. Seul le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ mis en œuvre sous haute pression (100 bar) permet d'entrevoir une possible hydrogénation. L'appauvrissement du noyau aromatique conjugué à la double liaison par la coordination au greffon chrometricarbonyle est également une approche du sujet qui nécessite d'être approfondie.

III. Hydrogénation des oximes

Comme nous l'avons vu, l'hydrogénation des imines et des énamines *N*-benzylées en vue d'obtenir des amines primaires chirales ne nous a pas apporté satisfaction, soit du fait de la sensibilité du substrat qui conduit à des milieux réactionnels complexes et à une dégradation systématique vers un sous-produit, soit par la nature de la double liaison impliquée dans une conjugaison avec un cycle aromatique. Nous nous sommes donc intéressés à une nouvelle classe de substrats insaturés, les oximes, imines substituées par un groupement hydroxyle. Elles présentent comme intérêt principal de conduire en une étape à l'amine primaire chirale. Dans un premier temps, nous avons choisi de prendre comme point de départ les mêmes systèmes catalytiques, d'étudier leur réactivité et de les décliner. Nous nous sommes principalement intéressés à l'hydrogénation de l'oxime de l'indanone.

III.1. Hydrogénation de l'oxime de l'indanone

Essai de référence

L'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone est mise en œuvre dans les conditions intermédiaires de référence (Figure II-67).

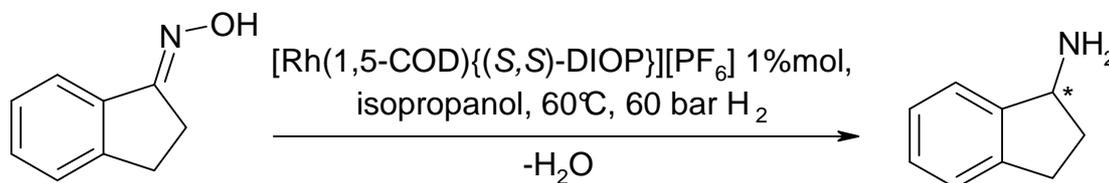


Figure II-67 : Hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone.

Le suivi de la réaction par chromatographie (Figure II-68) montre qu'il y a conversion de l'oxime en plusieurs produits dont le 1-aminoindane chirale, identifié par co-injection de l'étalon commercial.

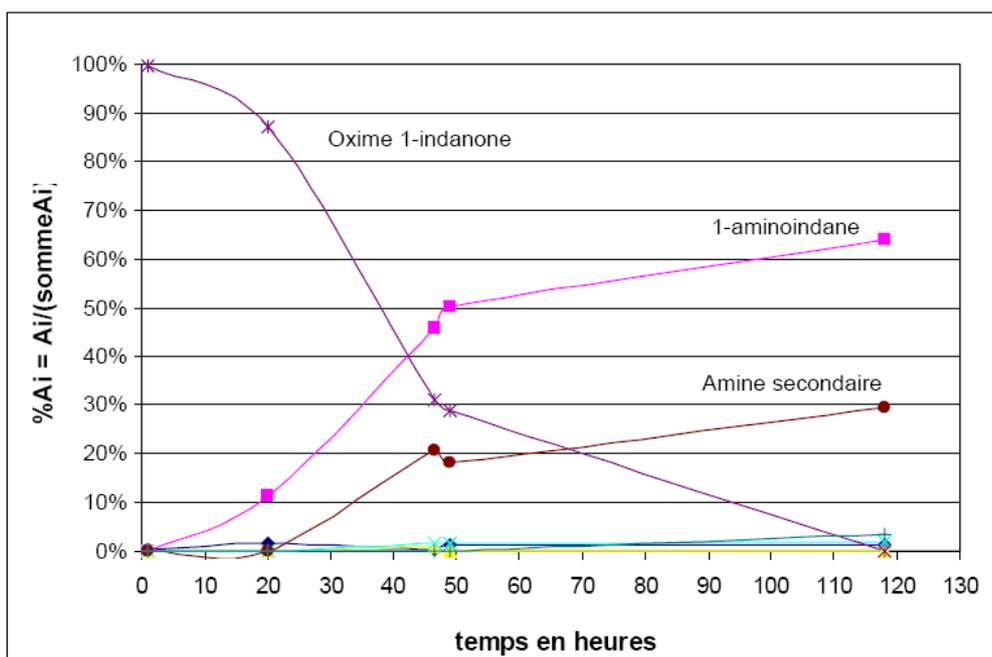


Figure II-68 : Suivi par chromatographie de la réaction correspondant à l'Entrée 1 du Tableau II-20.

Etude des profils réactionnels

Ce premier essai montre que la conversion de l'oxime de l'indanone en aminoindane est possible mais qu'elle s'accompagne de la formation de nombreux sous-produits. Leur caractérisation et la compréhension de leur formation ont donc été approfondies (Figure II-69).

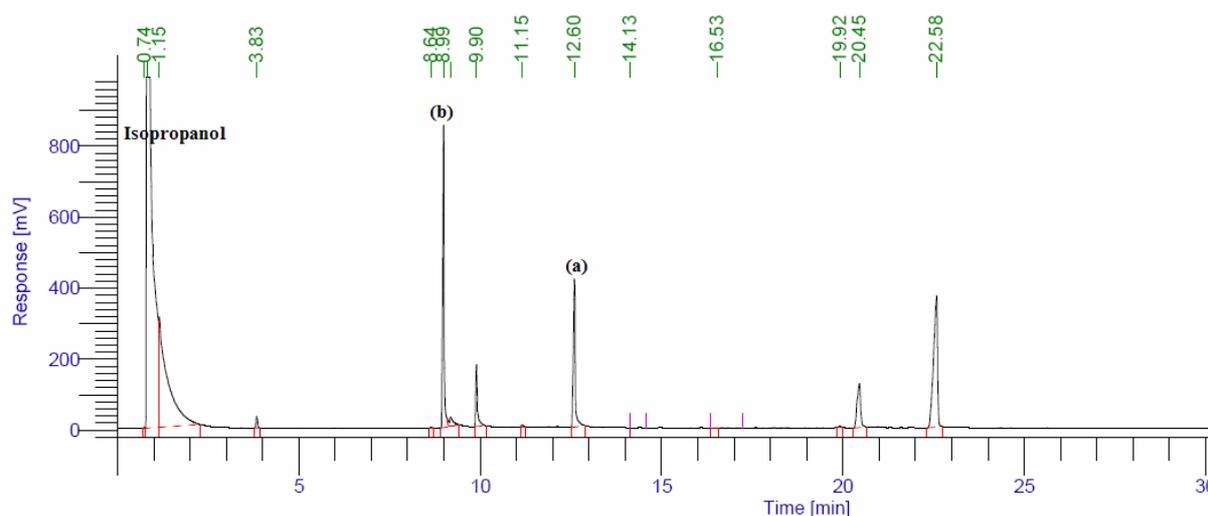


Figure II-69 : Chromatogramme obtenu en cours de réaction (a) oxime de l'indanone, (b) aminoindane (Méthode 7).

Etude par chromatographie CPG et couplée masse GC-MS TOF

Le produit de départ commercial contient une impureté persistante identifiée en chromatographie à un temps de rétention inférieur (Méthode 7 : oxime 12,60 min et impureté 10,4 min.). Les étalons commerciaux de l'aminoindane (*R*) et (*S*) mais aussi de l'alcool résultant de l'hydrogénation de l'indanone, l'indanol

racémique, sont injectés en chromatographie pour positionnement. Les temps de rétention sont indiqués dans le tableau suivant.

Tableau II-19 : Temps de rétention en chromatographie (Méthode 7).

Composé	t_R (min)
Indanone	8,98
Indanol	9,18
Aminoindane	9,92
Oxime de l'indanone	12,90

Un échantillon d'un milieu réactionnel en fin de réaction est analysé en GC-MS TOF EI(+) doté d'une grande résolution. Il montre qu'aux temps de rétention inférieurs à celui de l'oxime on trouve l'amine, l'alcool et la cétone de masse m/z , respectivement à 133, 134 et 132 (Figure II-70).

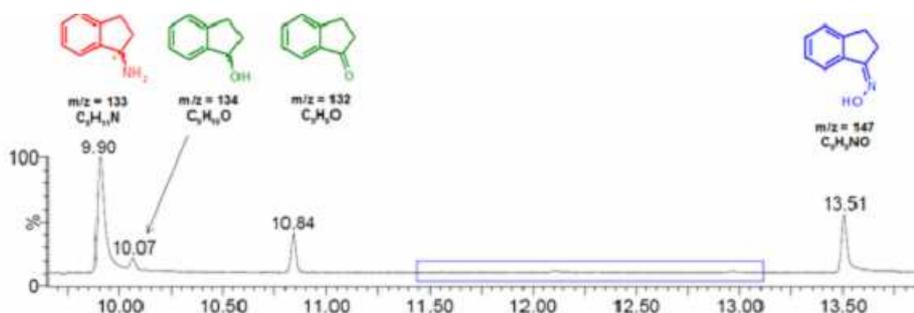


Figure II-70: Chromatogramme GC-MS TOF EI(+), zone des molécules légères.

Dans ce même échantillon, nous trouvons des produits lourds à des temps de rétention très élevés (Figure II-71) caractérisés par des masses m/z de 249 et 247. Comme nous l'avons vu précédemment, la littérature décrit la formation de produits disubstitués. Nous pouvons alors proposer deux structures, l'une correspondant au composé insaturé (énamine ou imine) et l'autre au produit d'hydrogénation de cet intermédiaire.

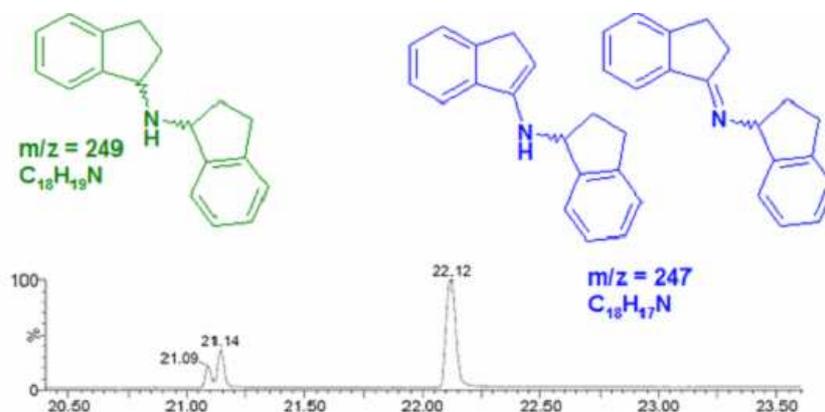


Figure II-71 : Chromatogramme GC-MS TOF EI(+), zone des molécules lourdes.

Dans les conditions de la GC-MS TOF EI(+) nous observons que l'amine secondaire est présente sous la forme de deux pics non complètement résolus à 21,09 et 21,14 min. Ils correspondent aux couples énantiomères (*S,S*) et (*R,R*) d'une part et (*S,R*) et (*R,S*) d'autre part.

Séparation par colonne

Ces sous-produits lourds sont isolés grâce à une séparation sur colonne d'alumine basique par un éluant cyclohexane / acétate d'éthyle 50/50. L'analyse en masse par ionisation chimique confirme l'observation faite en chromatographie CPG et GC-MS avec un composé à $m/z = 250,1$ ($M+1$) et un composé à $248,1$ ($M+1$). L'analyse en RMN ^1H et ^{13}C des fractions, permet de préciser la nature imine ou énamine de l'intermédiaire insaturé. Le carbone à 173,69 ppm correspond au carbone sp^2 de la forme imine.

Synthèse d'étalons

Afin d'affiner la caractérisation des produits secondaires, nous réalisons la condensation de la 1-indanone et l'aminointhane à température ambiante, dans le dichlorométhane, sous atmosphère inerte en présence de tamis moléculaire (Figure II-72).

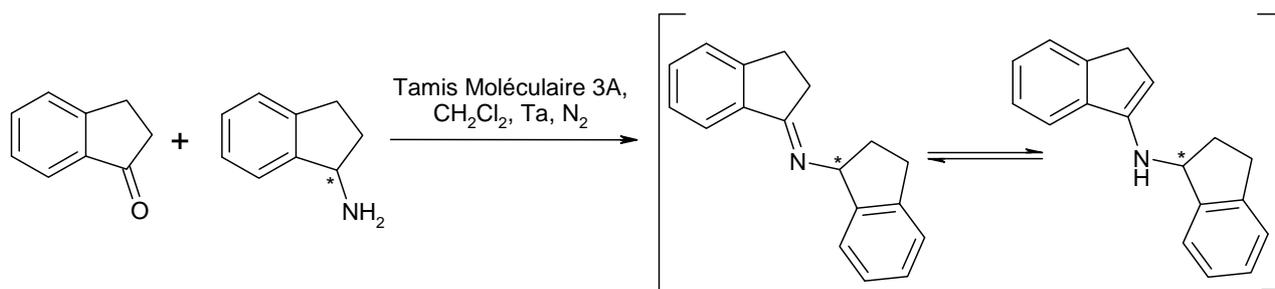


Figure II-72 : Condensation de l'indanone et du 1-aminoindane.

La condensation conduit à la formation d'un produit unique ($t_R = 21,01$ min, **Méthode 7**). L'analyse de ce produit en RMN ^{15}N montre la présence de corrélations entre deux groupements CH₂ et un azote à environ -70 ppm (analyse HMQC ^{15}N - ^1H réalisée dans CDCl₃ à 25°C avec une constante de 5 Hz et 3 Hz). D'après l'étude menée au paragraphe III.2 du Chapitre I ceci correspond à l'azote d'une imine. L'étude du spectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ renforce cette hypothèse car il contient un signal à 173,74 ppm qui correspond à un carbone quaternaire d'une double liaison C=N. Les déplacements chimiques en ^1H et ^{13}C du CH chiral en α de la double liaison C=N sont déplacés vers les champs faibles avec pour valeurs respectives 5,15 ppm et 67,45 ppm.

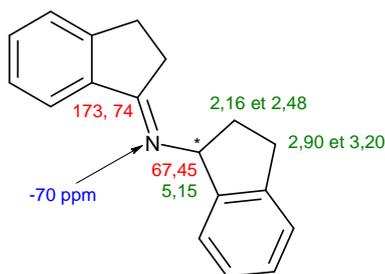


Figure II-73 : Imine résultant de la condensation de la 1-indanone et du 1-aminoindane.

Lors des essais d'hydrogénation, différents sous-produits peuvent être formés. Nous observons de façon marginale la formation d'indanol issu *a priori* de l'hydrogénation de l'indanone également présente. Le phénomène prédominant est la formation de l'imine résultant de la condensation de deux dérivés indanes mais aussi le produit d'hydrogénation. L'amine disubstituée possède deux carbones chiraux ce qui conduit à des diastéréoisomères visibles en chromatographie GC-MS TOF EI(+).

Effet de l'influence du ligand diphosphine sur la conversion

L'influence de la nature du ligand diphosphine est étudiée dans les conditions de référence ; le Tableau II-20 résume les différents essais réalisés.

Tableau II-20 : Essais catalytiques d'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone sous 60°C et 70 bar.

Entrée	Ligand	t(h)	Conversion % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1(†)	(<i>S,S</i>)-DIOP	20	27%	65%	29%
2	(<i>S,S</i>)-DIOP	24	32%	34%	59%
3(†)	(<i>R,R</i>)-DIOP	24	42%	1%	81%
4(†)	(<i>R</i>)-BINAP	25	21%	98%	1%
5	dppe	23,5	32%	48%	42%
6(‡)	(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS	24	0%	ND	ND
7	(<i>R,R</i>)-MeBPE	24	0%	ND	ND
8	(<i>R,R</i>)-PhBPE	24	0%	ND	ND

Conditions Opératoires : Substrat oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD))]{P-P}PF₆ 0,034 mmol soit 1%mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l ; T = 60°C et P = 70 bar. Vitesse d'agitation : 1200 tr/min (†) 1500 tr/min (‡) répétée deux fois.

Pour un couple pression-température de 70 bar et 60°C les phospholanes ne montrent aucune conversion. Les ligands biaryles DIOP, (*R*)-BINAP et dppe montrent une conversion non nulle de l'oxime accompagnée de la formation de sous-produits. D'autre part, nous poursuivons la réaction au-delà de 24 heures ce qui met en évidence que la cinétique de départ de la réaction est lente et que la conversion peut être totale (Entrée 3, Tableau II-20) après plus de 60 heures de réaction.

Les graphiques ci-dessous illustrent ces observations et présentent l'évolution au cours du temps du pourcentage d'aires pour tous les produits détectés dans les chromatogrammes correspondant aux différents

prélèvements. Il est à noter que les produits lourds de temps de rétention élevés caractérisés comme l'amine et l'imine/énamine disubstituées n'ont pas les mêmes proportions d'un essai à l'autre.

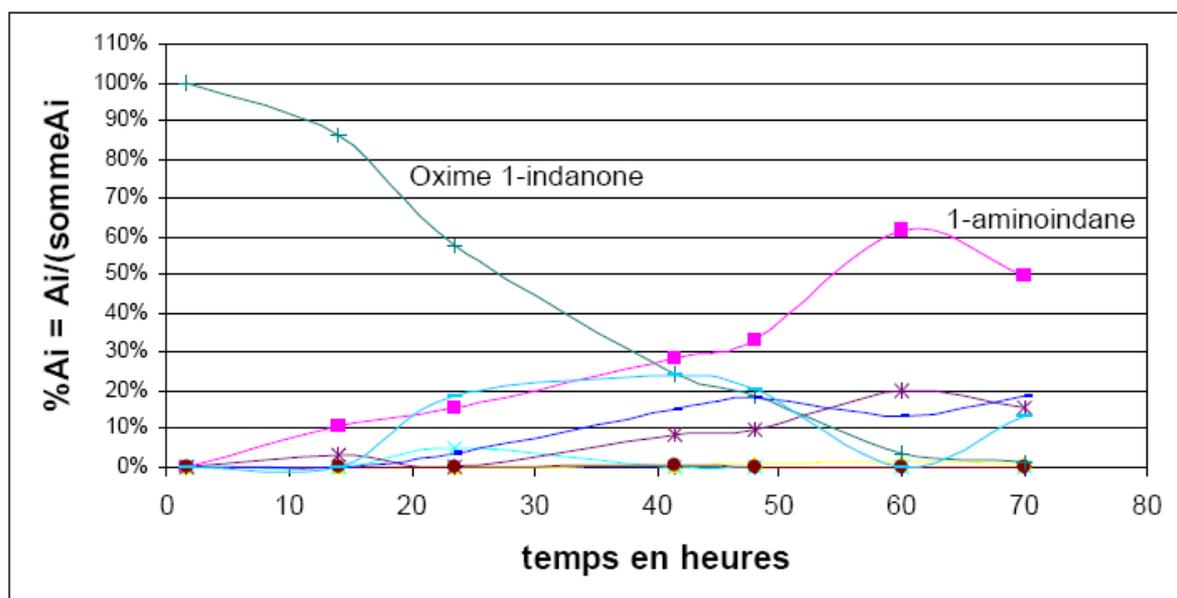


Figure II-74 : Suivi par chromatographie CPG de la réaction correspondant à l'Entrée 5 du Tableau II-20.

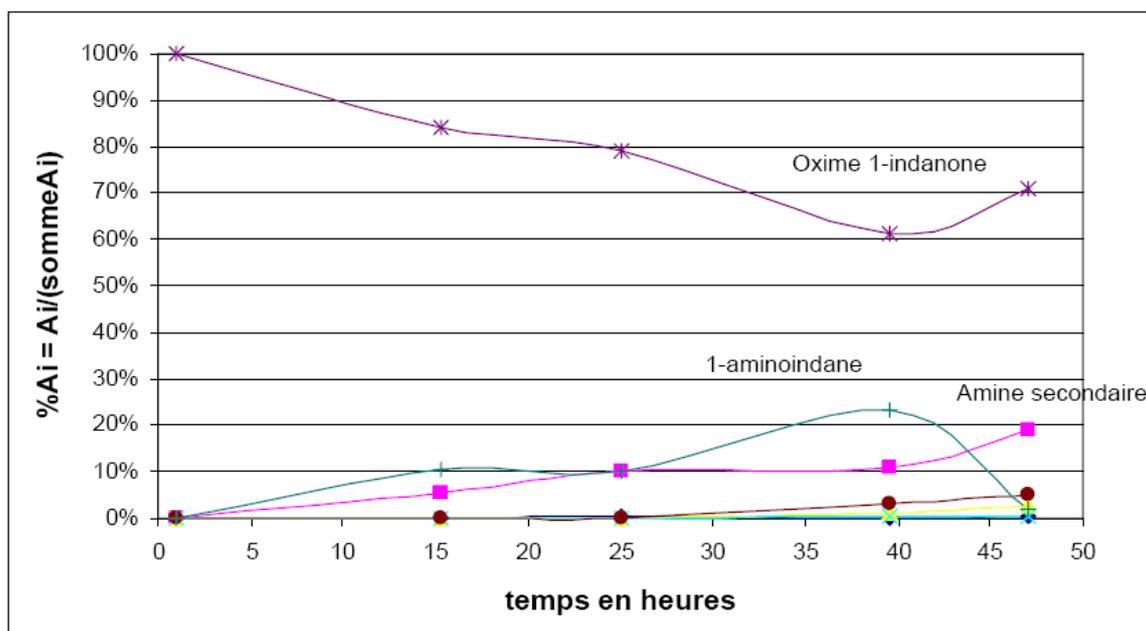


Figure II-75 : Suivi par chromatographie CPG de la réaction correspondant à l'Entrée 6 du Tableau II-20.

Les ligands (*S,S*) et (*R,R*)-DIOP montrent une bonne aptitude à l'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone mais avec une cinétique lente. Pour des temps de rétention comparables il semble que la réaction soit plus lente avec la (*R*)-BINAP. Il semblerait cependant que la sélectivité en 1-aminoindane soit plus importante avec cette dernière.

Mesure de l'induction chirale

Le mélange racémique des énantiomères (*S*) et (*R*) de la 1-aminoindane est analysé par HPLC chirale (Figure I-76). Chacun des énantiomères a été caractérisé séparément. L'excès observé n'est pas nul, 7% ee, ce qui implique que les deux énantiomères (*S*) et (*R*) n'ont pas la même réponse envers la colonne chirale dans les conditions de l'analyse.

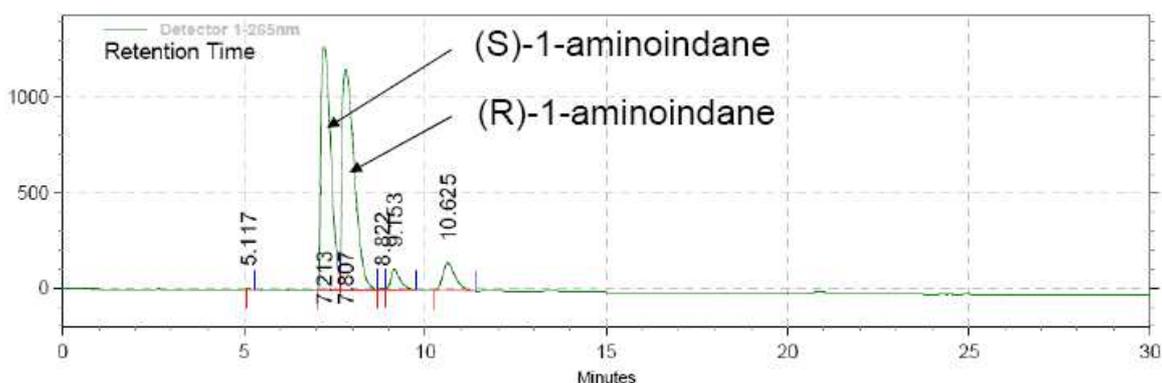


Figure II-76 : Chromatogramme HPLC Chirale du mélange « racémique » des (*R*) et (*S*) 1-aminoindanes.

Dans un premier temps des mesures en HPLC chirales sont réalisées sur les milieux réactionnels. Ceux-ci sont filtrés sur alumine avant évaporation afin de retirer les espèces insolubles du rhodium du milieu. Nous avons quantifié l'influence de cette filtration sur la composition du milieu par analyse en chromatographie. Aucune variation significative n'a été notée (Tableau II-21).

Tableau II-21 : Mesures des excès énantiomériques sur les milieux réactionnels finaux filtrés sur alumine.

Entrée	Entrée du Tableau II-20	Ligand	t (jrs)	Conv.	ee% (265nm)	ee% (272nm)
1	-	1-Aminoindane racémique	-	-	7% (<i>R</i>)	6,8% (<i>R</i>)
2	Entrée 1	(<i>S,S</i>)-DIOP	5	100%	7,6% (<i>R</i>)	6,4% (<i>R</i>)
3	Entrée 5	(<i>R,R</i>)-DIOP	4	98%	13,3 (<i>R</i>)	9,7% (<i>R</i>)
4	Entrée 6	(<i>R</i>)-BINAP	2	30%	8,2% (<i>R</i>)	7,9% (<i>R</i>)

Conditions Opératoires : substrat oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD)) $\{P-P\}$][PF₆] 0,034 mmol soit 1%mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l ; T = 60°C et P = 70 bar. Vitesse d'agitation : 1500 tr/min.

L'oxime de la 1-indanone et la 1-indanone sont analysées préalablement et leurs temps de rétention (8,5 et 20,2 min) sont indiqués sur le chromatogramme présenté ci-dessous (Figure II-77).

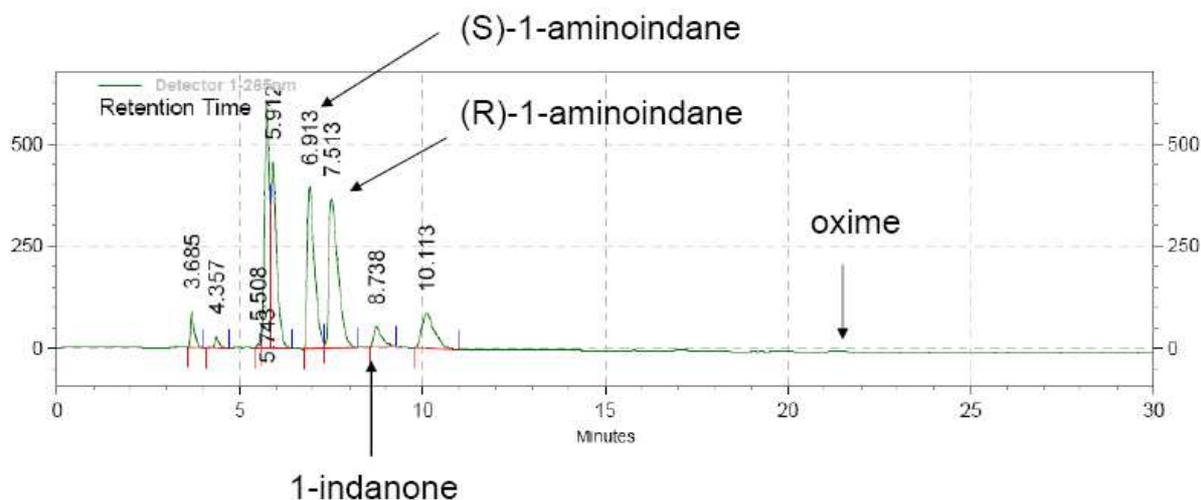


Figure II-77 : Chromatogramme HPLC Chirale du milieu final filtré sur alumine correspondant à l'Entrée 2 Tableau II-21.

Le milieu réactionnel final est un mélange de produits, ce qui constitue un problème en HPLC chirale du fait de la proximité des structures du réactif, du produit final et des sous-produits. Elle conduit à une superposition des spectres UV qui rend difficile la mesure de l'excès énantiomérique. Il convient donc de mesurer les excès énantiomériques sur des milieux purifiés et séparés ne renfermant que la 1-aminoindane isolée par un traitement ne provoquant pas d'épimérisation. Il en va de même pour les mesures en polarimétrie.

Effet de l'influence du rapport substrat sur catalyseur (S/C)

Le premier paramètre que nous allons évoquer est le rapport substrat sur catalyseur que nous augmentons d'un facteur 10.

Après 5 jours de réaction, aucune conversion quantitative n'est à noter lorsque le catalyseur est mis en œuvre avec un rapport S/C = 1240, à la différence de l'entrée 4 qui met en œuvre un rapport S/C = 100.

Influence du diène

Nous avons voulu étudier l'influence du diène (1,5-cyclooctadiène et 1,4-norbornadiène) dans le complexe cationique préformé dont la vitesse d'hydrogénation peut jouer sur la période d'induction.

Dans le mécanisme d'hydrogénation, le précurseur cationique $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{P-P}\}]^+$ doit être préalablement transformé pour que soit formée l'espèce dissolvatée $[\text{Rh}(\text{solvant})_2\{\text{P-P}\}]^+$ ce qui implique l'hydrogénation du diène²⁰⁵. Cette étape d'hydrogénation peut mener à la libération du diène une fois ou deux fois hydrogéné.

²⁰⁵ M. A. Esteruelas, J. Herrero, M. Martín, L. A. Oro, V. M. Real, *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 599, 178-184.



Cette étape préalable va influencer sur la vitesse initiale de la réaction. Des études cinétiques²⁰⁶ ont été menées sur des complexes préformés du rhodium du type $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{P-P}\}][\text{BF}_4]$ et ont démontré que les deux diènes NBD et COD ne sont pas hydrogénés avec la même cinétique.

Tableau II-22 : Influence de la nature du diène sur la conversion et la sélectivité.

Entrée	Diène	Ligand	t (h)	Conversion % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1	COD	(<i>S,S</i>)-DIOP	20	27%	65%	29%
2	NBD	(<i>S,S</i>)-DIOP	68	62%	62%	31%
3	COD	(<i>R,R</i>)-DIOP	23,5	42%	1%	81%
4	NBD	(<i>R,R</i>)-DIOP	24	37%	57%	36%
5	COD	(<i>R</i>)-BINAP	25	21%	98%	1%
6	NBD	(<i>R</i>)-BINAP	24	1%	ND	ND

Conditions Expérimentales : T = 60°C, 70 bar de H₂, vitesse d'agitation 1200 tr/min (*) = 1550 tr/min, oxime 1-indanone oxime : 0,0034 mol ; Solvant : isopropanol, concentration en oxime 0,0843 mol/l, $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{diphosphine}\}][\text{PF}_6]$: S/C = 100.

Nous observons que pour des temps de rétention du même ordre de grandeur (24 heures) les complexes renfermant le norbornadiène conduisent à des conversions inférieures de l'oxime (Tableau II-22). Nous ne pouvons cependant établir une tendance claire de l'influence du diène sur la sélectivité en 1-aminoindane. Nous conserverons cependant le 1,5-cyclooctadiène comme diène dans les complexes cationiques préformés pour la suite des essais catalytiques, présentant de surcroît une plus grande stabilité dans le temps.

Etude de l'influence de la température et de la pression

La littérature a mis en évidence pour les catalyseurs hétérogènes une influence de la température et de la pression à la fois sur la conversion mais également sur la sélectivité en amine primaire. Nous avons donc choisi de réaliser les essais d'hydrogénation avec les mêmes complexes préformés sous 80° et 100 bar.

²⁰⁶ H. J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fisher, D. Heller, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 621, 89-102.

Tableau II-23 : Essais catalytiques d'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone sous 80°C et 100 bar.

Entrée	Ligand	t (h)	Conversion % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1	dppb	23	98%	53%	40%
2	(<i>S,S</i>)-DIOP	24	95%	45%	48%
3(*)	(<i>R</i>)-BINAP	25	65%	70%	16%
4	dppe	23,5	>99%	54%	26%
5	(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS	23,5	95%	39%	56%
6	(<i>R,R</i>)-MeBPE	20	69%	3%	96%
7	(<i>R,R</i>)-PhBPE	23	4%	0%	91%

Conditions Opératoires : Substrat oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD)) {P-P}][PF₆] 0,034 mmol soit 1 %mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l ; T = 80°C, P = 100 bar (*) 90 bar.

L'augmentation de la température de réaction et de la pression d'hydrogène entraîne une augmentation globale des conversions. Les complexes renfermant les ligands phospholanes qui conduisent sous 60°C et 70 bar à une conversion nulle, montrent à présent des comportements différents. La (*R,R*)-MeDUPHOS conduit à une conversion plus grande de l'oxime que la (*R,R*)-MeBPE, elle-même beaucoup plus active que le (*R,R*)-PhBPE. Nous pouvons noter que la (*R*)-BINAP permet d'atteindre la meilleure sélectivité en 1-aminoindane bien que la conversion de l'oxime soit modérée.

L'augmentation de pression et de température permet d'obtenir de bonnes conversions avec l'ordre suivant : dppe 99% > (*S,S*)-DIOP 95% ≈ (*R,R*)-MeDUPHOS 95% > (*R*)-BINAP 65%. La sélectivité en 1-aminoindane conduit à un classement différent (*R*)-BINAP 70,1% > dppe 99% > (*S,S*)-DIOP 45,1% > (*R,R*)-MeDUPHOS 39,4%. L'effet positif de l'augmentation du couple T et P est très intéressant. L'influence propre à chacun des paramètres doit donc être étudiée. Des essais supplémentaires ont été menés en ce sens avec les couples température/pression 20°C/100 bar, 40°C/100 bar, 80°C/40 bar mais des problèmes de reproductibilité dus à une pollution de l'autoclave n'ont pas permis de conclure.

Etude de l'influence de l'ajout d'additifs

Nous avons étudié l'influence des additifs sur la réaction dans les conditions de référence, sous 60°C et 70 bar, en ajoutant d'une part deux équivalents molaires de (*R*)- α -méthylbenzylamine ((*R*)-MBA) en présence

du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et par ailleurs d'un équivalent molaire d'acide acétique en présence du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ (Tableau II-24).

Tableau II-24 : Essais d'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone mettant en œuvre des additifs.

Entrée	Ligand	Additif (% mol)	t	Conversion % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1	(S,S)-DIOP	2 (R)-MBA	23h	60%	13%	87%
2	(S,S)-DIOP	2 (R)-MBA	68h	99%	58%	40%
3	(R,R)-MeDUPHOS	1 acide acétique	8jrs	44%	10%	42%

Conditions Opératoires : substrat oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : $[\text{Rh}((1,5\text{-COD}))\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$ 0,034 mmol soit 1%mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l ; T = 60°C ; P= 70 bar H₂.

L'ajout de l'amine chirale primaire pour un même temps de réaction de 24 heures, d'amine améliore la conversion qui passe de 32 à 60,4% (Entrée 1 du Tableau II-20) mais diminue la sélectivité en 1-aminoindane (12,7 % contre 34 %). L'augmentation de la sélectivité après 68 h de réaction dans un essai répété dans les mêmes conditions nous informe sur la cinétique de formation des sous-produits. En présence du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ les produits lourds se forment très vite puis la cinétique d'hydrogénation prend le pas sur celle des réactions secondaires.

L'influence de l'ajout d'acide a été testée en présence du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ qui ne conduisait à aucune conversion. L'analyse chromatographique du milieu réactionnel final montre une conversion de l'oxime de 44,5 % après 8 jours de réaction mais une très faible sélectivité en 1-aminoindane. Sa formation est confirmée par l'analyse du milieu en GC-MS EI(+) et en spectrométrie de masse par ionisation chimique (DCI, NH₃). Les profils chromatographiques montrent la présence de nombreux sous-produits, principalement des produits secondaires lourds.

L'ajout d'additifs améliore la conversion mais conduit *a priori* à une perte de sélectivité en 1-aminoindane surtout lors de la mise en œuvre d'acide. L'acide acétique doit être ici un acide trop fort qui favorise les réactions secondaires.

Etude de l'influence du solvant

L'influence du solvant est testée en comparant la conversion de l'oxime et la sélectivité en 1-aminoindane pour des solvants éther aprotiques tels que le tétrahydrofurane (THF) ou le tertbutylméthyléther (MTBE) et l'isopropanol (*i*PrOH), solvant alcoolique protique (Tableau II-25).

Tableau II-25 : Influence du solvant sur l'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone.

#	ligand	solvant	T(°C)	P(bar)	t (h)	Conv. % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1	(<i>R,R</i>)-MeBPE	<i>i</i> PrOH	60	70	24	0%	0%	ND
2	(<i>R,R</i>)-MeBPE	THF	60	70	24	0%	0%	ND
3	(<i>S,S</i>)-DIOP	<i>i</i> PrOH	80	100	23,7	95%	45%	49%
4	(<i>S,S</i>)-DIOP	MTBE	80	100	24	69%	49%	24%
5	(<i>S,S</i>)-MeDUPHOS	<i>i</i> PrOH	80	100	23,5	95%	39%	56%
6	(<i>R,R</i>)-MeDUPHOS	MTBE	80	100	25	45%	<1%	90%

Conditions Opératoires : substrat : oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD)) {P-P}][PF₆] 0,034 mmol soit 1%mol, concentration : 0,085 mol/l.

Le changement de solvant n'a pas d'influence sur la conversion dans les conditions de référence (Entrées 1 et 2, Tableau II-25) lorsqu'on met en œuvre le complexe [Rh(1,5-COD){(*R,R*)-MeBPE}][PF₆]. Dans des conditions de pression et de température plus élevées (100 bar, 80°C) le recours au solvant MTBE diminue la conversion de l'oxime en présence du complexe [Rh(1,5-COD){(*S,S*)-DIOP}][PF₆] (68,9% contre 95,3%, Entrées 3 et 4 du Tableau II-25) et de façon beaucoup plus marquée en présence du complexe [Rh(1,5-COD){(*R,R*)-MeDUPHOS}][PF₆] (45,1% contre 94,8%, Entrées 5 et 6 du Tableau II-25). Cette différence peut s'expliquer par le fait que le solvant éther, le MTBE, est plus coordinant que le solvant alcool, l'isopropanol. Comme nous l'avons évoqué au paragraphe I.1.2 du Chapitre II et au Chapitre III, l'étape préalable du cycle catalytique est l'hydrogénation du diène, ici le 1,5-cyclooctadiène, pour former une espèce dissolvatée [Rh(solvant)₂{P-P}]⁺. Nous pouvons formuler l'hypothèse que cette espèce est très stabilisée par le MTBE et que la coordination de l'oxime est donc rendue plus difficile.

Etude de l'influence de la nature du métal

Compte tenu des éléments fournis par la littérature nous avons étudié l'influence du métal dans l'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone en étudiant l'activité catalytique de complexes cationiques de l'iridium.

Tableau II-26 : Essais d'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone mettant en œuvre des complexes de l'iridium.

Entrée	Ligand	T(°C)	P(bar)	t(h)	Conv. % CPG	Sélectivité en aminoindane	Sélectivité en produits lourds
1	(<i>S,S</i>)-DIOP	60	70	17	24%	3%	6%

2	(R)-BINAP	60	70	18	30%	54%	17%
3	(S,S)-DIOP	80	90	24	95%	54%	26%

Conditions Opératoires : substrat : oxime de la 1-indanone (0,500 g soit 3,4 mmol), complexe : [Ir((1,5-COD)){P-P}][PF₆] 0,034 mmol soit 1 %mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l ; T = 80°C.

La mise en œuvre du complexe [Ir(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][PF₆] dans les conditions de référence conduit à une conversion comparable de l'oxime à celle de l'essai avec le complexe [Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][PF₆] (Entrée 1, Tableau II-20) mais à une différence très importante en terme de sélectivité en 1-aminoindane en large défaveur du complexe de l'iridium. En effet, dans les mêmes conditions, le complexe [Rh(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF₆] conduit à 21% de conversion et une sélectivité en 1-aminoindane de 98%, après 25h de réaction (Entrée 4, Tableau II-20) quand le complexe [Ir(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF₆] conduit à 30,2% après 18 heures de réaction avec une sélectivité de 53,7%. Il semble donc que l'amélioration de la conversion se fasse au détriment de la sélectivité.

Inversement, la comparaison des essais mettant en œuvre les complexes [Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][PF₆] (Entrée 2,

Tableau II-23) et [Ir(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][PF₆] (Entrée 3, Tableau II-26), à 100 bar et 80 °C en 24 heures, semblent indiquer que pour des conversions comparables (95,0% et 94,5%), la sélectivité en 1-aminoindane est meilleure pour le complexe de l'iridium.

III.2. Mise en œuvre de l'hydrogénation d'autres substrats oximes

Des grandes tendances se sont imposées lors de l'hydrogénation de l'isomère (*E*) de l'oxime de la 1-indanone. L'hydrogénation des oximes par des catalyseurs homogènes entraînent la formation de sous-produits dont la formation de dérivés *N,N*-disubstitués. Nous avons voulu étendre cette étude à d'autres substrats dont l'oxime de la cyclohexanone, oxime modèle et reprendre les synthèses des amines primaires travaillées précédemment sous l'angle imine/énamine benzylées par cette voie oxime.

III.2.1 Hydrogénation de l'oxime de la cyclohexanone

Comme nous l'avons évoqué au Chapitre I, l'oxime de la cyclohexanone ne présente pas d'isomère puisqu'elle dérive d'une cétone symétrique et n'est pas prochirale. L'étude de son hydrogénation nous donne des éléments supplémentaires pour mettre au point un outil catalytique performant sur des oximes dérivant de cétones cycliques.

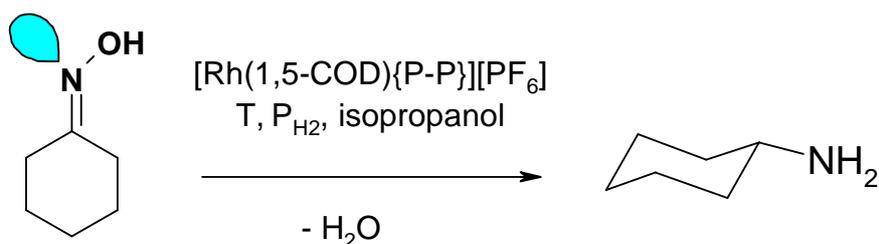


Figure II-78 : Hydrogénation de l'oxime de la cyclohexanone.

Bien que les hydrogénations d'oximes avec les systèmes catalytiques que nous avons mis en jeu jusqu'à présent aient nécessité des temps de contact élevés, nous prenons le parti de réaliser les essais sur cette oxime avec des temps de réaction de 24 heures environ.

Essai de référence

L'hydrogénation de l'oxime de la cyclohexanone réalisée dans les conditions de référence, sous 70 bar à 60°C dans l'isopropanol, conduit à une conversion nulle (Entrée 1, Tableau II-27).

Tableau II-27 : Essais catalytiques d'hydrogénation de la cyclohexanone oxime.

Entrée	Ligand	T(°C)	P(bar)	durée	Conversion % CPG
1	(R,R)-DIOP	60	70	20h	0
2	(R,R)-DIOP	80	100	24h	0
3	(S,S)-DIOP	80	100	4h	0
4	(R,R)-MeDUPHOS	60	70	20h	0
5	(R,R)-MeDUPHOS	80	100	21h	3 (†)

Conditions Opératoires : Substrat : cyclohexanone oxime (0,385 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD)){P-P}][PF₆] 0,034 mmol soit 1 %mol, solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l., vitesse d'agitation : 1200 tr/min. (†) : formation de sous-produits.

Influence de la température, de la pression et du ligand

L'augmentation conjuguée de pression et de température à 100 bar et 80°C ne permet pas d'obtenir de conversion avec le complexe [Rh(1,5-COD){DIOP}][PF₆]. Le passage du ligand biaryle, DIOP au ligand phospholane, MeDUPHOS dans les conditions de référence conduit aux mêmes observations.

L'augmentation de la température et de la pression avec le complexe [Rh(1,5-COD){(R,R)-MeDUPHOS}][PF₆] (Entrée 5, Tableau II-27) montre en chromatographie la conversion en la cyclohexylamine, confirmée par une co-injection de l'étalon commercial et la formation de sous-produits dont des produits lourds confirmés par des analyses en GC-MS EI(+).

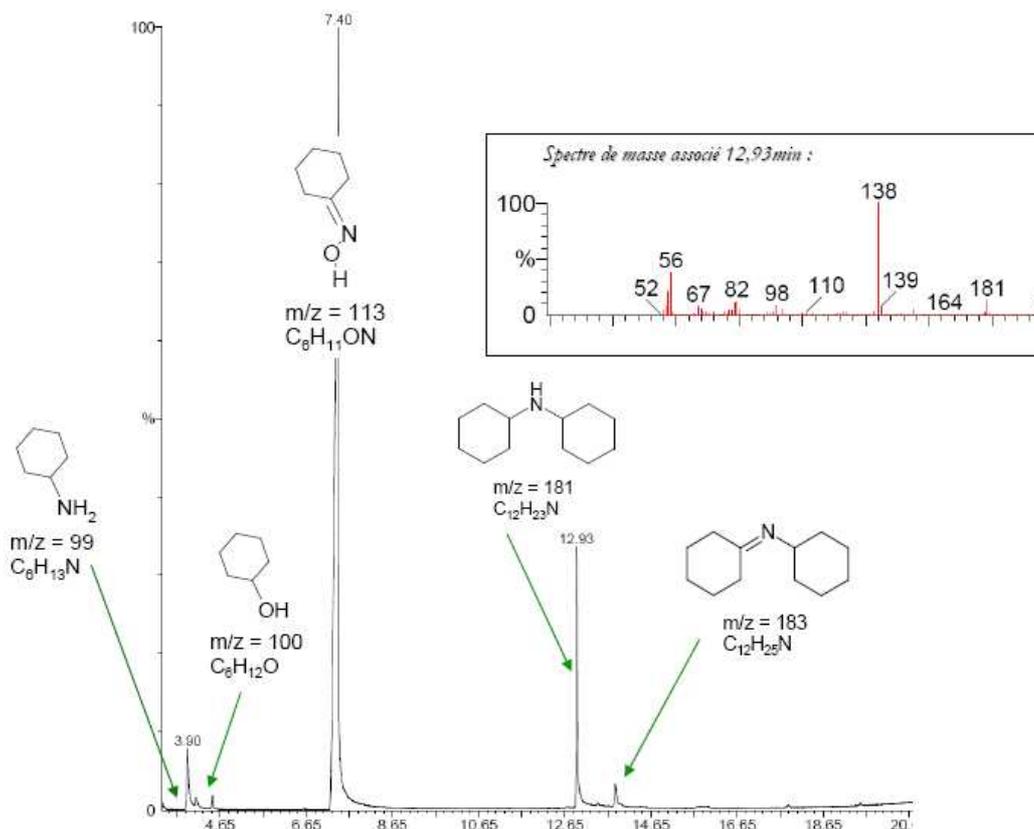


Figure II-79 : Profil chromatographique associé à l'Entrée 5 du Tableau II-27, structures et masses des espèces associées aux pics.

III.2.2 Hydrogénation de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one

Nous étudions à présent l'hydrogénation de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one. Cette oxime est un mélange d'isomères (E) et (Z) en proportions 1/1 comme expliqué au Chapitre I.

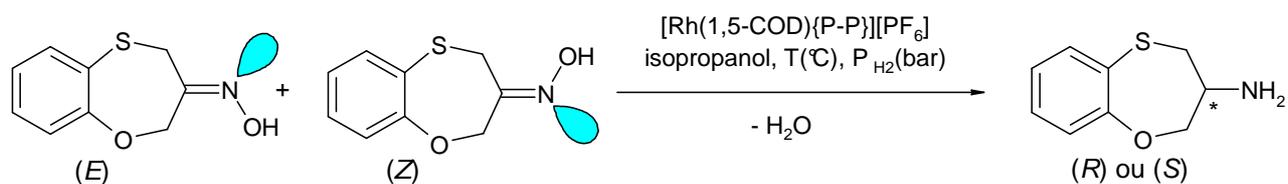


Figure II-80 : Hydrogénation du mélange des isomères *E* et *Z* de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one.

Essai de référence

L'hydrogénation de l'oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one menée dans les conditions de référence ne conduit à aucune conversion après 24 ou 48 heures (Entrées 1 et 2 du Tableau II-28).

Tableau II-28 : Essais d'hydrogénation.

Entrée	P-P	T(°C)	P _{H₂} (bar)	t(h)	Conversion % CPG
1	(<i>R,R</i>)-DIOP	60	60	26h	0
2	(<i>S,S</i>)-DIOP	60	70	48h	0
3	(<i>R</i>)-BINAP	60	70	92h	0

Conditions Opératoires : Substrat : oxime de la 1,5-benzoxathiépin-3-one (0,385 g soit 3,4 mmol), complexe : [Rh((1,5-COD)){P-P}][PF₆] 0,034 mmol soit 1 %mol., solvant : isopropanol, concentration : 0,085 mol/l., vitesse d'agitation : 1550 tr/min.

De même la mise en œuvre du ligand (*R*)-BINAP dans le complexe préformé ne conduit à aucune conversion.

Les essais préliminaires d'hydrogénation par des catalyseurs homogènes du rhodium préformés de structure [Rh(1,5-COD){P-P}][PF₆] démontrent une tendance clairement établie pour les hydrogénations des imines et énamines qui est la dépendance du substrat au système catalytique. L'hydrogénation des oximes de la cyclohexanone et de la 1,5-benzoxathiépin-3-one s'avère plus difficile que celle de l'oxime de la 1-indanone. Parmi les ligands testés pour ces substrats, seule la MeDUPHOS nous laisse entrevoir des possibilités de conversion sous une pression élevée d'hydrogène (100 bar). Cette tendance est identique à celle faite dans le cas de l'hydrogénation de l'énamine de la *N*-méthylbenzylamine-7-méthoxy-2-tétralone. Cependant, lorsqu'une conversion est observée, la formation de sous-produits l'est aussi. Pour éviter la condensation d'amines, il est parfois recommandé d'utiliser un solvant alcoolique saturé en ammoniac dont le rôle exact n'est pas encore clairement élucidé. L'hydrogénation de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone synthétisée au laboratoire comme un mélange d'isomères *Z/E* dans les proportions 16/84 pourra être étudiée en se basant sur ces résultats.

La synthèse bibliographique sur l'hydrogénation des imines et des énamines *N*-benzylées nous a montré qu'il existe des systèmes mettant en œuvre des complexes du rhodium et de l'iridium qui conduisent à une énantiosélectivité élevée. Cependant, ces systèmes sont encore peu nombreux et ne s'appliquent pas encore à une large gamme de substrats. Les essais d'hydrogénation menés sur les imines et énamines *N*-benzylée de la 3-amino-1,5-benzothiépine et de la 7-méthoxy-2-tétraline ont confirmé la difficulté d'hydrogéner de tels substrats. Dans le premier cas nous nous sommes heurtés à la sensibilité du substrat, à sa facile dégradation et à la formation systématique d'un produit de dégradation due à la structure même du substrat (présence de l'atome de soufre). Dans le second cas, bien que le substrat soit une énamine stable

dans le temps, c'est la nature même de la double liaison, conjuguée à un noyau aromatique qui rend difficile l'hydrogénation.

L'hydrogénation des oximes, peu décrite dans la littérature par des catalyseurs homogènes, s'est révélée intéressante pour l'oxime de la 1-indanone. A nouveau, l'application des mêmes conditions à d'autres substrats ne permet pas de transposer directement les systèmes catalytiques. Le point limitant de l'hydrogénation des oximes est la formation de produits azotés disubstitués, imine/énamine et le produit hydrogéné correspondant, l'amine secondaire symétrique. Cependant, des solutions peuvent *a priori* être apportées pour limiter leur formation. Les oximes, composés solides, stables et facilement manipulables, constituent une piste dont l'hydrogénation nécessite d'être approfondie car elle présente un grand intérêt pour le monde industriel. Ceci implique de retravailler la chimie de coordination du complexe en faisant entre autres varier davantage la nature du ligand et d'étudier plus avant l'influence de la nature du métal.

Afin d'affiner notre compréhension de la réaction d'hydrogénation et dans l'idée de mieux orienter notre choix du système catalytique et en particulier du ligand, nous nous sommes intéressés à la fois à la caractérisation des précurseurs cationiques du rhodium mais aussi à la réactivité de complexes du rhodium renfermant des phosphines de basicités différentes et au suivi de l'hydrogénation de l'oxime du 1-aminoindane, en mettant en œuvre des études par RMN du ^{103}Rh et par des calculs théoriques en DFT.

Chapitre III.

Etude du cycle catalytique et du mécanisme d'hydrogénation

Chapitre III Etude du cycle catalytique et du mécanisme d'hydrogénation

Comme nous l'avons décrit au Chapitre II, le mécanisme d'hydrogénation des alcènes et des énamides a été largement étudié. Cependant, dans le cas de substrats plus particuliers, tels que les imines et des énamines, peu de travaux sont référencés sur l'étude du mécanisme de leur hydrogénation par des complexes du rhodium. Après avoir étudié leur réactivité en catalyse nous allons au cours de ce chapitre nous intéresser aux systèmes catalytiques du point de vue spectroscopique et mécanistique. Pour ce faire, nous reviendrons sur les propriétés des ligands phosphorés et leur quantification en terme de basicité et de caractérisation structurale. Nous reviendrons également sur l'état de l'art existant en spectroscopie et en particulier sur les données RMN sur les complexes précurseurs mais aussi les intermédiaires réactionnels précédemment isolés. Dans un second temps, nous présenterons les mesures en RMN du ^{103}Rh réalisées sur les complexes mis en œuvre en hydrogénation au Chapitre II. Afin de mieux comprendre et analyser les résultats obtenus nous les confronterons à des calculs théoriques DFT et à des mesures IR. Comme décrit les complexes métalliques d'hydrogénation peuvent emprunter deux voies selon la nature de la sphère de coordination : la voie hydrure ou la voie insaturée. Nous avons donc étudié l'hydrogénation de deux complexes cationiques précurseurs du rhodium, $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ par RMN multinoyaux, y compris le ^{103}Rh , et par une approche DFT. Dans un second temps nous avons initié des analyses selon la même méthodologie sur le milieu réactionnel en présence du substrat.

I. Analyse bibliographique des catalyseurs d'hydrogénation

L'analyse bibliographique présentée dans les paragraphes suivants va s'intéresser dans un premier temps aux ligands phosphorés chiraux (propriétés structurales et électroniques), aux analyses spectroscopiques des complexes utilisés en hydrogénation et à leur application au niveau des espèces intermédiaires du cycle catalytique.

I.1. Propriétés des ligands dans les complexes métalliques porteurs de ligands phosphorés

I.1.1 Introduction des ligands phosphorés²⁰⁷ en catalyse homogène

Depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle, l'utilisation des ligands phosphorés s'est largement répandue en chimie de coordination. Qu'il s'agisse tout d'abord des ligands phosphorés monodentes puis des ligands

²⁰⁷ P. W. N. M van Leeuwen, Z. Freixa, E. Zuidema, **2008**, Properties of Phosphorus Ligands dans *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*, Partie XIII, Chapitre 2, pp 1433-1455, Armin Börner (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

bidentes, ils ont incontestablement prouvé en catalyse homogène par les modulations qu'ils apportent à la sphère de coordination du métal, leurs effets favorables sur les sélectivités et les vitesses des réactions.

Dans les années 1920, l'utilisation des métaux de transition en phase homogène dans l'industrie démarre avec l'addition catalysée par du mercure de l'eau sur de l'éthylène pour conduire à l'acétaldéhyde. Plusieurs procédés industriels vont alors se succéder. Avec le début de la pétrochimie, c'est l'utilisation de l'éthylène plutôt que de l'acétylène qui prévaut dans la production de produits oxygénés. De nombreux procédés catalytiques se développent avec d'une part, le procédé Wacker qui met en œuvre l'oxydation de l'éthylène catalysée par un mélange PdCl_2 et CuCl_2 et d'autre part, l'addition du monoxyde de carbone sur les alcènes et le méthanol qui conduit à la production de différents produits carbonylés avec d'excellentes chimiosélectivités. C'est avec la chimie de Reppe²⁰⁸ développée au sein de BASF que nous observons les premières utilisations de phosphines en catalyse. Il utilise la triphénylphosphine dans la synthèse catalytique d'esters acryliques et ouvre ainsi la voie à la production d'acide acrylique en utilisant des complexes hydrures du nickel en phase homogène. L'utilisation des phosphines dans l'industrie se retrouve chez Shell qui utilise un catalyseur au cobalt avec la tributylphosphine pour réaliser l'hydroformylation du propène en butanol. Le développement de l'hydrocyanation du butadiène, par un complexe nickel doté d'un ligand tri(ortho-tolyl)phosphite par DuPont, est un autre exemple historique de réaction industrielle mettant en jeu des ligands phosphorés, pour accéder sélectivement à l'adiponitrile.

C'est dans les années 1960 que le monde académique apporte sa contribution au développement de ce nouveau champ d'investigation, en développant les premiers complexes des métaux nobles comportant des ligands phosphines, en tant que catalyseurs pour l'hydrogénation. Ainsi Halpern décrit un complexe du ruthénium avec une phosphine, et en 1963 Cramer chez DuPont un catalyseur platine-étain contenant une triphénylphosphine modifiée pour l'hydrogénation des alcènes. Au milieu des années 1960, Wilkinson découvre le catalyseur d'hydrogénation, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ qui porte désormais son nom et dont le cycle catalytique a été depuis étudié en détails. Quelques mois plus tard, Vaska publie son premier travail sur l'hydrogénation des alcènes, catalysée par des complexes de l'iridium et du rhodium. L'hydroformylation catalysée par des complexes de type $[\text{Rh}(\text{H})(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$ utilisant des alkyl- et aryl-phosphines sont également décrites par le groupe de Wilkinson qui met en évidence la faible influence des variations de ligands dans les conditions opératoires mises en œuvre, alors que Pruett (Union Carbide Corporation, UCC) montre que le type de phosphine utilisée a un effet déterminant sur les vitesses de réaction et les sélectivités.

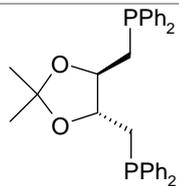
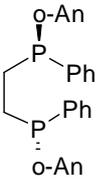
Si dans les premiers temps de leur utilisation, l'apport des ligands phosphines bidentes n'est pas clairement identifié, celles-ci vont par la suite jouer un rôle important dans le développement de la chimie des complexes organométalliques. En 1959, la synthèse du bis(diphénylphosphino)éthane, *dppe*, est décrite et

²⁰⁸ W. Reppe, W. J. Schweckendiek, *Annalen*, **1948**, 104, 560.

Chatt et Hieber²⁰⁹ qui explorent au cours de cette même période la chimie de coordination de plusieurs diphosphines à pont éthane. Il faudra une dizaine d'années avant que les diphosphines ne soient utilisées régulièrement dans les études catalytiques. A la fin des années 1960, avec la société Shell, Keim *et al.*²¹⁰ découvrent que certains ligands bidentes contenant à la fois un atome d'oxygène et un atome de phosphore donneurs, permettent d'engendrer d'excellents catalyseurs du nickel pour l'oligomérisation de l'éthène. C'est en 1966 que paraît la première publication décrivant les résultats avantageux obtenus avec des diphosphines par Iwamoto et Yuguchi, qui étudient alors la co-dimérisation du butadiène et de l'éthène, en utilisant des catalyseurs au fer et une large gamme de diphosphines. Jusqu'alors les catalyseurs contenant le *dppe* avaient montré des activités plus faibles que celles observées avec la triphénylphosphine. Ceci s'explique par le pouvoir chélatant de la diphosphine. Les études théoriques de Thorn et Hoffmann²¹¹ expliquent que dans de tels complexes, la réaction de cis-migration qui intervient au cours du cycle est ralentie du fait d'un angle P-M-P contraint.

A partir de 1972, Kagan met en évidence l'utilisation de diphosphines chirales et c'est ensuite l'ère des diphosphines chirales pour l'hydrogénation asymétrique qui va jouer un rôle central et ouvrir la voie à de nombreuses applications industrielles²¹². Le tableau ci-dessous récapitule les principaux ligands diphosphines successivement découverts.

Tableau III-1 : Rétrospective des principaux ligands phosphorés et leur application à l'échelle industrielle.

Nom	Structure	Auteur (réf.)	Année	Application industrielle (référence)
(<i>R,R</i>)-DIOP		Kagan ²¹³	1971	-
(<i>R,R</i>)-DIPAMP		Knowles	1975	<i>L</i> -Dopa ²¹⁴

²⁰⁹ [a] W. Hieber, W. Freyer, *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 462 ; [b] J. Chatt, W. J. Hart, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1378.

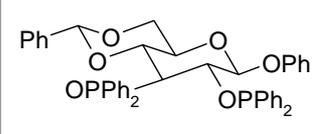
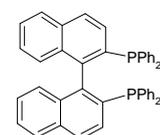
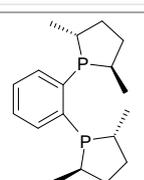
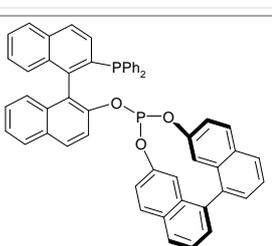
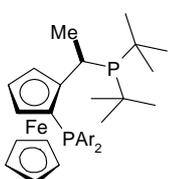
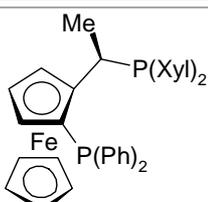
²¹⁰ R. S. Bauer, P. W. Glockner, W. Keim, H. van Zwet, H. Chung, Shell Development, **1972**, US 3644563.

²¹¹ D. L. Thorn, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2079.

²¹² H. U. Blaser, E. Schmidt, **2004**, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale : Challenges, Approaches and Solution*, Wiley-VCH, Weinheim.

²¹³ [a] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Comm.*, **1971**, 481; [b] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94(18), 6429-6433.

²¹⁴ 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.

Ph-β-glup		Selke	1978	<i>L</i> -Dopa ²¹⁵
BINAP		Noyori ²¹⁶	1978	(-)-menthol et vitamine E ²¹⁷
DUPHOS		Burk ²¹⁸	1993	Synthèse de la <i>Pregabalin</i> ²¹⁹
BINAPHOS		Takaya ²²⁰	1993	-
Josiphos		Togni et Spindler ²²¹	1994	(+)- <i>cis</i> -méthylidihydrojasmonate ²²²
Xyliphos		Togni	1997	(<i>S</i>)-Métolachlor ²²³

²¹⁵ R. Selke, *J. Prakt. Chemie*, **1987**, 329, 717-724.

²¹⁶ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932.

²¹⁷ S. Akutagawa, *Appl. Catal.*, **1995**, 128.

²¹⁸ M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 363-372.

²¹⁹ M. J. Burk, O. P. Goel, M. S. Hoekstra, T. F. Mich, T. A. Mulhern, Patent, **2001**, WO 01/55090A1.

²²⁰ [a] N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7033-7034 ; [b] T. Nanno, N. Sakai, K. Nozaki, I. Takaya, *Tetrahedron Asymmetric*, **1995**, 6(10), 2583-2591 ; [c] T. Horiuchi, E. Shirakawa, K. Nozaki, H. Takaya, *Organometallics*, **1997**, 16, 2981-2986.

²²¹ A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4062-4066.

²²² 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.

²²³ R. Dorta, D. Brogini, R. Stoop, H. Rügger, F. Spindler, A. Togni, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 10(1), 267-278.

Les réactions de formations de liaisons C-C, C-O et C-N catalysées par du palladium et du nickel, ainsi que la réaction d'hydroformylation, ont également contribué au développement de nombreux ligands phosphorés.

I.1.2 Propriétés des ligands phosphorés

Du fait de la grande utilisation des ligands basés sur des phosphores trivalents dans le domaine de la chimie des métaux de transition, de nombreuses études ont été menées dans le but d'identifier et de rationaliser les facteurs influençant la liaison entre les atomes de phosphore du ligand et le centre métallique. Comme nous allons le voir dans le cas des phosphines monodentes, les liaisons métal-ligand sont affectées à la fois par les propriétés stériques et électroniques du ligand. Dans le cas des ligands bidentes, s'ajoute un autre paramètre, l'angle de « chelation » ou en anglais, *bite angle*.

(1) Paramètres électroniques des ligands phosphorés

Parmi les différentes méthodes mises en œuvre pour étudier les propriétés électroniques globales des ligands phosphorés, évoquons celle utilisée initialement par Tolman.²²⁴ Considérons les complexes mixtes de type $\text{LNi}(\text{CO})_3$ et évaluons la réponse des ligands CO en fonction des changements électroniques au niveau du centre métallique en fonction du ligand L. En mesurant les fréquences des vibrations d'extension des ligands CO coordonnés dans plusieurs complexes de métaux de transition, il est possible ainsi de mesurer les effets électroniques des ligands. Tolman a ainsi défini un paramètre électronique, χ , pour les ligands phosphorés, en se basant sur les spectres IR des complexes $\text{LNi}(\text{CO})_3$ et en utilisant le ligand le plus basique, $\text{P}(\text{tBu})_3$, comme référence.

Les propriétés électroniques des ligands phosphorés se divisent en deux contributions comme le montre la Figure III-1.

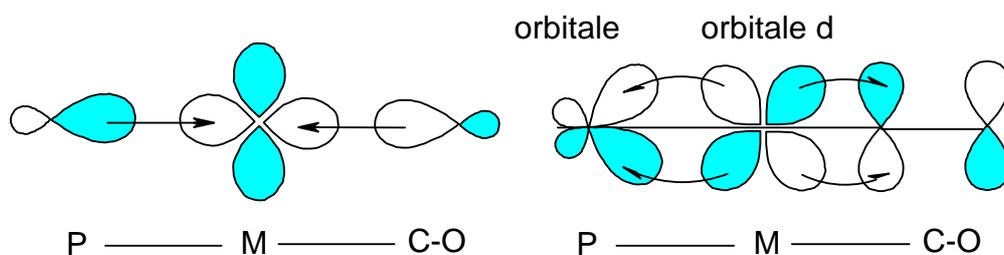


Figure III-1 : Liaison de coordination et de rétrocoordination.

Le don σ détermine le transfert électronique effectif qui a lieu de la paire libre du phosphore vers l'orbitale vacante du métal. La rétrocoordination détermine le retour π qui se produit des orbitales d pleines du métal vers l'orbitale d vacantes du phosphore.

De nombreuses études ont été dédiées à la séparation de ces deux paramètres électroniques. L'acidité de Brønsted des composés phosphorés a été utilisée comme une mesure de leurs propriétés de σ -donneur puisque le proton lié au phosphore ne permet pas la rétrocoordination. Toutefois, les interactions entre le

²²⁴ [a] C. A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77(3), 313-346; [b] T. Allman, R. G. Goel, *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 716-722.

phosphore du ligand et le proton H^+ des acides durs sont très différentes de celles entre le phosphore d'un ligand et le centre métallique mou. En outre, les valeurs de pK_a sont extrêmement sensibles aux énergies de solvation des bases phosphorées. Drago *et al.*²²⁵ postulent que la caractéristique σ peut être défini par deux paramètres : l'un, représentant la contribution électrostatique E_B , et l'autre, représentant la contribution covalente C_B due à la réactivité de la phosphine. La mesure quantitative de la π -acidité des ligands phosphorés reste vague et conduit parfois à des conclusions inattendues.

Cependant, Giering et Prock ont proposé une analyse quantitative des effets du ligand (abrégié en anglais QALE) et les techniques de calculs par informatique ont permis d'étudier et de quantifier les effets électroniques dans la liaison métal-phosphore. Citons, par exemple, Landis, dont les calculs d'énergie de dissociation de liaisons dans des complexes rhodium-phosphine ont montré la relative importance du transfert et de la rétro-coordination dans la liaison M-P qui dépend de manière importante des autres ligands coordonnés au métal, et a conclu, *a priori*, sur la difficulté de prédiction des effets des ligands.

De récentes études ont montré que les calculs théoriques apportent un support important voire une alternative à ces mesures expérimentales.²²⁶

(2) Paramètres stériques des ligands phosphorés

En complément des études menées sur les effets électroniques, plusieurs paramètres stériques ont été introduits, entre autres, par Tolman²²⁴ qui propose la mesure du volume stérique des ligands monodentes à partir des modèles CPK. Cette mesure a été améliorée grâce aux nouvelles techniques de calcul par informatique et l'introduction des angles solides. En effet, l'angle du cône θ mesuré, comme représenté sur la Figure III-2, peut dans certains cas être sous-estimé. L'amélioration apportée par l'informatique tient au fait qu'il est tenu compte de la projection des rayons de Van der Waals des atomes des ligands sur la surface de Van der Waals du centre métallique.

Bien que la plupart des mesures du volume stérique soit de nature géométrique, il est également possible de le considérer comme une énergie répulsive induite par le ligand dans un complexe métallique. Brown *et al.*²²⁷ définissent ce paramètre d'énergie de répulsion stérique, E_R , comme le produit de la force de répulsion de Van der Waals et de la longueur de la liaison métal-ligand en se basant sur un modèle de calculs de mécanique moléculaire de $LCr(CO)_5$.

Comme pour le calcul des propriétés électroniques, les développements des nouvelles techniques de calculs ont rendu possible l'étude détaillée des effets stériques en catalyse. Le système catalytique (encore trop gros pour un calcul global) est considéré d'une part, comme un centre réactif traité avec un haut niveau de théorie et, d'autre part d'une périphérie non réactive principalement responsable des effets stériques, traitée avec un niveau de théorie plus faible.

²²⁵ S. Joerg, R.S. Drago, J. Sales, *Organometallics*, **1998**, 17, 589.

²²⁶ [a] Olaf Kühn, *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 693-704 ; [b] L. Perrin, E. Clot, O. Eisenstein, J. Loch, R. H. Crabtree, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 5806-5811.

²²⁷ [a] T. L. Brown, K. J. Lee, *Coord. Chem. Rev.*, **1993**, 128, 89 ; [b] T. L. Brown, *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 1986.

Effet de l'angle de chélation

Dans de nombreuses réactions catalytiques, les ligands phosphines bidentes ont été retenus car ils permettent d'augmenter la régio- et la stéréosélectivité du système catalytique. En effet, au cours du cycle catalytique, les effets chélatants des ligands bidentes réduisent la tendance des phosphines à se dissocier et par là le nombre des espèces présentes dans les conditions catalytiques en comparaison des systèmes utilisant des ligands monophosphines.

La classification des ligands bidentes en termes de paramètres électroniques et stériques de Tolman s'avère difficile. En effet, il faut tenir compte d'un paramètre supplémentaire qui est la distance imposée par le squelette carboné entre les deux atomes de phosphore dans les ligands bidentes. Afin de comparer les différents ligands diphosphines, Casey *et al.* ont introduit le concept de *bite angle*²²⁸ que nous traduisons par angle de chélation. Ce paramètre est basé sur de simples simulations en mécanique moléculaire. Un atome de métal fictif coordonné aux deux atomes donneurs de la phosphine est introduit à une distance de 2,135 Å ; il en résulte la détermination d'un angle P-M-P calculé qui peut être comparé à différents ligands bidentes. Cet angle de chélation affecte à la fois les propriétés électroniques du complexe métallique et l'encombrement stérique induit par le ligand.

Effet électronique de l'angle de chélation

Dierkes *et al.*²²⁹ introduisent le concept de l'angle de chélation privilégié pour un métal : il est défini comme étant l'angle P-M-P pour lequel le complexe métallique est stabilisé de manière optimale par le ligand bidente, en l'absence d'effets stériques. En première approche, nous pouvons corrélérer l'angle de chélation naturel avec la géométrie des complexes comme présenté dans le Tableau III-2.

Tableau III-2 : Angle de chélation des ligands diphosphines et géométrie des complexes métalliques associés.

Entrée	Angle de chélation	Géométrie du complexe stabilisé
1	90°	Plan carré ou octaédrique
2	109°	Tétraédrique
3	120°	Bipyramide trigonale

Toutefois, l'angle de chélation est influencé par les autres ligands coordonnés au centre métallique. Ce sont les calculs *ab initio* et DFT qui fournissent les valeurs les plus fines de celui-ci.

Les différences entre l'angle de chélation préféré du métal d'un complexe et l'angle de chélation naturel d'un ligand bidente conduisent à une déstabilisation électronique du complexe métallique et par conséquent,

²²⁸ C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.*, **1990**, 20, 299.

²²⁹ P. Dierkes, P. W. van Leeuwen, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1519.

influence sa réactivité. Au cours des réactions qui voient la géométrie du centre métallique changer, de grandes différences, en termes de réactivité et de stabilité thermodynamique relative des intermédiaires de réactions, sont observées. En outre, il a été montré pour différentes réactions, la relation entre l'angle de chélation, les propriétés et la réactivité du centre métallique

Effet stérique de l'angle de chélation

L'effet stérique de l'angle de chélation est relié aux changements dans les interactions stériques qui se produisent lorsque le squelette d'un ligand bidenté est modifié alors que les substituants sur des atomes donneurs restent identiques. Puisque les interactions ligand-ligand et substrat-ligand influencent les énergies relatives des intermédiaires stables et des états de transition du cycle catalytique, le changement d'angle de chélation a une influence directe sur l'activité et la régiosélectivité sur le système catalytique. Barron et al.²³⁰ introduisent le concept d'angle de poche, un paramètre qui décrit quantitativement l'encombrement stérique des ligands bidentes.

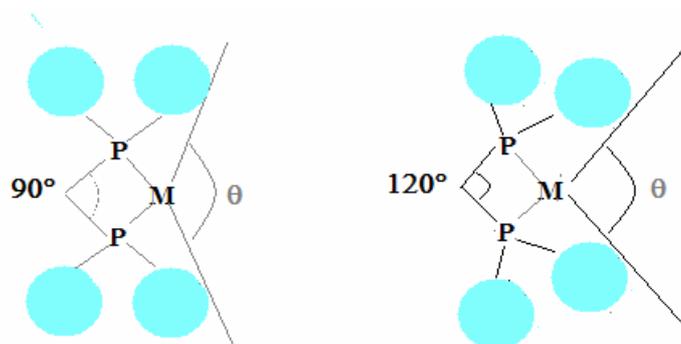


Figure III-2 : Représentation de l'angle de poche, θ .

I.1.3 Chiralité des ligands phosphorés

(1) Origine de la chiralité

La chiralité des composés phosphorés trivalents mis en œuvre dans les transformations asymétriques peut avoir quatre origines. Elle peut être portée (i) par le squelette carboné qui sépare les deux atomes de phosphore du ligand bidenté, (ii) par l'atome de phosphore lui-même : le phosphore est un centre stéréogène, (iii) le complexe M chiral avec des ligands phosphorés achiraux, ou par (iv) le groupe phosphoré stéréodirigeant dans le substrat prochiral.

En 1968, Knowles et Sabacky²³¹ publient la première utilisation en hydrogénation asymétrique utilisant une monophosphine chirale, de structure (-)PMePh(*i*Pr). Grâce aux progrès réalisés dans le dédoublement des composés chiraux et l'attrait apporté par l'utilisation des phosphines chirales des procédés asymétriques bien d'autres mono- et diphosphines ont vu le jour. La DIOP de Kagan ouvre la voie à l'utilisation très efficace

²³⁰ Y. Koide, S. G. Bott, A. R. Barron, *Organometallics*, **1996**, *15*, 2213.

²³¹ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun*, **1968**, 1445.

des ligands chélatants en hydrogénation des (Z)-énamides (précurseurs des α -acides aminés) avec des énantiosélectivités élevées ($> 95\%$)²¹³.

(2) La théorie des quadrants

Une fois coordonnés au complexe métallique plan carré, les ligands phosphines bidentes créent un environnement de symétrie C_2 autour du centre métallique. Dans le cas de la DIPAMP, la structure aux rayons X du précurseur catalytique $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{DIPAMP}\}]^+$ montre que ceci se produit du fait de la disposition contrainte des groupes phényles : deux des quatre cycles aromatiques font apparaître leur faces visibles alors que les deux autres montrent leur tranche.

Cet arrangement spécial de la chaîne carbonée des diphosphines présentant une symétrie C_2 divise l'espace disponible pour la nouvelle coordination en quatre quadrants : deux proches des phényles exposant leur « tranche » (quadrants 2 et 4), plus encombrés que les deux autres plus proches des phényles, exposant leur face visible (quadrants 1 et 3).

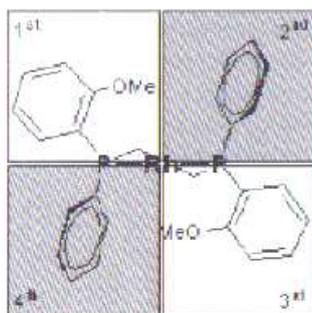


Figure III-3 : Définition des quadrants dans le complexe $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{DIPAMP}\}]^+$ (Extrait de la référence 207).

Dans le cas de l'hydrogénation de l'énamide, sa coordination au centre métallique se fait par l'intermédiaire de la double liaison de l'alcène substitué et de l'atome d'oxygène donneur du groupement acyle. Cette hydrogénation se fera préférentiellement par la face *re* ou la face *si* qui minimisera les interactions stériques avec les phényles du ligand.

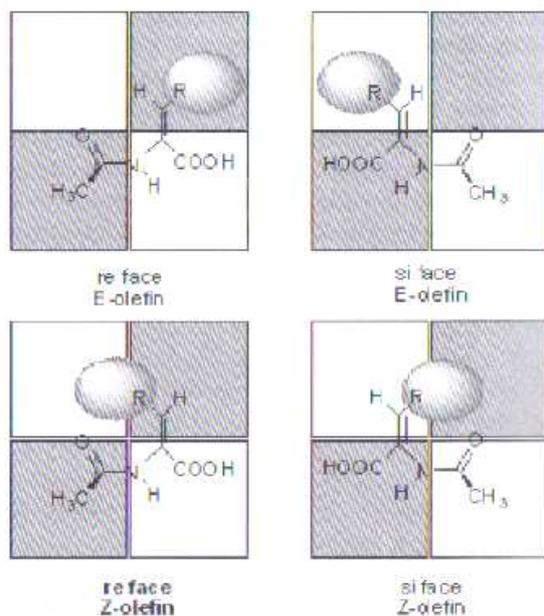


Figure III-4 : Différentes approches du substrat (Extrait de la référence 207).

Bien que la compréhension finale de la relation entre la chiralité du ligand et l'induction asymétrique nécessite une connaissance plus approfondie du mécanisme de la réaction, le modèle des quadrants constitue un outil très utile pour rationaliser la stéréo-induction observée dans le cas de nombreux autres ligands de symétrie C_2 .

Des exemples récents ont étendu le modèle des quadrants au cas des environnements chiraux créés par des diphosphines de symétrie C_1 qui occupent en effet trois des quatre quadrants des substituants des atomes de phosphore.

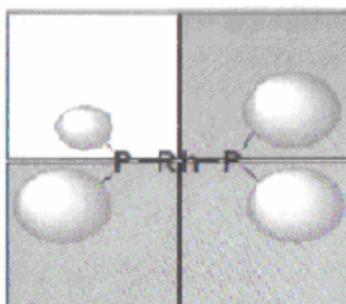


Figure III-5 : Adaptation du modèle des quadrants au ligand de symétrie C_1 (Extrait de la référence 207).

I.2. Etudes par RMN des complexes du rhodium contenant des ligands phosphorés

I.2.1 Spectroscopie RMN ^{31}P

(1) Les ligands phosphorés libres

L'isotope ^{31}P de spin $I = \frac{1}{2}$ a une abondance naturelle de 100% et un rapport gyromagnétique élevé conduisant à une fréquence de Larmor de 40,48 MHz. En général, on obtient avec de faibles temps d'acquisition des pics fins et des constantes de couplages scalaires bien résolues. Ceci justifie l'utilisation de la RMN ^{31}P pour le suivi d'un certain nombre de réactions et les investigations mécanistiques en catalyse asymétrique.

La gamme des déplacements chimiques pour les phosphores des phosphines trivalentes libres, c'est-à-dire non complexées à un métal, s'étend sur 600 ppm avec, pour les hautes fréquences PBr_3 à 227,4 ppm et jusqu'à -378,0 ppm pour les basses fréquences pour $\text{P}(\text{SiH}_3)_3$. Les différentes gammes de déplacements chimiques en RMN ^{31}P pour les composés phosphorés trivalents sont rassemblées dans la figure ci-dessous :

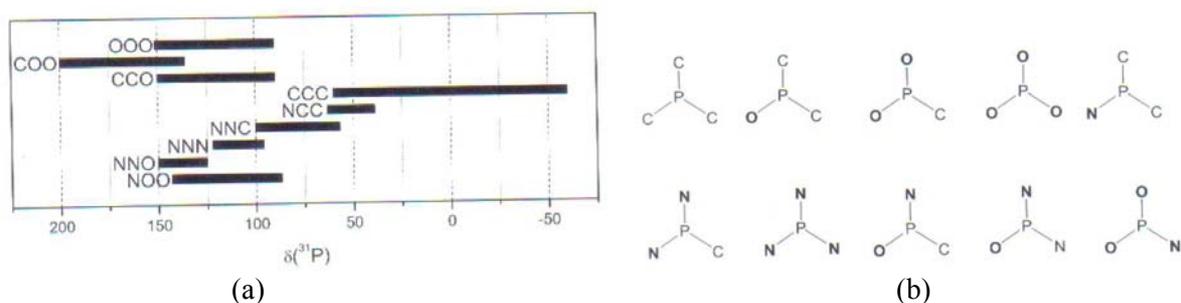


Figure III-6 : (a) Déplacements chimiques en RMN ^{31}P pour les composés phosphorés trivalents, (b) Illustration des différences d'environnement chimique couramment rencontré dans les applications catalytiques des phosphores trivalents (Extrait de la référence 207).

Pour expliquer les variations des déplacements en phosphore deux composantes du déplacement chimique doivent être pris en compte. D'une part, le déplacement isotopique observable est déterminé par la distribution spatiale de la densité électronique, ce qui signifie qu'on ne peut pas uniquement considérer le caractère électro-donneur ou électro-attracteur des substituants du phosphore. D'autre part, les variations des longueurs des angles des liaisons qui sont caractéristiques des variations de substitution du phosphore, modifient de façon plus ou moins importante les tendances attendues. Ceci est flagrant dans le cas des séries d'alkylphosphines pour lesquelles on peut augmenter l'encombrement des substituants. Il en résulte que le déplacement est anisotrope c'est-à-dire qu'il dépend de l'orientation des molécules par rapport au champ magnétique.

(2) Les ligands phosphorés complexés

Lorsqu'un ligand se coordonne à un centre métallique par le phosphore, on peut introduire « le déplacement de coordination » noté $\Delta\delta$ et défini par $\Delta\delta = \delta_{\text{coordonné}} - \delta_{\text{libre}}$. Cette grandeur mesurée pour différents complexes dépend : i) pour un même ligand phosphoré des substituants du fragment métallique (Tableau III-3, entrées 1 à 4), ii) pour un même fragment métallique du type de ligand (Tableau III-3, entrées 1 et 5) et iii) pour une même structure de complexe du métal (Tableau III-3).

Tableau III-3 : Variations du déplacement chimique $\Delta\delta^{31}\text{P}$ en ppm pour des complexes du rhodium.

Entrée	Complexe	$\Delta\delta$ L = P(OMe) ₃	Entrée	Complexe	$\Delta\delta$ L = PPh ₃
1	Rh ₂ (κ^2 -O ₂ CMe) ₄ L	-102,3	5	Rh ₂ (κ^2 -O ₂ CR) ₄ L	-30,1
2	Rh ₂ (κ^2 -O ₂ CMe) ₄ L ₂	-45,5	6	Rh ₂ (κ^2 -O ₂ CR) ₄ L ₂	-10,6
3	Rh(1,5-COD)(Me)L	+0,8	7	Rh(1,5-COD)(Me)L	-
4	RhCl(1,5-COD)L	-16,0	8	RhCl(1,5-COD)L	+36,6

Avec $\delta^{31}\text{P}_{\text{libre}} = 139,0$ ppm pour P(OMe)₃ et $\delta^{31}\text{P}_{\text{libre}} = -5,2$ ppm pour PPh₃.

Tableau III-4 : Variations du déplacement chimique $\Delta\delta^{31}\text{P}$ en ppm pour des complexes de type M(CO)₅L.

Ligand L	$\Delta\delta$ M = Cr	$\Delta\delta$ M = Mo	$\Delta\delta$ M = W	$\Delta\delta$ H ₃ BL
PMe ₃	70	46	27	61
PCl ₃	-30	-	-119	-

Avec $\delta^{31}\text{P}_{\text{libre}} = -63$ ppm pour P(Me)₃ et $\delta^{31}\text{P}_{\text{libre}} = 217$ ppm pour PCl₃.

En outre, si l'atome de phosphore fait partie d'une structure cyclique (chélate métallique) de type Cp₂Zr(dmpe), l'effet du cycle à cinq (Cp) intervient dans le calcul du déplacement de coordination sous forme d'une contribution du cycle notée Δ_R , $\Delta\delta = \delta_{\text{coordonné}} - \delta_{\text{libre}} + \Delta_R$.

(3) Constantes de couplage en phosphore

La plupart des composés utilisés en catalyse contiennent des ligands diphosphines. Les constantes homonucléaires et hétéronucléaires du phosphore sont riches d'informations.

Dans les diphosphines libres les constantes de couplage homonucléaires ($J^{31\text{P}-^{31\text{P}}}$) sont souvent faibles. En effet, les couplages scalaires nécessitent que les atomes de phosphore soient chimiquement inéquivalents et relativement proches via l'espaceur. Cependant, certains ligands extrêmement encombrés présentent des constantes de couplages scalaires de quelques dizaines de Hertz alors que les atomes de phosphores sont séparés de huit liaisons. Des couplages à travers l'espace, dans le cas de phosphores séparés d'environ 4Å ont également été observés, comme par exemple pour des dérivés symétriques de la XANTPHOS ou du BINAPHOS. Les couplages prédominants sont les couplages hétéronucléaires $J^{31\text{P}-^1\text{H}}$ qui font apparaître les signaux sous la forme de massifs en RMN $^{31\text{P}}$ alors que les couplages $J^{31\text{P}-^{13}\text{C}}$ ne sont visibles qu'en RMN du ^{13}C .

Lorsque la phosphine est complexée à un centre métallique s'ajoute le couplage $^1J(\text{M},^{31\text{P}})$ avec le métal lorsque celui-ci est un noyau actif en RMN. En effet, certains métaux largement utilisés en catalyse, tels que le cobalt, le nickel, le ruthénium, le palladium et l'iridium qui possèdent un moment quadrupolaire non nul, ne donnent pas de couplages. D'autres métaux, tels que ^{103}Rh , mais aussi ^{109}Ag , ^{183}W et ^{195}Pt , actifs en RMN conduisent à des couplages avec des constantes importantes. Si pour les premiers, seule la variation du déplacement chimique témoigne de la complexation de la phosphine sur le métal, pour la seconde famille, la variation mais aussi la multiplicité du signal provenant de la constante $^1J(\text{M},^{31\text{P}})$ fournissent des informations précieuses sur la coordination elle-même et sur les caractéristiques structurales du complexe lui-même.

La littérature décrit également de nombreuses études sur les couplages homonucléaires $^2J(^{31\text{P}},^{31\text{P}})$ à travers le centre métallique pour les atomes de phosphore des phosphines en positions relatives *cis* ou en *trans*. Les expériences en deux dimensions fournissent des illustrations de ces couplages. Les expériences $^{31\text{P}}$ COSY pour les couplages homonucléaires et les expériences HMQC $^{31\text{P}}\text{-}^1\text{H}$ et HMQC $\text{M-}^{31\text{P}}\{^1\text{H}\}$ pour les couplages hétéronucléaires peuvent ainsi aider à l'analyse et à l'identification des espèces catalytiques en présence, lorsque plusieurs complexes co-existent.

Les couplages $^{31\text{P}}\text{-}^1\text{H}$ et $^{31\text{P}}\text{-}^{13}\text{C}$ fournissent de nombreuses informations comme le montrent les deux complexes du rhodium $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$ et $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{CO})_2\text{H}]$. Ils illustrent entre autres les différents couplages P-H et le blindage des hydrures portés par le centre métallique. La figure ci-dessous montre les signaux accumulés sur un spectromètre 400 MHz en ^1H RMN pour deux complexes hydrures solubilisés dans le toluène- d_8 à température ambiante.

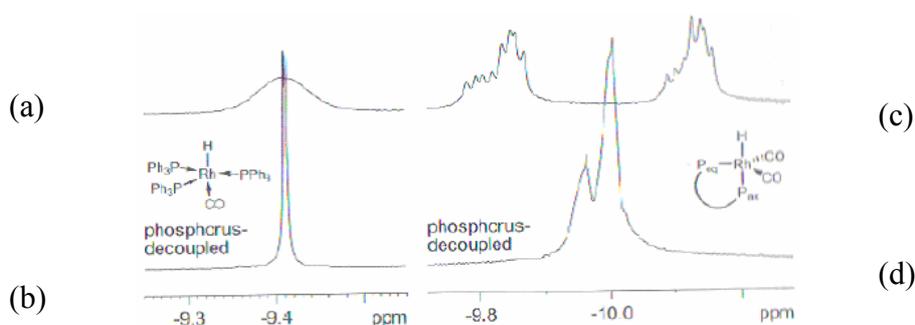


Figure III-7 : Spectre RMN ^1H et $^1\text{H}\{^{31\text{P}}\}$ des complexes $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$, (a) et (b) et $[\text{RhH}(\text{P-P})(\text{CO})_2]$, (c) et (d) (Extrait de la référence 207).

Dans le cas du premier complexe hydrure $[\text{RhH}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})]$, le découplage ^{31}P a pour effet d'affiner le signal de l'hydrure conduisant sur le spectre $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ à un doublet caractérisé par une constante de couplage très faible $^1J(^{103}\text{Rh}, ^1\text{H}) = 1\text{Hz}$. Dans ce complexe les trois phosphores sont équivalents.

Pour le second complexe hydrure $[\text{RhH}(\text{P-P})(\text{CO})_2]$, le découplage ^{31}P a pour effet de supprimer la multiplicité du signal. Le spectre ^1H non découplé ^{31}P met en évidence la présence de deux diastéréoisomères avec un rapport 1:3. Le grand couplage est dû au couplage entre l'hydrure et le phosphore en *trans* de l'hydrure (noté P_{ax}). Cette constante est de $^2J_{(^{31}\text{P}, ^1\text{H})} = 115\text{ Hz}$ pour le diastéréoisomère majoritaire et de 123 Hz pour le diastéréoisomère minoritaire. Dans cet exemple le couplage Rh-H n'est pas résolu.

En se basant sur ce type de conclusions empiriques, ayant trait au concept d'influence *trans*, il apparaît que dans un complexe organométallique plan carré ou octaédrique, la valeur de la constante $^2J_{\text{H-L}}$ dépend du ligand *trans* : un ligand fortement donneur en *trans* d'un phosphore va conduire à une constante de couplage $^1J_{\text{Rh-P}}$ d'autant plus faible. Il va en résulter que pour un phosphore en *trans* d'un ligand donneur L de type ^{31}P , ^1H ou ^{13}C , la constante de couplage $^1J(^{31}\text{P-M-L}_{\text{trans}})$ sera supérieure à la constante $^1J(^{31}\text{P-M-L}_{\text{cis}})$ pour le même phosphore en *cis* du même ligand.

Dans les deuxième et troisième séries des métaux de transition, les valeurs des constantes de couplage $^2J(\text{L}^1\text{-M-L}^2)$ dépendent fortement de la géométrie, l'interaction *trans* étant normalement beaucoup plus grande que celle des composés *cis* correspondants : $^2J(^{31}\text{P-M-L}_{\text{trans}}) > ^2J(^{31}\text{P-M-L}_{\text{cis}})$.

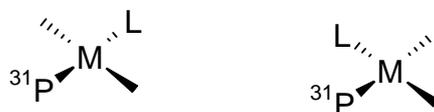


Figure III-8 : Géométries *trans* et *cis* d'un complexe.

Le complexe de Wilkinson donne ainsi deux valeurs différentes de constantes $^1J(^{31}\text{P}-^{103}\text{Rh})$ 189 Hz pour le P en *trans* du Cl faiblement donneur et 142 Hz pour le P en *trans* du P.

Dans le cas du complexe $[\text{Rh}(\text{Ph})(\text{PPh}_3)\{\text{BINAP}\}]$, il montre deux valeurs de constantes $^2J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$ qui sont liées directement à la structure du complexe : $^2J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})_{\text{trans}} = 324\text{ Hz}$ et $^2J(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})_{\text{cis}} = 30\text{ Hz}$.



Figure III-9 : Géométrie (a) du complexe de Wilkinson, (b) du complexe $[\text{RhPh}(\text{PPh}_3)\{\text{BINAP}\}]$.

I.2.2 Spectroscopie RMN ^{103}Rh

La spectroscopie RMN des métaux de transition^{232,233} apparaît comme un outil extrêmement puissant et riche d'informations dans les recherches actuelles en chimie de coordination, en chimie organométallique et en catalyse. Le déplacement chimique ainsi que la multiplicité des résonances des noyaux métalliques apportent de nombreuses informations très utiles en ce qui concerne la densité électronique et la coordination des ligands dans la sphère du métal. De plus, elle permet d'avoir une meilleure connaissance des intermédiaires du cycle catalytique et ainsi de décrire de façon plus détaillée le mécanisme du cycle catalytique, ce qui permet dans certains cas de prédire la réactivité du catalyseur.

La RMN des métaux de transition présente de nombreux avantages par rapport à la RMN ^1H . En effet, alors que le proton se trouve souvent en périphérie des composés organométalliques et de coordination, le centre métallique constitue le centre d'intérêt de la plupart des études. La gamme des déplacements chimiques en RMN des métaux de transition va très au-delà de celles de ^1H et ^{31}P plusieurs fois plus large que celles dans les échelles ^1H ou ^{13}C . La sensibilité du déplacement chimique des métaux de transition est très grande, même pour de faibles variations stériques et électroniques autour du métal, ce qui fait de cette RMN un outil très sensible pour l'observation de toute modification de la sphère de coordination.

(1) Composantes du déplacement chimique du ^{103}Rh

Parmi l'ensemble des métaux de transition, le rhodium-103, malgré son coût élevé, est l'un des métaux les plus utilisés en catalyse entre autres dans les réactions de carbonylation ou d'hydrogénation et représente de ce fait, l'un des noyaux qui suscite le plus d'intérêt comme le démontre le nombre de publications et de mises au point²³⁴ sur ce sujet. Malgré une faible sensibilité et une certaine difficulté à être détecté, le ^{103}Rh présente également des caractéristiques très intéressantes pour la RMN. Le noyau actif en RMN avec un spin de $\frac{1}{2}$ est abondant à 100%. La difficulté provient de son très faible (et négatif) rapport gyromagnétique qui est 31,8 fois plus petit que celui du ^1H . De plus, sa faible fréquence ($\Xi = 3,16$ MHz) nécessite une sonde spéciale. Nous verrons au paragraphe suivant comment les avancées techniques ont permis d'obtenir les déplacements chimiques du rhodium.

Le déplacement chimique du rhodium s'étend sur environ 1200 ppm, ce qui constitue une gamme plus faible que par exemple pour les noyaux ^{59}Co (18000 ppm), ^{195}Pt (13000 ppm) ou ^{57}Fe (12000 ppm). Les variations multiples dans l'arrangement des ligands autour du métal, vont induire de grands changements dans les déplacements chimiques. Ainsi, des changements dans le recouvrement d'orbitales et l'augmentation de la force de la liaison métal ligand et de la tension de cycle vont revêtir une influence importante. Les changements de température et de solvant influencent également le déplacement chimique.

Dans des conditions de catalyse homogène, en solution, la constante d'écran totale du noyau est la somme des termes dus aux contributions diamagnétique et paramagnétique : $\sigma = \sigma_d + \sigma_p$. La constante d'écran

²³² W. von Philipsborn, *Pure & Appl. Chem.*, **1986**, 58(4), 513-528.

²³³ W. von Philipsborn, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 95-105.

²³⁴ J. M. Ernsting, S. Gaemers, C. J. Elsevier, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, 42, 721-736.

diamagnétique est déterminée par les électrons de cœur et est presque identique pour tous les noyaux, à l'exception de ceux où l'orbitale externe est l'orbitale *s* pour laquelle l'effet d'écran est influencé seulement par la constante diamagnétique, tels que ^1H , ^7Li et ^{23}Na . Pour ces noyaux la gamme des déplacements chimiques est d'environ 10 ppm. Pour les métaux tels que le rhodium les gammes de déplacements chimiques sont proportionnelles à l'inverse du rayon de valence au cube. L'expression de la composante paramagnétique σ_p est donnée par l'équation :

$$-\sigma_p = (\mu_0/4\pi)(e^2/m^2)(\Delta E)^{-1}[\langle r^{-3} \rangle_{np} P_i + \langle r^{-3} \rangle_{nd} D_i]. \quad (\text{Équation 4})$$

Le terme $\langle r^{-3} \rangle_{np} P_i + \langle r^{-3} \rangle_{nd} D_i$ mesure la délocalisation des électrons dans les orbitales moléculaires. Le terme ΔE représente l'énergie d'éclatement du champ de ligands.

Ce terme couvre une gamme de 1000 à 15000 ppm. Lorsqu'il est petit, les changements au niveau du ligand ont un effet limité sur le déplacement et inversement. Le terme diamagnétique est en général constant pour les composés pour un métal de transition et de l'ordre de -1000 à -5000 ppm. Pour le rhodium, il a été évalué entre -4500 et -5000 ppm.

Puisque le déplacement chimique est pratiquement la constante σ changée de signe, $\delta \sim -\sigma$, et que la contribution diamagnétique peut être considérée comme constante, l'expression générale du déplacement chimique est :

$$\delta = \{ -\mathbf{A} + \mathbf{B}\langle r^{-3} \rangle (\Delta E)^{-1} \} \quad (\text{Équation 5})$$

Plus la composante paramagnétique est négative, plus la résonance a lieu à une fréquence élevée. Donc, lorsque r décroît, le noyau résonne à une fréquence plus élevée, ce qui conduit à un déplacement chimique plus élevé.

Dans le cas où la séparation HOMO-LUMO détermine l'effet d'écran, ce dernier va suivre les séries spectroscopiques, c'est-à-dire que l'effet d'écran augmente comme la force du champ de ligands, et une valeur plus faible de déplacement chimique est obtenue. Ce cas correspond à un ΔE plus grand (c'est le cas des composés plan carré ou octaédriques avec des ligands à champs forts). Dans ce cas ΔE suit la série spectrochimique :



Si c'est le terme $k^2 \langle r^{-3} \rangle$ qui prédomine, alors le caractère covalent de la liaison entre le métal et le ligand devient important, l'effet d'écran du noyau métallique augmente et à nouveau la valeur du déplacement chimique diminue. Ceci correspond au cas des complexes contenant des ligands à champs faibles tels que les halogénures et pour lesquels ΔE est petit. La valeur de ce terme $k^2 \langle r^{-3} \rangle$ est d'autant plus grande que les ligands sont non-polarisables (durs) tels que H_2O et F , et d'autant plus petite que les ligands sont polarisables (moux) comme PR_3 et CO :



Pour les ligands à champs faibles et durs, on observe donc des déplacements chimiques à hautes fréquences : 9992 ppm pour le sel $[\text{Rh}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$, alors que les ligands à champs forts et moux donnent des déplacements à faibles fréquences -2057 pour le complexe $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Rh}(\eta^4\text{-C}_4\text{H}_4)]$.

La contribution diamagnétique dans le déplacement chimique du rhodium est estimée à $-5000 \text{ ppm} \pm 1000 \text{ ppm}$. Plusieurs composés ont été pris comme composés de référence, dont le complexe $[\text{Rh}(\text{acac})_3]$ qui possède une constante T1 élevée. Actuellement, on utilise plutôt comme valeur de $\Xi = 3\,160\,000 \text{ Hz}$ pour le ^{103}Rh correspondant à une fréquence du tétraméthylsilane (SiMe_4) de $100\,000\,000 \text{ Hz}$.

(2) Gammes de déplacements chimiques et paramètres influençant le déplacement chimique du ^{103}Rh

La littérature rapporte différentes études menées sur des familles de complexes neutres ou anioniques. Le déplacement chimique du ^{103}Rh est largement déterminé par l'atome donneur, dans la première sphère de coordination du rhodium. Les halogénures à champs faibles et les donneurs d'oxygène conduisent à des valeurs élevées des déplacements chimiques.

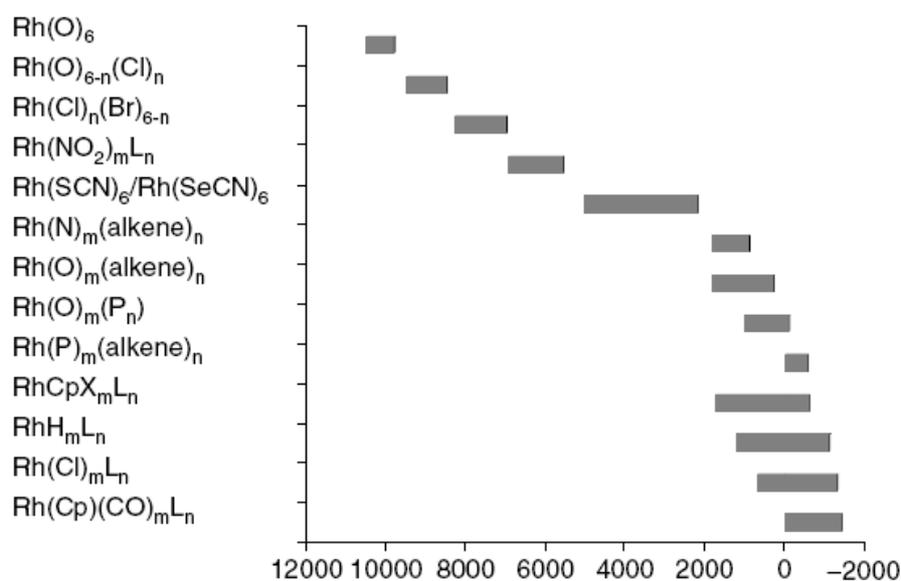


Figure III-10 : Gammes des déplacements chimiques de différents composés du rhodium en fonction de la géométrie et des ligands, dans la première sphère de coordination. Extrait de la référence 234.

La géométrie des composés des métaux de transition est déterminée, en première approximation, par leur nombre de coordination et le type ou la classe des ligands impliqués. Les degrés d'oxydation du rhodium les plus rencontrés sont +1 et +3. La plupart des composés $\text{Rh}(\text{III})$ de configuration $[\text{Kr}]4d^6$ se présentent sous la forme de composés octaédriques inertes où le métal est entouré de six ligands. Les composés $\text{Rh}(\text{I})$ plus réactifs de configuration $[\text{Kr}]4d^8$ peuvent se rencontrer dans des complexes plan carré tétracoordonnés, de bipyramides trigonales ou de pyramides à base carrée pentacoordonnées, puisque le nombre de ligands, la géométrie du complexe et la force du ligand déterminent la levée de dégénérescence des niveaux d'énergie orbitale du complexe. Les variations de géométrie vont entraîner des modifications relativement grandes du déplacement chimique du rhodium. Comme le montre la Figure III-11, avec comme référence $\Xi = 3,16$

MHz, les composés Rh(III) ont des déplacements compris entre +8 000 ppm et +3000 ppm, alors que les composés du Rh(I) ont des déplacements chimiques situés entre +3000 ppm et 0 ppm.

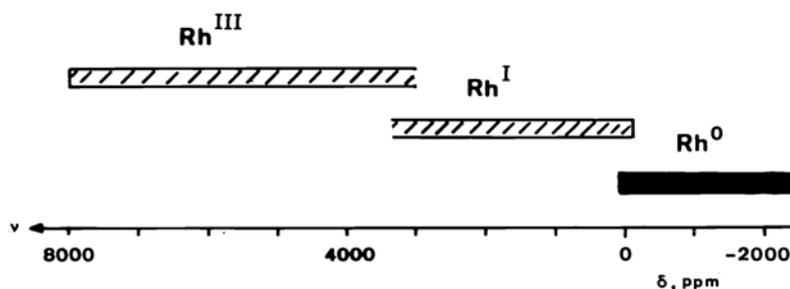


Figure III-11 : Gammes des déplacements chimiques de différents composés du rhodium en fonction des degrés d'oxydation du métal avec pour $\Xi(\text{Rh}) = 3,16$ MHz. Extrait de la référence 232.

Tout comme les changements d'état d'oxydation, les isoméries *fac* et *mer*, et dans une moindre mesure les isoméries *syn* et *anti*, peuvent être responsables de modifications importantes dans le déplacement chimique du rhodium.

Comme il est relativement difficile de déterminer précisément l'influence de l'ensemble des variations des complexes sur le déplacement chimique, de nombreuses équipes se sont attachées à déterminer avec exactitude le déplacement chimique d'une même série de complexes et à lui relier les changements chimiques et leurs effets. Ils ont ainsi démontré l'influence de la taille du cycle chélaté²³⁵ et de l'angle P-Rh-P²³⁶ sur le déplacement chimique du rhodium.

Les complexes neutres du type $[\text{RhX}(\text{diène})\{\text{phosphine}\}]$, où X est un ligand chloro ou méthyle, ont été étudiés^{237,238}. La variation systématique de la phosphine montre que l'effet d'écran paramagnétique et par là même, le déplacement chimique du ^{103}Rh peuvent être décrits par des paramètres incluant la basicité de la phosphine et l'angle de cône. En 2008, Pregosin²³⁹ et son équipe étudient ainsi une famille de complexes neutres de type $[\text{RhCl}(\text{diène})\{\text{phosphoramidite}\}]$.

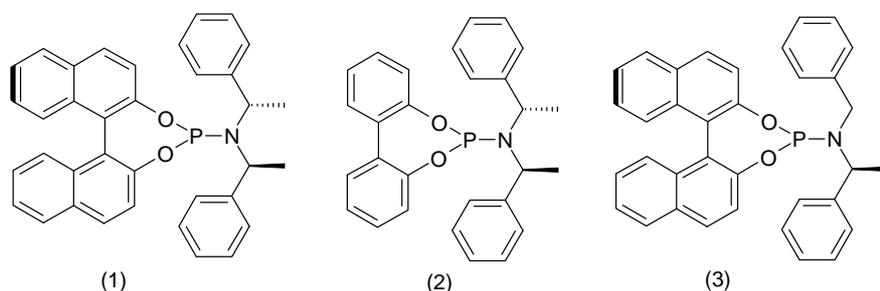


Figure III-12 : Structure de ligands phosphoramidites mis en œuvre dans la référence 239.

²³⁵ J. M. Ernstring, C. J. Elsevier, W. G. J. De Lange, K. Timmer, *Magn. Reson. Chem.*, **1991**, 29: 118.

²³⁶ R. Fornika, H. Goerls, B. Seemann, W. Leitner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1479.

²³⁷ C. J. Elsevier, B. Kowall, H. Kragten, *Inorg. Chem.*, **1995**, 34, 4836-4839.

²³⁸ F. R. Bregman, J. M. Ernstring, F. Muller, M. D. K. Boele, L. A. Van der Veen, C. J. Elsevier. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 592, 306-311.

²³⁹ S. Filipuzzi, E. Männel, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2008**, 27, 4580-4588.

Au cours de leur étude, ils montrent une influence du diène : on peut ainsi noter une différence d'environ 200 ppm entre le 1,5-cyclooctadiène (1,5-COD) et le 1,4-norbornadiène (NBD). De même, le passage du rhodium neutre au rhodium cationique conduit à un blindage du rhodium.

Tableau III-5 : Déplacements chimiques en RMN ^{103}Rh et ^{31}P et valeurs de la constante $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}, ^{31}\text{P})$.

Entrée	Complexes	$\delta^{103}\text{Rh}$ en ppm	$\delta^{31}\text{P}$ en ppm	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ en Hz
1	[RhCl(1,5-COD){1}]	-7882	133,9	247
2	[RhCl(1,5-COD){2}]	-7979	134,1	247
3	[RhCl(1,5-COD){3}]	-7963	136,5	247
4	[RhCl(1,5-COD){PPh ₃ }	-7960 (‡) -7914 (†)		
5	[RhCl(1,5-COD){PCyPh ₂ }	-7913 (‡)		
6	[RhCl(1,5-COD){PCy ₂ Ph}	-7885 (‡)		
7	[RhCl(1,5-COD)] ₂	-7242 (†) -7265 (‡)		
8	[RhCl(NBD)] ₂	-7041 (‡)		
9	[RhCl(NBD){1}]	-7720	136,9	281
10	[RhCl(NBD){2}]	-7732	137,7	280
11	[Rh(1,5-COD){1}] ₂ BF ₄	-8385	144,7	246
12	[Rh(1,5-COD){3}] ₂ BF ₄	-8475	145,1	240

Conditions d'analyse : (†) CD₂Cl₂, 700 MHz, le déplacement chimique du ^{103}Rh est pris par rapport à Rh(acac)₃ qui apparaît à 8369 ppm (26,447 Hz) avec comme fréquence 3,16000 MHz ; (‡) CDCl₃, extrait de la référence 240.

L'influence du contre-ion a également été étudiée par Pregosin *et al.*²⁴¹ en 2004 dans le cas des complexes cationiques du rhodium(I) du type [Rh(1,5-COD){Biphemp}][X], où le ligand Biphemp est le (6,6'-diméthylbiphényl-2,2'-diyl)bis(diphénylphosphine). Comme les contre-anions fluorés BF₄⁻, PF₆⁻ et CF₃SO₃⁻ n'ont pas d'influence, il en résulte que ce sont des anions non-coordinants. Les valeurs des déplacements chimiques du rhodium sont déterminées via des séquences HMQC ^{103}Rh - ^1H dans le dichlorométhane deutéré. Le composé de référence n'est pas précisé mais il diffère du complexe [Rh(acac)₃]

²⁴⁰ R. Bonnaire, D. Davoust, N. Platzter, *Org. Magn. Reson.*, **1984**, 22, 80-85.

²⁴¹ P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, T. Schmid, G. Consiglio, *Magn. Reson. Chem.*, **2004**, 42, 795-800.

Tableau III-6 : Valeurs des déplacements chimiques du ^{103}Rh et du ^{31}P (Extrait de la référence 241).

Entrée	Contre-anion	$\delta(^{103}\text{Rh})$ en ppm	$\delta(^{31}\text{P})$ en ppm	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ en Hz
1	$[\text{BF}_4]^-$	-109,0	26,3	145
2	$[\text{PF}_6]^-$	-109,9	26,4	145
3	$[\text{CFSO}_3]^-$	-109,4	26,3	145

Conditions d'analyse : CD_2Cl_2 à température ambiante.

Le déplacement chimique du rhodium peut également être influencé par la concentration du complexe en solution du fait essentiellement des interactions possibles entre le centre métallique et le contre-ion. De même, le solvant et la température influencent le déplacement chimique.

(3) Constantes de couplage et multiplicité en rhodium

La multiplicité du signal dans la dimension rhodium dans les expériences de corrélation 2D présente le grand avantage de donner des informations directes sur le nombre de noyaux dans la première sphère de coordination, permettant d'avancer des preuves non équivoques de la composition du complexe.

Dans le cas des composés $[\text{Rh}(\text{acac})\{\text{PR}_3\}_2]$ où la constante $^n\text{J}(^{31}\text{P}, ^1\text{H})$ est très faible la constante $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ varie énormément en fonction des autres substituants et de la géométrie du complexe. Elle décroît en général lorsque le nombre de valence du métal augmente formellement, le nombre de coordination et l'encombrement du ligand. Les valeurs de $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ peuvent aller environ de 20 Hz à 375 Hz.

Par le passé de nombreuses constantes de couplages $^n\text{J}(\text{M}, \text{X})$ avec $\text{X} = \text{H}, \text{F}$ et P ont été déterminées, en particulier les constantes $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ et $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$ qui apportent de nombreuses informations sur la structure. L'amplitude de ces couplages apporte de nombreuses informations sur le caractère *s* de la liaison et donc donne une mesure du caractère du ligand *trans* à celui-ci. Les constantes de couplage peuvent être directement obtenues à partir des spectres HMQC $^{103}\text{Rh}-^1\text{H}$ des composés $\text{Rh}\{\text{phosphine}\}$. Le complexe monohydrure $[\text{Rh}(\mu\text{-H})\{\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)_3\}\{\text{Au}(\text{PPh}_3)\}]^+$ analysé par HMQC $^{103}\text{Rh}-^1\text{H}$ conduit à la multiplicité du signal du rhodium en un quartet de doublet de doublet²⁴². Les constantes de couplage $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{13}\text{C})$ sont utilisées pour élucider la structure des clusters Rh-carbonyle. Avec une valeur de 70 Hz, les carbonyles terminaux peuvent être facilement distingués des carbonyles pontés dont les constantes de couplage sont 2,5 fois plus faibles.

²⁴² C. Bianchini, C. J. Elsevier, J. M. Emsting, M. Peruzzini, F. Zanobini, *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 84-92.

I.3. Etudes théoriques et spectroscopie utilisées comme outils de compréhension du mécanisme d'hydrogénation

Depuis les années 1950, de nombreux complexes de métaux de transition (dont le rhodium, l'iridium et le ruthénium) ont été mis en œuvre dans différents champs de la catalyse. En fonction des applications, ils sont mis en œuvre soit sous forme préformée, c'est-à-dire que le ligand est préalablement complexé sur un précurseur métallique, il en résulte alors un complexe métallique, soit le ligand est ajouté au précurseur en début de réaction et le complexe est formé *in situ*. Un certain nombre d'études en caractérisation ont été menées sur les complexes préformés et sur la nature des espèces formées *in situ*, au cours de la réaction. Différentes techniques analytiques permettent de caractériser la nature et la structure de ces complexes : les techniques spectroscopiques comme l'infrarouge et la résonance magnétique nucléaire mais aussi la spectrométrie de masse et la diffraction aux rayons X. Si l'infrarouge est la méthode de choix pour le suivi de la réaction d'hydroformylation, car elle permet facilement de voir la disparition de la double liaison au profit de l'apparition de la fonction carbonyle, la réaction d'hydrogénation des composés insaturés azotés de type imine, énamine ou énamide est suivie de préférence par RMN.

L'hydrogénation des précurseurs cationiques du rhodium est le présupposé classique de l'étude du mécanisme d'hydrogénation. Des études de l'hydrogénation des complexes comportant des monophosphines puis des diphosphines ont très tôt été menées.²⁴³ Les produits d'hydrogénation initiaux observés dépendent très fortement de la nature de la phosphine. Ainsi, Schrock et Osborn²⁴⁴ et plus tard Halpern²⁴⁵ ont montré que les espèces classiquement rencontrées lors de l'hydrogénation des complexes renfermant des monophosphines, $[\text{Rh}(\text{I})(\text{NBD})\{\text{PR}_3\}_2]^+$, dans les solvants coordinants, tel que le méthanol, sont les complexes dissolvatés dihydrures $[\text{Rh}^{(\text{III})}\text{H}_2\{\text{PR}_3\}_2(\text{MeOH})_2]^+$. Cette espèce est obtenue via la décooordination d'une des deux monophosphines comme le montre la figure ci-dessous.

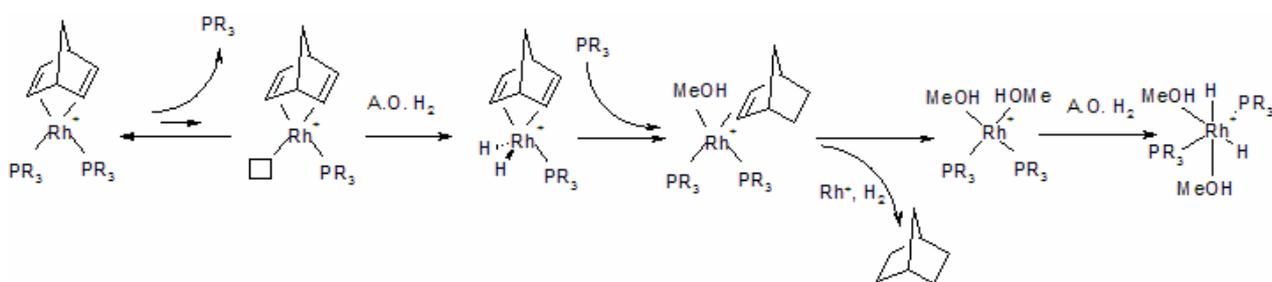


Figure III-13 : Hydrogénation des complexes cationiques du rhodium $[\text{Rh}(\text{NBD})\{\text{PR}_3\}_2]^+$.

Pour les complexes cationiques du rhodium renfermant des diphosphines, Halpern montre que le complexe $[\text{Rh}^{(\text{I})}(1,5\text{-COD})\{(\text{Ph}_2\text{P}-(\text{CH}_2)_2\text{-P}(\text{Ph}_2))\}]^+$ réagit avec deux moles d'hydrogène dans le méthanol en solution

²⁴³ J. M. Brown, P. A. Chaloner, A. G. Kent, B. A. Murrer, P. N. Nicholson, D. Parker, P. J. Sidebottom, *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 216, 263-276.

²⁴⁴ R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2134-2143.

²⁴⁵ J. Halpern, D. P. Riley, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8055-8057.

pour donner un complexe dissolvaté ne permettant pas la coordination de l'hydrogène. Cette observation est par la suite étendue à d'autres complexes diphosphines possédant des squelettes carbonés plus longs que ceux des premières diphosphines chélatantes mises en oeuvre. Pour ces complexes à chaîne chélatante plus longue, l'espèce dihydruure solvatée peut être observée grâce à la coordination *trans* de la phosphine²⁴³.

Valeurs clefs en spectrométrie RMN des complexes cationiques du rhodium

La détermination de la nature des différentes espèces par RMN va se baser sur les déplacements chimiques ³¹P et les constantes de couplage, ¹J¹⁰³Rh-³¹P. En effet, la littérature²⁴⁶ donne des valeurs caractéristiques pour ces différents noyaux (Tableau III-7). Bien que les déplacements chimiques en ³¹P varient avec la nature de phosphine, les différentes études ont ainsi montré que pour les complexes cationiques, des grandes tendances peuvent être dégagées en ce qui concerne les constantes de couplages ¹J(¹⁰³Rh-³¹P) : [Rh^(I)(1,5-COD){P-P}]⁺ = 145 Hz, [Rh^(I)(NBD){P-P}]⁺ = 155 Hz pour les complexes diphosphines symétriques ou renfermant deux monophosphines identiques. De même, les complexes dissolvatés (solvants coordinants tels que le MeOH, THF, benzène) ont des constantes ¹J(¹⁰³Rh-³¹P) de l'ordre de 200 Hz. Dans le cas des complexes dihydruures et dissolvatés pour les monophosphines, la constante est diminuée et d'environ 120 Hz.

Tableau III-7 : Données spectroscopiques bibliographiques.

Grandeurs	Gamme de valeurs
δ_H	De 0 à -30 ppm
δ_P	De 200 à -150 ppm
δ_{Rh}	-7000 à -10000 ppm
J_{Rh-H}	20 à 40 Hz pour les hydruures
J_{Rh-P}	De 75 Hz à 200 Hz
J_{P-H}	10 à 40 Hz

En se basant sur ces données bibliographiques nous allons nous intéresser à la caractérisation par spectrométrie ³¹P mais surtout ¹⁰³Rh des complexes du rhodium mis en œuvre dans les réactions d'hydrogénation au cours du Chapitre II puis à la caractérisation des espèces formées au cours de la réaction sous pression.

²⁴⁶ B. Heaton, 2005, *Mechanisms in Homogeneous Catalysis: A Spectroscopic Approach*, Wiley-VCH, Weinheim.

II. Etude spectroscopique et théoriques des précurseurs du rhodium²⁴⁷

Nous nous proposons d'approfondir la caractérisation d'un certain nombre de complexes préformés du rhodium, en utilisant les possibilités offertes par la résonance magnétique nucléaire. Bien que la littérature fournisse un certain nombre de renseignements, la caractérisation fine de ces complexes n'est pas facilement accessible, voire inexistante.

Nous avons concentré notre étude sur des complexes cationiques du rhodium, comprenant un ligand diphosphine et un diène qui admettent pour formule générale $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$, classiquement décrits en catalyse homogène et représentatifs des familles de complexes.

Nous avons fait varier le ligand diphosphine en choisissant des ligands achiraux et chiraux de symétrie C_2 dont la chiralité est, soit portée par la chaîne alkyle, soit relève d'une chiralité axiale ou centrale (Tableau III-8).

Tableau III-8 : Présentation des ligands mis en œuvre.

Entrée	Nom	Abréviation	Nature de la chiralité
1	Bis(diphénylphosphino)butane	dppb	Achiral
2	Bis(diphénylphosphino)éthane	dppe	Achiral
3	(<i>R,R</i>)-2,3- <i>O</i> -isopropylidène-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphénylphosphino)butane	(<i>R,R</i>)-DIOP	Chiralité sur la chaîne alkyle
4	(<i>R</i>)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl	(<i>R</i>)-BINAP	Chiralité axiale
5	(<i>R</i>)-(+)-2,2'-Bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl	(<i>R</i>)-ToIBINAP	Chiralité axiale
6	bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-diméthylphospholano)-benzène	(<i>S,S</i>)-MeDUPHOS	Chiralité centrale
7	bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-diméthylphospholano)-éthane	(<i>S,S</i>)-MeBPE	Chiralité centrale

II.1. Etude préalable du complexe précurseur dimère du rhodium.

Les catalyseurs cationiques qui sont étudiés au cours de ce chapitre sont tous obtenus par réaction de ligands phosphorés sur un complexe précurseur dimère du rhodium. Celui-ci est obtenu à partir du trichlorure de

²⁴⁷ A. Fabrello, C. Dinoi, L. Perrin, P. Kalck, L. Maron, M. Urrutigoity, O. Dechy-Cabaret, article soumis dans *Magnetic Resonance in Chemistry*, manuscrit fourni en annexe.

rhodium trihydraté, selon un protocole largement décrit dans la littérature²⁴⁸ et amélioré plus récemment par Giordano et Crabtree.

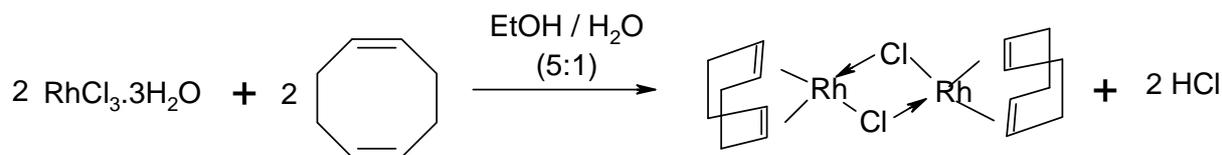


Figure III-14 : Synthèse du dimère du rhodium à partir du sel $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

La synthèse de ce dimère consiste en la complexation du 1,5-cyclooctadiène (1,5-COD) et de la réduction du rhodium(III) en rhodium(I) (Figure III-14). Le dimère du rhodium a été analysé en spectrométrie de masse en mode FAB positif car il ne s'ionise pas en mode électrospray. En FAB positif une ionisation spontanée du complexe dimère neutre conduit à une détection des pics de masse de 492 qui correspond à M^+ ($\text{Rh}_2\text{Cl}_2\text{C}_{16}\text{H}_{24}$) et 457 qui correspond à $[\text{M}\text{Cl}]^+$ ($\text{Rh}_2\text{ClC}_{16}\text{H}_{24}$), ainsi qu'un pic de masse à 415.

Avant complexation, le 1,5-cyclooctadiène est un ligand caractérisé par RMN ^1H sous la forme de deux signaux bien distincts : un singulet large à 5,60 ppm correspondant à quatre protons éthyléniques et un singulet à 2,39 ppm correspondant aux huit protons des quatre groupements CH_2 équivalents.

Une fois complexé, ce diène est dans une conformation bloquée. Ceci a pour effet de rendre non équivalents les deux protons géminés des groupements CH_2 qui conduisent à l'apparition de systèmes ABX. Cette disposition est confirmée par la structure aux rayons X qui montre que les deux doubles liaisons du diène sont parallèles et que le rhodium d^8 admet une géométrie plan-carré comprenant les deux atomes de chlore et les centroïdes des doubles liaisons.

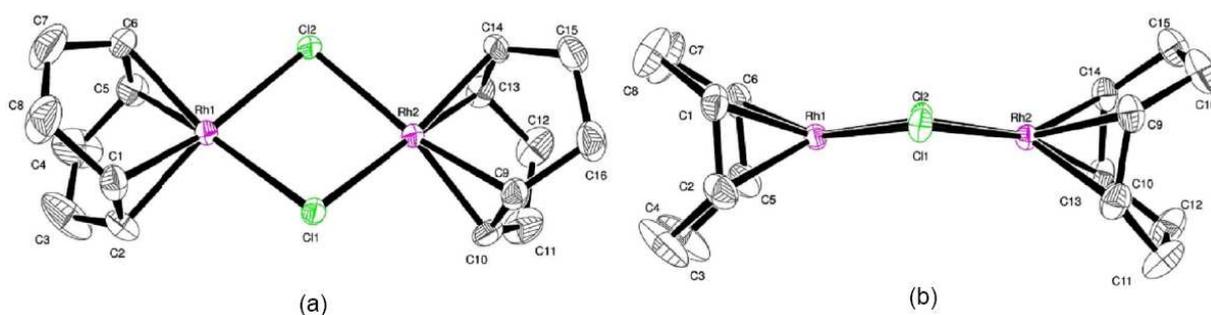


Figure III-15 : Diagramme ORTEP du complexe neutre dimère du rhodium $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$ avec des ellipsoïdes de 50% (a) vue générale (b) vue de côté. Liaisons (\AA) et angles ($^\circ$) sélectionnés : Rh(1)-C(1) : 2,098(2), Rh(1)-C(2) : 2,104(2), Rh(1)-C(5) : 2,097(2), Rh(1)-C(6) : 2,201(2), C(1)-C(2) : 1,390(3), C(5)-C(6) : 1,391(3), Rh(2)-C(9) : 2,1000(19), Rh(2)-C(10) : 2,098(2), Rh(2)-C(13) : 2,0982(19), Rh(2)-C(14) : 2,0937(18), C(1)-C(2) : 1,399(3), C(5)-C(6) : 1,399(3), Rh(1)-Cl(1) : 2,412(7), Rh(1)-Cl(2) : 2,403, Rh(2)-Cl(1) : 2,424(7), Rh(2)-Cl(2) : 2,402(8).

²⁴⁸ [a] 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 ; [b] J. Chatt, L. M. Venanzi, *Nature (London)* 1956, 177, 852; [c] J. Chatt, L. M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4735; [d] G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, 1979, 19, 218; [e] G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, 1990, 28, 88.

Les deux protons géminés (Figure III-16) apparaissent sous la forme d'un multiplet à 2,51 ppm (m, 8H ; - CH^{M}) et d'un doublet de doublet avec un fort effet de toit à 1,76 ppm (m, 8H ; - CH^{A}). Les deux signaux n'ont pas la même allure et on peut supposer que l'un des deux protons du groupement CH_2 (celui à 2,51 ppm) couple avec le rhodium avec une constante $^3\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$ et pas l'autre. Cette différence pourrait être expliquée par la courbe de Karplus.

En outre, la complexation du 1,5-cyclooctadiène sur le rhodium a pour effet de blinder les protons éthyléniques, en faisant passer le signal de 5,60 ppm à 4,23 ppm.

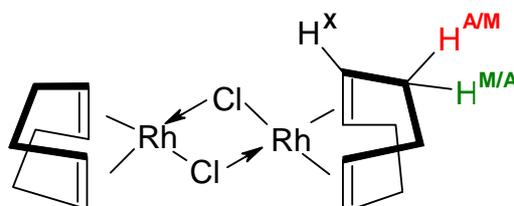


Figure III-16 : Complexe dimère du rhodium, $[\text{RhCl}(1,5\text{-COD})]_2$.

L'étude des spectres du carbone (^{13}C , $^{13}\text{C}_{\text{mod}}$ et HMQC $^{13}\text{C}-^1\text{H}$) confirme l'hypothèse de l'apparition d'un système AMX lors de la complexation et permet de conclure sur l'attribution proton et carbone. En effet, le carbone du CH_2 à 30,89 ppm corrèle à la fois avec le massif à 2,51 ppm et avec le doublet de doublet à 1,76 ppm. Le carbone éthylénique apparaît sous la forme d'un doublet à 78,69 ppm : ce doublet pourrait correspondre au couplage avec le rhodium avec une constante de couplage $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{13}\text{C}) = 14 \text{ Hz}$.

II.2. Etude d'une famille de complexes cationiques du rhodium en RMN multinoyaux

Les différents complexes dont nous avons réalisé la synthèse au laboratoire sont caractérisés par *électrospray* positif ce qui donne accès à la masse de la partie cationique. Pour chacun des complexes, la masse m/z calculée est bien retrouvée (Tableau III-9). L'analyse en électrospray négatif conduit à 145,3, ce qui correspond bien à la simulation en masse pour le contre-ion $[\text{PF}_6]^-$.

Tableau III-9 : Liste des complexes étudiés et masses détectées par ESI positif.

Formule brute du cation	$[m/z]^+$	m/z détectée
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppb}]^+$	637,2	637,5 (529,2)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppe}]^+$	609,2	609,5
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}]^+$	709,2	709,3(601,2)

$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}]^+$	833,7	833,7 (849,7, 865,7)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-TolBINAP}\}]^+$	889,8	889,8 (905,7)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}]^+$	517,5	517,5 (533,3 et 549,3)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeBPE}\}]^+$	469,2	463,9 (485,5)

Certains échantillons présentent un ou deux pics minoritaires qui peuvent correspondre aux complexes dont la phosphine est oxydée une fois ($m/z = M + 16$) et oxydée deux fois ($m/z = M + 32$). Dans le cas des complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-TolBINAP}\}][\text{PF}_6]$ on observe respectivement les masses 849,7 et 905,7 pour un des deux phosphores oxydés, et dans le cas de la (R) -BINAP on détecte également m/z 865,7 (2 P=O). Il en va de même avec le ligand (R,R) -MeDUPHOS ($m/z = 533,3$ (P=O) et 549,3 (2 P=O)). Le spectre de masse du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeBPE}\}][\text{PF}_6]$ présente un pic minoritaire de masse à 485,5 qui peut correspondre à une oxydation de l'un des deux phosphores en P=O.

II.2.1 Etude en RMN ^1H , ^{31}C et ^{31}P de la sphère de coordination

(1) Etude du contre-ion $[\text{PF}_6]^-$

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur le contre-anion $[\text{PF}_6]^-$ afin de voir si les déplacements chimiques du phosphore et des fluors sont affectés par les modifications de la sphère de coordination. Le phosphore apparaît sous la forme d'un sextuplet, le fluor sous la forme d'un doublet.

Tableau III-10 : Déplacements chimiques phosphore et fluor du contre- ion.

Entrée	Complexe	δ_{P} (ppm)	δ_{F} (ppm)	$^1\text{J}_{\text{P-F}}$ (Hz)
1	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppb}][\text{PF}_6]$	-144,2	ND	710
2	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppe}][\text{PF}_6]$	-144,3	ND	713
3	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	-144,9	-72,8	713
4	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}][\text{PF}_6]$	-144,1	ND	709
5	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-TolBINAP}\}][\text{PF}_6]$	-144,1	-73,5	713
6	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	-144,3	-73,6	715
7	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeBPE}\}][\text{PF}_6]$	-144,4	-73,5	713

Conditions Opératoires : CDCl_3 à 25°C, 300 MHz ; ND : non déterminés.

Les variations de l'ordre de 6 Hz observées sur la constante de couplage ^{31}P - ^{19}F correspondent, pour ce type de noyaux à l'erreur d'exploitation des données par le logiciel qui n'est pas significative. De même, l'écart de moins de 1 ppm sur les valeurs du déplacement chimique correspond à l'erreur expérimentale lorsqu'on détermine le sommet des pics des signaux. On peut donc conclure que dans nos conditions d'analyse la modification du ligand n'a pas d'influence sur les déplacements chimiques propres du contre-anion non coordinant. On trouve que le phosphore du $[\text{PF}_6]^-$ a pour déplacement chimique 144,2 ppm et le fluor -73,0 ppm. La constante de couplage est de 712 Hz.

(2) Etude 1,5-cyclooctadiène

(a) Etude des déplacements chimiques des protons sur le 1,5-cyclooctadiène

Lorsque le 1,5-cyclooctadiène est non coordonné, le spectre ^1H présente deux signaux : un singulet à 5,06 ppm pour les quatre protons éthyléniques et un singulet à 2,39 ppm pour les huit protons des groupes CH_2 . Comme le montre le tableau ci-dessous, on observe plusieurs effets aussi bien sur les protons éthyléniques que sur les protons méthyliques.

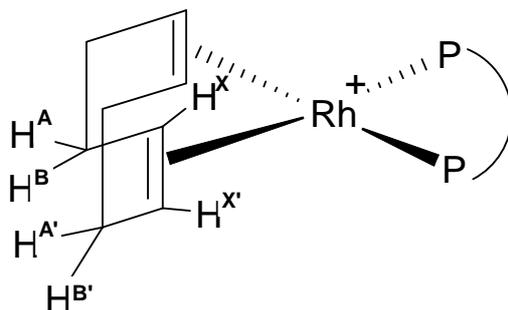


Figure III-17 : Structure générale des complexes cationiques $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}]^+$.

Tableau III-11 : Attribution des déplacements des protons du 1,5-cyclooctadiène dans les différents complexes.

Entrée	ligand	δ_{H} (en ppm) <u>HC=CH</u>	δ_{H} (en ppm) <u>CH</u> ₂
1	1,5-cyclooctadiène	5,62, 4H	2,40 12H
2	$[\text{RhCl}(1,5\text{-COD})]_2$	4,22, 8H	2,50, 2H 1,75, 2H
3	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{dppb}\}][\text{PF}_6]$	4,51, 4H	2,38 et 2,21

4	[Rh(1,5-COD){dppe}][PF ₆]	4,96, 4H	
5	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	4,61, 2H	2,54, 2H, $\underline{\text{CH}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,34, 2H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
		4,39, 2H	2,34, 2H, $\text{C}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,10, 2H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
6	[Rh(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF ₆]	4,79, 2H	2,64, 2H, $\underline{\text{CH}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,40, 2H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
		4,63, 2H	2,35, 2H, $\text{C}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,10, 2H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
7	[Rh(1,5-COD){(R)-ToIBINAP}][PF ₆]	<4,77, 1H	2,65, 1H, $\underline{\text{CH}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,41, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
		>4,77, 1H	2,64, 1H, $\text{C}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$ 2,40, 1H, $\text{CH}^{\text{A}}\underline{\text{H}}^{\text{B}}$
		<4,59, 1H	2,31, 1H, $\underline{\text{CH}}^{\text{C}}\text{H}^{\text{D}}$ 2,11, 1H, $\text{CH}^{\text{C}}\underline{\text{H}}^{\text{D}}$
		>4,59, 1H	2,28, 1H, $\underline{\text{CH}}^{\text{C}}\text{H}^{\text{D}}$ 2,10, 1H, $\text{CH}^{\text{C}}\underline{\text{H}}^{\text{D}}$
8	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeDUPHOS}][PF ₆]	5,63, 2H	2,45, 4H, $\underline{\text{CH}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$
		5,08, 2H	2,5, 4H
9	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeBPE}][PF ₆]	5,35, 2H	2,0 - 2,7, 4H
		4,95, 2H	2,0 - 2,7, 4H

Conditions Opératoires : solvant d'analyse : CDCl₃, T = 25°C, 300 MHz.

Plusieurs grandes tendances peuvent être soulignées. La première concerne l'effet de la complexation du COD au centre métallique sur la valeur du déplacement chimique des protons éthyléniques. Pour le complexe dimère les protons éthyléniques sont fortement déblindés puisqu'on passe de 5,62 ppm pour le COD non coordonné à 4,22 ppm pour le ligand complexé. Pour les complexes diarylphosphines ce déblindage est un peu moins élevé mais reste significatif. Enfin pour les phospholanes, la variation de déplacement chimique est beaucoup moins forte, environ 0,3 ppm en moyenne. Le second point important à noter est que l'introduction de la chiralité dans le ligand rend les quatre protons éthyléniques non équivalents. Dans le cas des ligands achiraux (Entrées 3 et 4, Tableau III-12) on observe un singulet large, alors que dans celui des ligands chiraux on observe deux multiplets séparés de 0,2 à 0,6 ppm. L'analyse des différentes corrélations observables en COSY permettent de conclure que d'une part les deux carbones d'une

même double liaison sont non équivalents et d'autre part que ce sont bien les protons géminés qui sont deux à deux non équivalents. On observe en plus de l'encombrement de la diphosphine (Entrée 6 et 7) la non équivalence des protons.

Comme nous l'avons vu pour le dimère $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$, les protons géminés du CH_2 forment un système ABX dans les complexes $[\text{Rh}(\text{1,5-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$. L'introduction de la chiralité rend les CH_2 non équivalents ce qui conduit alors à deux systèmes ABX et $\text{A}'\text{B}'\text{X}'$. Dans le cas du ligand chiral (*R*)-TolBINAP on observe quatre systèmes ABX (Entrée 7).

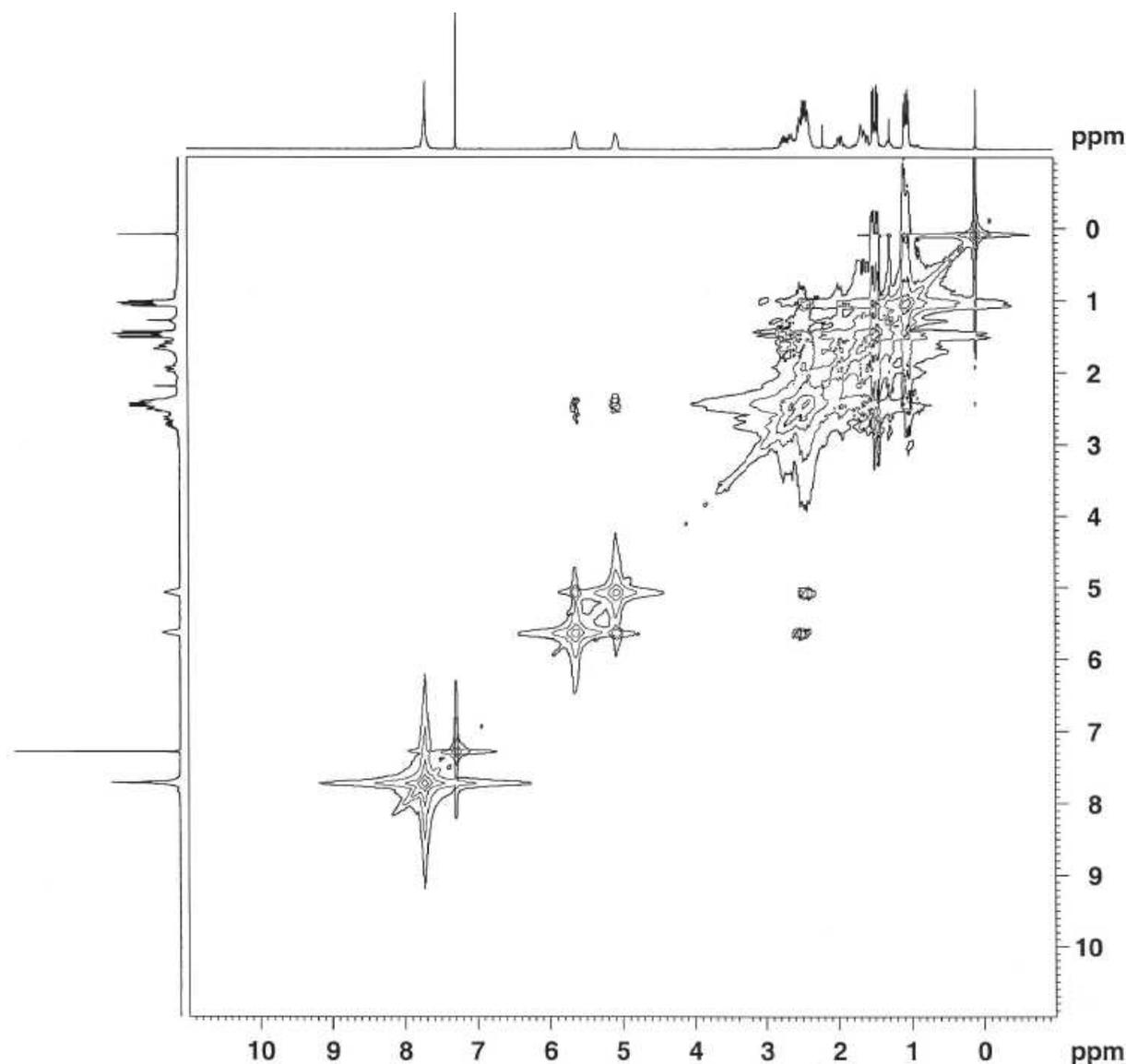


Figure III-18 : Spectre COSY ^1H - ^1H du complexe $[\text{Rh}(\text{1,5-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$.

La Figure III-18 qui est un agrandissement de la zone des corrélations des protons méthyléniques et éthyléniques du complexe $[\text{Rh}(\text{1,5-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ montre qu'il y a bien deux systèmes ABX et $\text{A}'\text{B}'\text{X}'$ non équivalents. Chacun des protons éthyléniques de la même double liaison (H^X et $\text{H}^{X'}$) couple avec un seul des deux protons du groupement CH_2 .

(b) Etude des déplacements chimiques des carbones du 1,5-cyclooctadiène

Une donnée spectroscopique importante provient en RMN ^{13}C des déplacements des carbones éthyléniques. Le ligand 1,5-cyclooctadiène est caractérisé par un groupement méthylène à 28,05 ppm et un carbone éthylénique à 128,7 ppm (Entrée 1, Tableau III-12). La coordination au rhodium dans le dimère conduit à un faible déplacement chimique vers les champs faibles (30,89 ppm) du signal CH_2 mais à un fort déplacement vers les champs forts du signal CH (78,67 ppm) (Entrée 2, Tableau III-12).

Tableau III-12 : Attribution des déplacements des protons du 1,5-cyclooctadiène dans les différents complexes.

Entrée	Complexes	δ_{C} (en ppm)		δ_{C} (en ppm) $\underline{\text{CH}}=$	
		H_2		$(^1J_{\text{Rh-C}}$ en Hz)	
1	(1,5)-cyclooctadiène	28,05		128,67	
2	$[\text{RhCl}(1,5\text{-COD})]_2$	30,89		78,67 (14Hz)	
3	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{dppb}\}][\text{PF}_6]$	30,33		100,58 (7,2 Hz)	
4	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{dppe}\}][\text{PF}_6]$	30,09		101,38 (6,9 Hz)	
5	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	31,37	29,38	102,37 (7,6Hz)	100,12 (7,4Hz)
6	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}][\text{PF}_6]$	32,06	28,49	102,97 (8,0Hz)	97,79 (7,0 Hz)
7	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-TolBINAP}\}][\text{PF}_6]$	32,15	28,45	102,44	97,27
8	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	32,22	28,34	106,54 (7,3 Hz)	93,27 (6,0 Hz)
9	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeBPE}\}][\text{PF}_6]$	31,41	29,08	101,56 (7,4 Hz)	93,03 (6,6 Hz)

Conditions Opératoires : solvant d'analyse : CDCl_3 , $T = 25^\circ\text{C}$, 300 MHz.

Dans le cas des complexes phosphorés, les quatre carbones sont toujours en *trans* d'une phosphine de basicité équivalente, de sorte que l'on s'attend à avoir des déplacements identiques. L'introduction de ligands diphosphines dans la sphère de coordination du rhodium n'a quasiment aucune influence sur les

carbones méthyléniques et ils apparaissent en moyenne à 30 ppm. Les déplacements chimiques des carbones éthyléniques sont considérablement affectés par cette modification et apparaissent à environ 100 ppm ce qui est en accord avec une densité électronique plus faible. On observe à nouveau que les ligands chiraux entraînent une variation d'environnement magnétique qui a pour conséquence de rendre les carbones deux à deux non équivalents (C1 et C4 équivalents d'une part et C2 et C3 d'autre part). Dans le cas du ligand DIOP la différence entre les deux protons éthyléniques est d'environ 3 ppm alors que pour les ligands atropoisomères, BINAP et TolBINAP la différence est de 5 ppm. Dans le cas des ligands phospholanes (Entrées 7 et 8, Tableau III-12) cette différence est beaucoup plus importante et atteint environ 13 ppm. Les spectres $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\{^{31}\text{P}\}$ montrent un doublet pour les carbones éthyléniques avec une constante de couplage en moyenne de 7 Hz.

(3) Etude du ligand phosphoré libre et complexé

Le troisième point que nous allons étudier est l'effet de la complexation sur le ligand diphosphine lui-même. Les spectres ^{31}P et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ mettent en évidence l'effet de la complexation des deux phosphores sur le rhodium. Le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du ligand libre montre un singulet lorsque le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ du ligand complexé fait apparaître un doublet qui correspond au couplage rhodium – phosphore, avec une constante de couplage moyenne de 145 Hz.

Le découplage large bande du proton lorsqu'on passe de l'expérience en ^{31}P à l'expérience $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ montre que le couplage entre le phosphore du ligand a lieu avec des protons en $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ mais aussi $^4\text{J}_{\text{H-H}}$. Les spectres HMQC $^{31}\text{P} - ^1\text{H}$ donnent des informations complémentaires sur les couplages entre les phosphores et les protons du ligand.

Tableau III-13 : Influence de la complexation sur le ligand diphosphine.

Entrée	ligand	δ_{P} (en ppm) ligand libre	δ_{P} (en ppm) ligand complexé	$\Delta\delta_{\text{P}}$ (en ppm)	$^1\text{J}_{\text{Rh-P}}$ (en Hz)
1	dppb	-16,13	24,19	40,32	144
2	dppe	-12,51	56,19	68,7	149
3	(<i>R,R</i>)-DIOP	-23,32	12,74	36,06	145
4	(<i>R</i>)-BINAP	-15,52	25,41	40,93	146
5	(<i>R</i>)-TolBINAP	-16,90	24,01	40,91	146
6	(<i>S,S</i>)-MeDUPHOS	1,35	75,99	74,64	149

7	(R,R)-MeBPE	4,14	76,26	72,12	144
---	-------------	------	-------	-------	-----

Conditions Opératoires : CDCl₃ à 25°C, 300 MHz, complexe de structure générale : [Rh(1,5-COD){P-P}][PF₆].

Plusieurs observations peuvent être faites. Tout d'abord, on constate que les ligands phosphines libres biaryle sont caractérisés par un déplacement chimique du ³¹P négatif entre -12,51 pour la dppe et -23,32 pour la DIOP quand dans le même temps on a un déplacement chimique positif pour les phospholanes. Dans le cas des ligands phospholanes libres, les spectres ³¹P{¹H} de la (S,S)-MeDUPHOS montrent un pic majoritaire à 1,377 ppm et un pic minoritaire à 67,354 ppm. De même dans le cas de la (R,R)-MeBPE on observe des pics à 67,56, 67,97 et 68,28 ppm. La littérature décrit la formation ou la synthèse des phosphines correspondantes monoxydées ou dioxydées. Dans le cas de la MeDUPHOS, la synthèse de la phosphine monoxydée, la Bozphos²⁴⁹, conduit dans C₆D₆ à un doublet à 8,99 ppm et à un doublet à 62,05 ppm. Dans le cas de la MeBPE une impureté décrite comme la phosphine oxydée²⁵⁰ est caractérisée par un signal à +50,2 ppm dans CDCl₃. On retrouve des valeurs de déplacements chimiques semblables pour un analogue, le PhBPE²⁵¹, avec un déplacement chimique de 16,01 ppm pour le phospholane dans CDCl₃ et 62,56 ppm pour le dioxyde correspondant (P=O) dans les mêmes conditions d'analyses. Le second point concerne la complexation de la diphosphine sur le centre métallique. Elle a pour effet de déplacer considérablement les valeurs vers les hautes fréquences. Le troisième point concerne la variation en elle-même. Elle est de 40 ppm pour les ligands dont les phosphores sont séparés par une chaîne alkyle à quatre carbones et de 70 ppm pour les ligands dont les phosphores sont séparés par une chaîne à deux carbones.

Nous nous sommes intéressés à l'influence du solvant et de la température sur le déplacement chimique ³¹P de la phosphine libre puis coordonnée car comme nous le verrons par la suite l'étude de la réactivité du complexe impose une variation de la température et parfois le changement de solvant.

Tableau III-14 : Influence du solvant sur le déplacement chimique ¹⁰³Rh pour le complexe [Rh(1,5-COD){(S,S)DIOP}][PF₆].

Entrée	Solvant	T(°C)	δP (ppm) ligand libre	δP ppm	Δ δP ppm	¹ J _{Rh-P} (Hz)
1	CDCl ₃	25	-23,33	12,72	36,05	145
2	CD ₂ Cl ₂	25	-23,17	12,48	35,65	144
3	CD ₂ Cl ₂	-50	-23,33	12,48	35,65	144

²⁴⁹ [a] A. Côté, J.-N. Desrosiers, A. A. Boezio, A. B. Charrette, *Organic Synthesis*, **2006**, 83, 1-4 ; [b] A. A. Boezio, J. Pytkowicz, A. Côté, A. B. Charette; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 14260-14261 ; [c] A. Cote, V. N. G. Lindsay, A. B. Charrette, *Org. Lett.*, **2007**, 9(1), 85-87.

²⁵⁰ M. E. Fox, R. McCague, *Chirality*, **2005**, 17, 177-185.

²⁵¹ C. J. Pilkington, A. Zanotti-Gerosa, *Org. Letters*, **2003**, 5(8), 1273-1275.

4	Acétone- d_6	25	- 22,98	12,38	35,36	144
5	Méthanol- d_4	25	-23,55	12,24	35,79	144

Quel que soit le solvant utilisé on observe pour le ligand DIOP un singulet en ^{31}P vers -23 ppm. Une fois complexés, les phosphores apparaissent comme un doublet entre 12 et 13 ppm, ce qui correspond à un déplacement vers les champs faibles d'environ 35 ppm avec une constante de couplage rhodium phosphore de 144 Hz. La variation de solvant conduit à une variation de 0,71 ppm en ^{31}P (gamme sur 200 ppm) ce qui à l'échelle du noyau correspond à une variation de 0,4% et qu'une diminution de 70°C de la température d'analyse conduit à un déblindage de 0,06 ppm ce qui est non significatif.

L'ensemble des données fournies par l'analyse de spectres ^1H , ^{13}C et ^{31}P nous donne des informations par rapport au ligand, par rapport à la structure du complexe mais ne nous donne pas d'information globale sur le complexe. Le ^{103}Rh actif en RMN, par sa position centrale au sein du complexe et l'étalement de sa gamme de déplacement chimique nous apparaît comme une sonde porteuse d'informations complémentaires plus globales. Nous allons donc nous intéresser à la détermination de la valeur du déplacement chimique du ^{103}Rh au sein de ces complexes.

II.2.2 Influence sur le déplacement chimique du ^{103}Rh

(1) Aspects techniques de la détermination du déplacement chimique du rhodium.

La recherche du déplacement chimique du rhodium est réalisée sur un appareil 400 MHz équipé d'une sonde 3 canaux $\text{H}\{\text{P}\}\{\text{X}\}$ TBI 5mm et en utilisant une solution relativement concentrée pour ne pas être gênée par la solubilité à basse température (concentration du tube entre 0,080 et 0,170 mg/ml). Le référence utilisée pour le noyau rhodium est le $\Xi = 3,186447$ recommandé par la norme IUPAC.

La première étape dans la détermination du déplacement chimique constitue à encadrer le déplacement du rhodium. On procède de la sorte car la gamme des déplacements chimiques du rhodium est très large (-7000 à -10000 ppm) et le déplacement chimique peut varier énormément pour une faible modification de sa sphère de coordination. Pour diminuer le temps de recherche, on travaille avec un tube concentré permettant d'accumuler en 8 scans un spectre satisfaisant. On réalise ainsi préalablement une série d'expériences $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ avec inversion ^{103}Rh qui utilise les trois canaux de la sonde, l'un en proton, l'autre en rhodium et le dernier en phosphore. La séquence mise en œuvre est adaptée de la littérature²⁵².

²⁵² A. Bax, *J. Magn. Res.* **1983**, 52, 76-80.

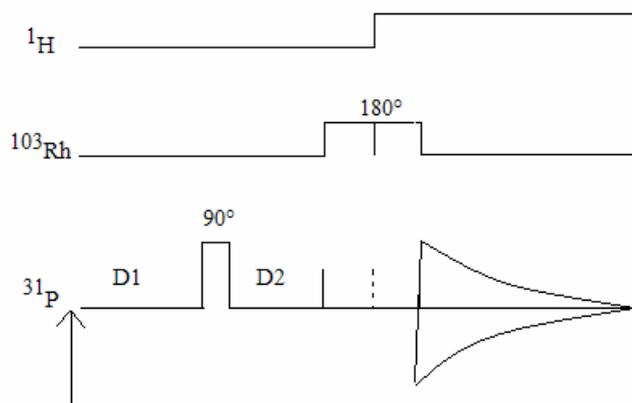


Figure III-19 : Séquence RMN pour recherche en rhodium.

Après un délai D1 on donne une impulsion à 90° qui a pour effet de basculer les phosphores dans le plan de détection. Après un délai D2 qui correspond à l'évolution du système on donne une impulsion à 180° en rhodium ce qui a pour conséquence de basculer tous les rhodiums en même temps et conduit à une inversion de population.

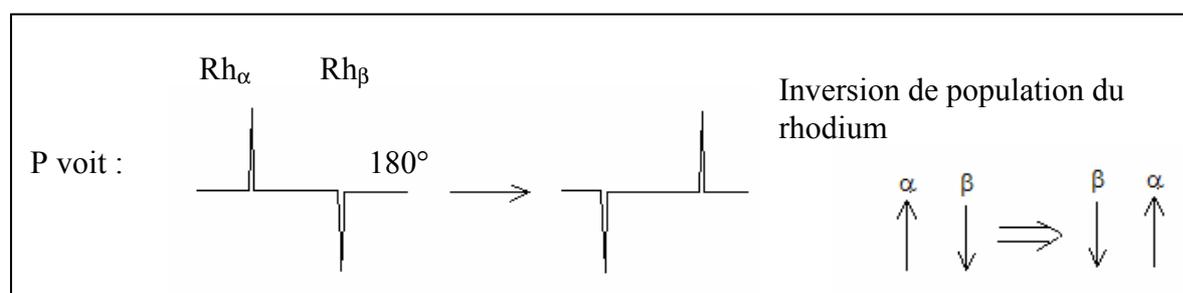


Figure III-20 : Représentation schématique de l'influence sur le rhodium.

Si cette impulsion est effectuée à 180° sur le rhodium, alors on a une inversion. Si on est éloigné du rhodium, il n'y a aucune modification sur le rhodium. Plus on s'approche du rhodium, plus la modification est importante. Si dans la séquence on a une impulsion non pas à 180° mais à 90° , il n'y a pas d'inversion mais on remplace la moitié des α et la moitié des β , donc on obtient zéro. Dans le premier cas (inversion à 180°), on trouve le rhodium lorsqu'on a un maximum d'inversion, dans le second cas (inversion à 90°), on trouve le rhodium lorsque le signal est nul.

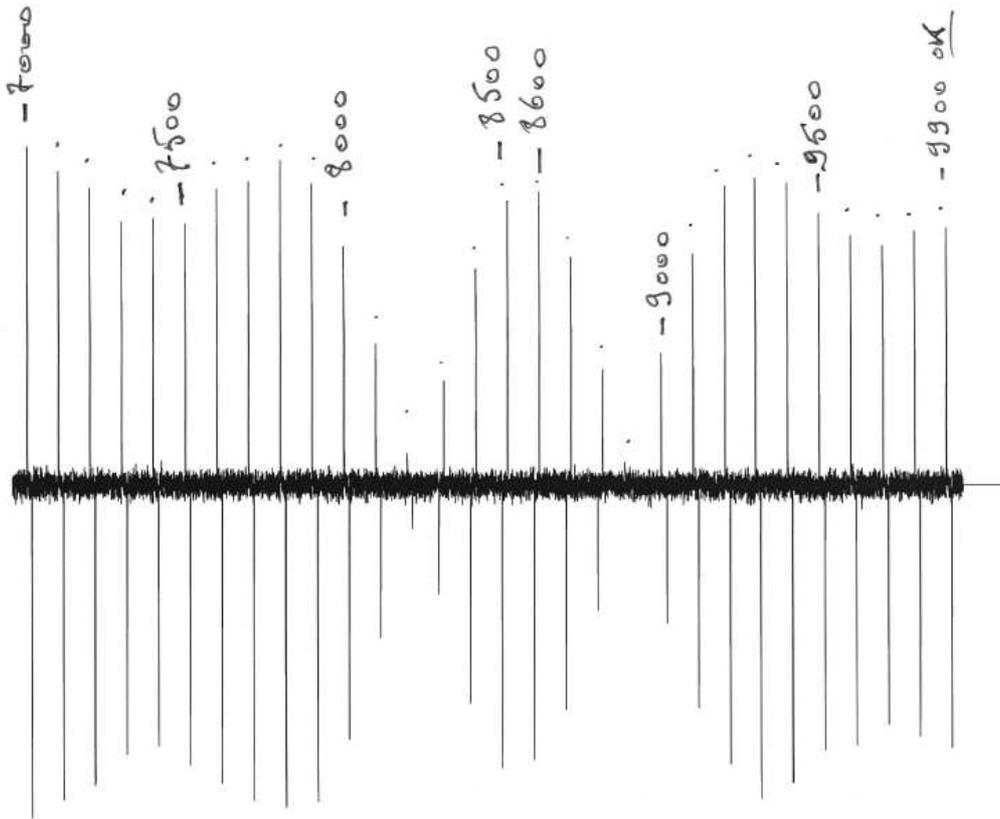


Figure III-21 : Recherche du déplacement chimique du rhodium avec une séquence incluant une impulsion à 180° : superposition de spectres à $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

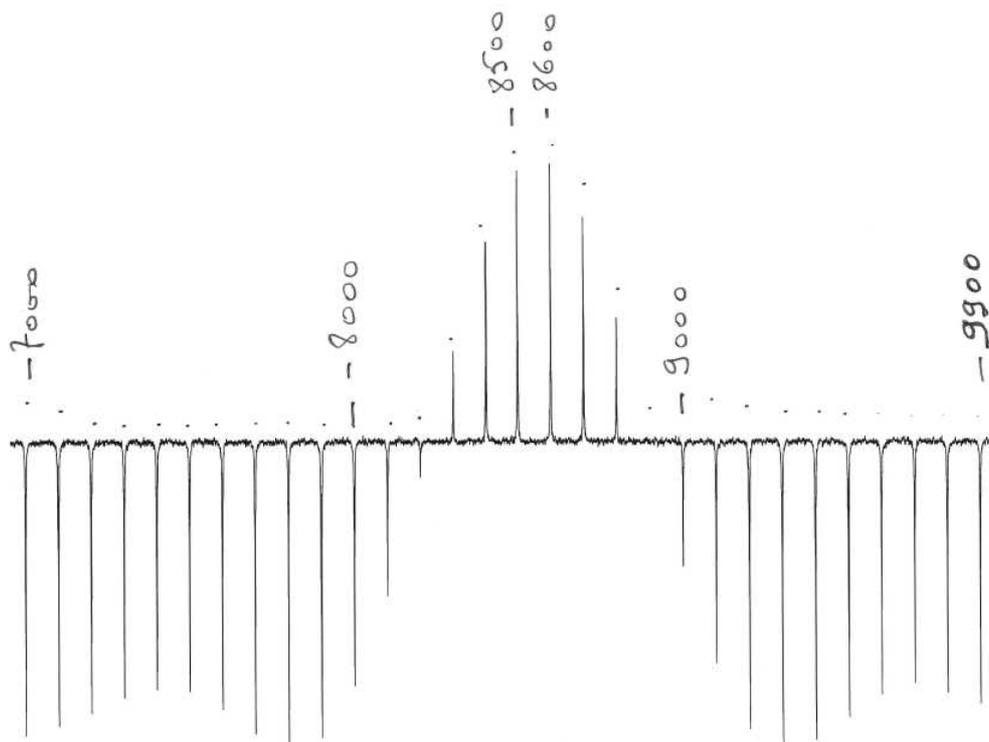


Figure III-22 : Recherche du déplacement chimique du rhodium avec une séquence incluant une impulsion à 90° : superposition de spectres à $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Le pas choisi pour avancer, le paramètre $o3p$, est relatif à l'offset, c'est-à-dire la position du rhodium qui correspond à la localisation du milieu de l'impulsion.

Lorsque le déplacement chimique du ^{103}Rh a été approximé par cette technique, sa valeur exacte est déterminée avec précision par des expériences de couplage en 2D. Pour tous ces complexes, les spectres ^{31}P et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ mettent en évidence le couplage avec le rhodium en $^1J_{\text{P-Rh}}$ avec une constante de couplage d'environ 145 Hz. Les expériences HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ montrent des corrélations entre un triplet dans la dimension rhodium et le doublet du phosphore. Pour ces complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$, lorsqu'elles ont pu être menées, les analyses en ^{103}Rh -INEPT et / ou ^{103}Rh -DEPT non découplées ^{31}P montrent que le rhodium apparaît sous forme d'un triplet.

(2) Influence du solvant et de la température

Les deux paramètres d'analyse étudiés sont la température et le solvant. La sensibilité des complexes dans le temps et l'interception d'espèces instables nécessitent souvent la diminution de la température. Pour intercepter les espèces intermédiaires du cycle catalytique, la température d'analyse doit pouvoir être abaissée sans qu'il y ait cristallisation du solvant et du substrat dans le tube RMN. Le dichlorométhane et le méthanol deutériés permettent de travailler jusqu'à -50°C . Nous avons retenu également le chloroforme deutérié qui correspond à notre solvant d'analyse de routine mais aussi l'acétone- d_6 qui a une gamme très large de solubilisation.

Tableau III-15 : Influence de la température et du solvant sur le déplacement chimique ^{103}Rh et ^{31}P (en ppm).

Solvant		CDCl_3		CD_2Cl_2		$\text{MeOH-}d_4$		Acétone- d_6
$T(^{\circ}\text{C})$		25°C	(a) -50°C (b) -20°C	25°C	-50°C	25°C	-50°C	25°C
$[\text{RhCl}(1,5\text{-COD})]_2$		-7241	-7280 ^(a)	-7212	-	-	-	-7255
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	δRh	-8555	-	-8544	-8605	-8532	-	-8520
	δP	12,72		12,48		12,24		12,24
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	δRh	-8756	-8778 ^(b)	-	-	-	-8792	-
	δP	75,99	75,65 ^(b)	-	-	-	75,69	-

Conditions d'analyse : 12,74 MHz pour le ^{103}Rh , 161,97 MHz pour le ^{31}P .

Nous avons préalablement étudié le déplacement chimique du dimère neutre du rhodium. La valeur obtenue dans le dichlorométhane deutéré à 25°C correspond à la valeur publiée par l'équipe de Pregosin²³⁹ dans les

mêmes conditions : -7242 ppm pour l'équipe de Pregosin, et -7241 ppm au cours de nos mesures. Les déplacements chimiques enregistrés correspondent à la gamme d'un complexe neutre du rhodium(I). Pour une température donnée, ici 25°C, on observe une variation de déplacement vers les champs forts comme suit, -7212 (CD₂Cl₂) > -7241 (CDCl₃) > -7255 (acétone-*d*₆). Dans CDCl₃ la diminution de la température de 75K conduit à un déplacement vers les champs forts de 40 ppm.

Pour les complexes cationiques de la (*S,S*)-DIOP et de la (*S,S*)-MeDUPHOS pour un solvant donné, respectivement CDCl₃ et CD₂Cl₂, on observe, pour une diminution de 70°C un déplacement vers les champs forts de respectivement 22 et 61 ppm. Pour une température donnée, l'écart maximal de déplacement chimique enregistré est de 85 ppm pour le complexe [Rh(1,5-COD){(*S,S*)-DIOP}][PF₆] à -50°C entre CD₂Cl₂ et l'acétone-*d*₆ beaucoup plus polaire.

La mesure du déplacement chimique du ¹⁰³Rh dans le complexe [Rh(1,5-COD){(*S,S*)-DIOP}][PF₆] dans les mêmes conditions (25°C dans CDCl₃) sur deux lots différents a montré la reproductibilité de la mesure à 1 ppm près.

Les modifications de température et de solvant conduisent à des modifications du déplacement chimique du ¹⁰³Rh de l'ordre de moins de 100 ppm sur une échelle globale en ¹⁰³Rh de 3000 ppm mais plus restreinte lorsqu'on travaille sur une même famille, comme nous le verrons. Dans la suite de l'étude, il est donc nécessaire de préciser les conditions d'analyse, en particulier la température et le solvant.

(3) Influence du contre-ion

Nous avons vu que la modification de la sphère de coordination n'entraîne pas de modification des déplacements chimiques pour le contre-ion. Nous allons à présent nous intéresser à l'influence de ce dernier sur le déplacement chimique du rhodium. Les anions les plus couramment utilisés sont « non-coordinants », c'est-à-dire les BF₄⁻, CF₃SO₃⁻, PF₆⁻ ou BArF⁻. Certaines études ont montré que le triflate²⁵³, CF₃SO₃⁻, peut se lier par son atome d'oxygène et le BArF²⁵⁴ par le système π du noyau aryle. En outre BF₄⁻ et PF₆⁻ sont connus pour être hydrolysables en donnant des oxydes de bore²⁵⁵ et de phosphore²⁵⁶ capables de complexation.

Tableau III-16 : Déplacements chimiques en fonction du contre-ion pour le complexe [Rh(1,5-COD){(*S,S*)-DIOP}][X].

Entrée	Contre-ion	δ _P (ppm)	δ _{Rh} (ppm)	¹ J _{Rh-P} (Hz)
1	PF ₆	12,72	-8564	144,6

²⁵³ C. J. den Reijer, M. Wörle, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2000**, *19*, 309-316.

²⁵⁴[a] M. Aresta, E. Quaranta, A. Albinati, *Organometallics* **1993**, *12*, 2032-2043 ; [b] F. Torres, E. Sola, M. Martín, C. Ochs, G. Picazo, J. A. López, F. J. Lahoz, L. A. Oro, *Organometallics*, **2001**, *20*, 2716-2724.

²⁵⁵ C. J. den Reijer, H. Rüegger, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **1998**, *17*, 5213-5215.

²⁵⁶ D. Drago, P. S. Pregosin, *Organometallics*, **2002**, *21*, 1208-1215.

2	BF ₄	12,72	-8547	144,6
3	Tosylate	12,54	-8534	144,4

Conditions opératoires : [Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][X], CDCl₃ à 25°C.

Même si l'interprétation des variations doit tenir compte de l'influence de la concentration de l'échantillon et de la sensibilité de la mesure, le changement de contre-ion semble être ressenti par le rhodium. Lorsqu'on passe de PF₆ à BF₄ et au tosylate le déplacement chimique du rhodium est déplacé vers les champs faibles avec un delta des valeurs de 17 et 13 ppm. Lorsqu'on passe du PF₆ au tosylate on change considérablement la taille du contre-ion et même si celui-ci n'est pas coordonné au complexe, un tel changement dans sa sphère de solvation commence à avoir une influence significative sur le déplacement chimique du rhodium pour le complexe [Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][X].

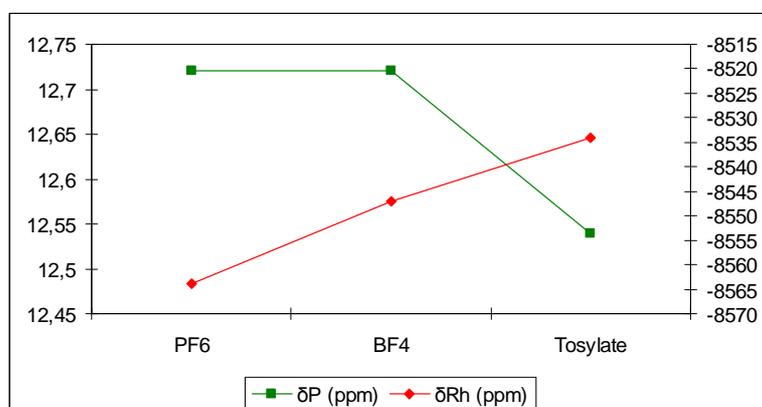


Figure III-23 : Influence du contre-ion sur le déplacement chimique.

(4) Influence de l'énantiomère

Lorsque l'on passe de l'énantiomère (S,S) à l'énantiomère (R,R) pour la diphosphine on observe une variation de 9 ppm sur le déplacement chimique du ¹⁰³Rh. Cette variation peut s'expliquer par une différence de concentration conjuguée à l'erreur expérimentale. Par la suite on précise la nature de la chiralité (R)/(S) ou (R,R)/(S,S) du ligand pris en compte.

Tableau III-17 : Influence de la chiralité de la diphosphine.

Entrée	Complexe	δ_P (ppm)	δ_{Rh} (ppm)	$^1J_{Rh-P}$ (Hz)
1	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	12,74	-8555	145
2	[Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}][PF ₆]	12,72	-8564	145

Conditions opératoires : CDCl₃ à 25°C.

(5) Influence du diène

La littérature décrit et compare en terme de réactivité, les complexes cationiques du rhodium renfermant comme diène coordonné soit le 1,5-cyclooctadiène soit le 1,4-norbornadiène. Comme nous le verrons par la suite, ces deux diènes ne présentent pas la même affinité pour le centre métallique. Nous nous intéressons dans un premier temps à leur influence sur le déplacement chimique du rhodium et la constante de couplage $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$.

Tableau III-18 : Influence du diène sur les déplacements chimiques ^{103}Rh et ^{31}P pour les complexes $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$.

Entrée	Complexe	δ_{P} (ppm)	δ_{Rh} (ppm)	$^1J_{\text{Rh-P}}$ (Hz)
1	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	12,72	-8564	145
2	$[\text{Rh}(\text{NBD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	16,33	-8505	154
3	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	75,99	-8756	148
4	$[\text{Rh}(\text{NBD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	75,41	-8718	155

Conditions opératoires : CDCl_3 à 25°C.

La première observation porte sur la constante de couplage $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ qui est de 145 Hz en moyenne pour les complexes en cyclooctadiène contre 155 Hz pour les complexes en norbornadiène. Le changement de diène n'entraîne pas la même variation de déplacement chimique du doublet en phosphore : lorsqu'on passe du 1,5-COD au NBD il est déplacé vers les champs faibles de presque 4 ppm pour la (S,S)-DIOP contre 0,5 ppm vers les champs forts pour la (S,S)-MeDUPHOS.

On observe que le passage du norbornadiène au cyclooctadiène conduit au déplacement uniforme vers les basses fréquences de 60 ppm et 50 ppm respectivement pour les complexes (S,S)-DIOP et (S,S)-MeDUPHOS.

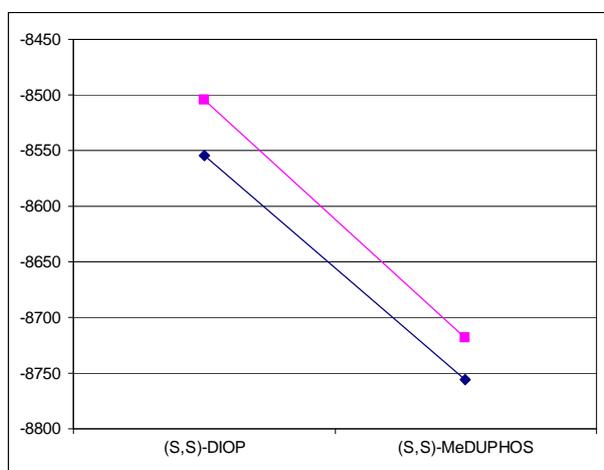


Figure III-24 : Comparaison de l'influence du diène sur le déplacement chimique du rhodium en fonction du ligand phosphine ; en rose $[\text{Rh}(\text{NBD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$, en bleu $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$.

(6) Influence de la phosphine

Nous nous intéressons à présent au changement le plus significatif de la sphère de coordination, celui de la diphosphine coordonnée par les atomes de phosphore.

Tableau III-19 : Influence du ligand sur le déplacement chimique dans les complexes [Rh(1,5-COD){P-P}][PF₆].

Entrée	Complexes	δ_P (ppm)	δ_{Rh} (ppm)	$^1J(^{103}Rh-^{31}P)$ (Hz)
1	[Rh(1,5-COD){dppb}][PF ₆]	24,19	-8576	144
2	[Rh(1,5-COD){dppe}][PF ₆]	56,20	-8809	149
3	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	12,74	-8555	145
4	[Rh(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF ₆]	25,41	-8397	146
5	[Rh(1,5-COD){(R)-TolBINAP}][PF ₆]	24,01	-8389	146
6	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeDUPHOS}][PF ₆]	75,99	-8756	148
7	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeBPE}][PF ₆]	76,26	-8799	146

Conditions opératoires : CDCl₃ à 25°C.

Nous pouvons classer les phosphines en trois familles en fonction du déplacement chimique obtenu, les phosphines biaryles avec une chaîne alkyle à quatre carbones avec la dppb et la DIOP autour de -8555 ppm, les phosphines biaryles avec une chaîne naphthyle avec la BINAP et la TolBINAP vers -8400 ppm et les ligands bisphospholanes avec un squelette carboné à deux atomes avec la DUPHOS et BPE vers -8800 ppm. Comme attendu, la substitution de l'atome de phosphore joue un rôle très important. Cependant, si l'on considère les ligands biaryles, on observe un déplacement chimique vers les faibles fréquences suivant la séquence BINAP (-8397 ppm) > DIOP (-8555 ppm) > dppb (-8576 ppm) > dppe (-8809 ppm). Cette observation montre que la nature et la longueur de la chaîne carbonée entre les deux phosphores sont déterminante sur le déplacement chimique.

La Figure III-25 met en parallèle l'évolution du déplacement chimique du rhodium avec la variation des déplacements chimiques du ³¹P entre la phosphine libre et la phosphine coordonnée.

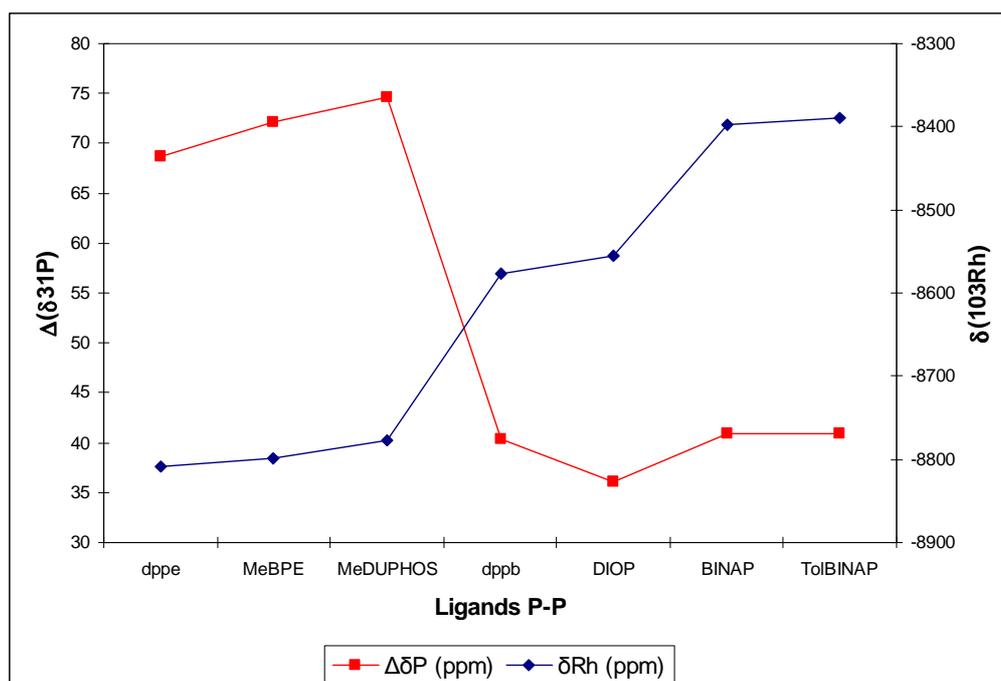


Figure III-25 : Comparaison des déplacements chimiques du ^{103}Rh et des variations de déplacement chimique ^{31}P en fonction du ligand.

Une fois coordonné, le ligand dppe se comporte comme les ligands phospholanes en particulier comme le ligand MeBPE dont il diffère par la substitution des phosphores.

Pour un complexe donné, la variation de la polarité du solvant d'analyse engendre une variation de 40 ppm au plus. Pour un solvant donné, CD_2Cl_2 par exemple, une diminution de 75°C conduit au plus à une variation de 61 ppm. Le changement significatif du contre-ion, entre $[\text{PF}_6]^-$ et l'anion tosylate par exemple, conduit à une variation de 40 ppm. Pour un même ligand et des conditions d'analyses identiques, le changement de diène (1,4-norbornadiène ou 1,5-cyclooctadiène) conduit à une variation de 50 ppm. La variation du ligand est, comme attendu, la plus importante et peut aller jusqu'à 400 ppm.

II.3. Corrélation des données spectroscopiques et des calculs théoriques.

Afin de pouvoir approfondir la compréhension du déplacement chimique du ^{103}Rh nous allons confronter les valeurs observées à des données infrarouges et à des données obtenues par des calculs théoriques en DFT qui permettent de décrire les ligands et des complexes. Les calculs DFT ont été réalisés en collaboration avec une équipe du Laboratoire de Physique et Chimie des Nano-Objets (LPCNO) de Toulouse.

II.3.1 Etude structurale par DFT

(1) Validation du modèle DFT via la structure par RX

Nous avons obtenu une structure par RX du complexe cationique $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et nous avons comparé les valeurs expérimentales obtenues aux données fournies par la modélisation par DFT. Ceci permet de vérifier la validité et l'adéquation de la méthode de calcul et du niveau de théorie utilisés.

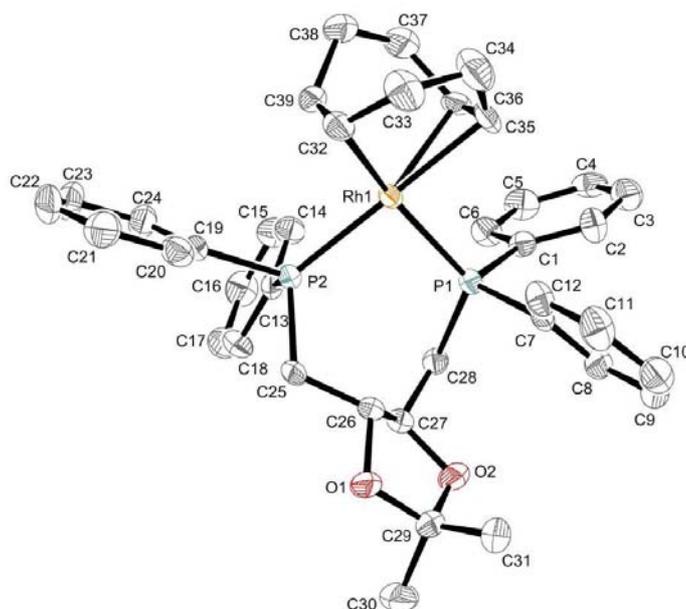


Figure III-26: Structure ORTEP. Vue du complexe cationique du rhodium $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$, avec 50% de probabilité de déplacement des ellipsoïdes. Les atomes d'hydrogène ont été omis pour plus de clarté. Liaisons (Å) et angles (°) sélectionnés : Rh1–P1 2,3292(14), Rh1–P2 2,3246(16), Rh1–C32 2,204(5), Rh1–C35 2,248(4), Rh1–C36 2,241(4), Rh1–C39 2,259(5), C32–C39 1,364(8), C35–C36 1,380(7), P2–Rh1–P1 92,41(4).

La géométrie du complexe a été optimisée en DFT par la mise en œuvre de la fonctionnelle de la densité B3PW91. Les longueurs de liaison calculées et les angles correspondent bien aux paramètres obtenus (Entrées 1 et 2, Tableau III-20) pour la structure RX. Puisque nous avons obtenu un bon accord entre les valeurs des angles et des distances calculées, le modèle de calculs théoriques est validé. Les calculs ont été étendus à d'autres complexes présentés dans la Figure III-27 contenant les ligands 1,5-COD ou NBD comme diène et comme ligand phosphorés bidentés la (S,S) -DIOP, la (R) -BINAP, la (S,S) -MeDUPHOS et le (R,R) -MeBPE.

(2) Calculs des structures des complexes par DFT

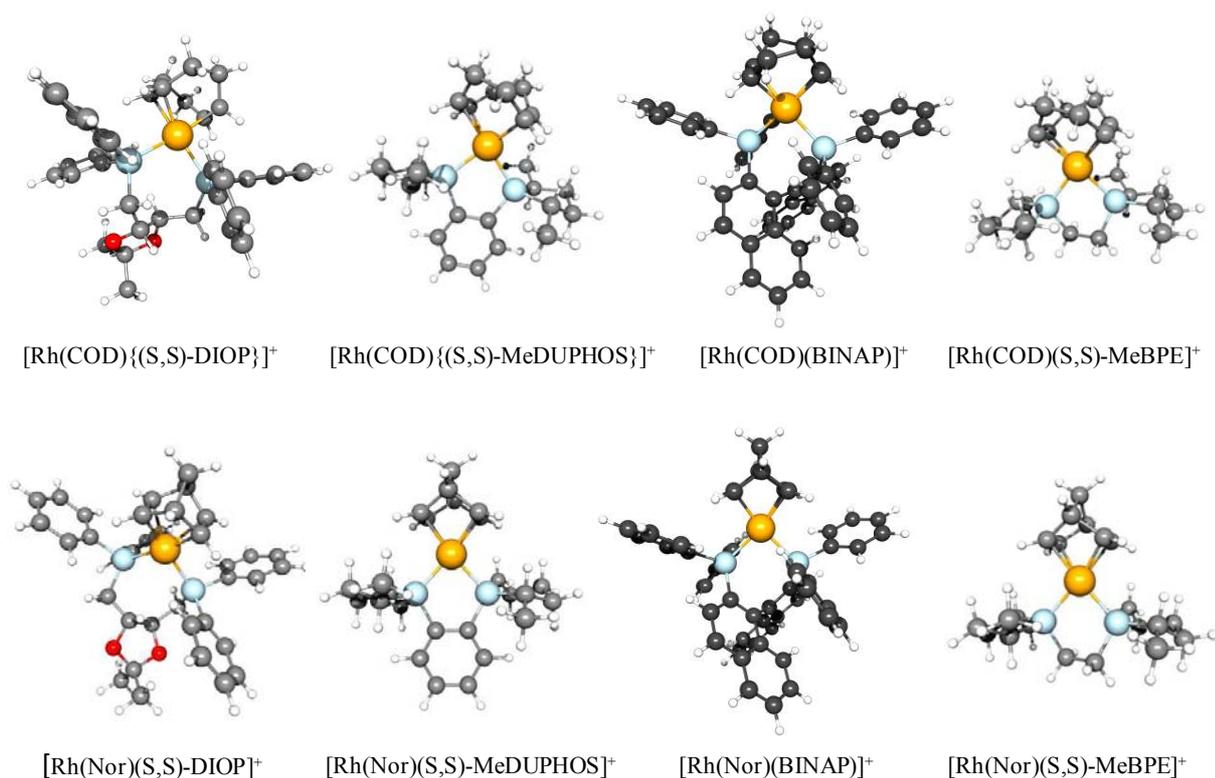


Figure III-27 : Structure des complexes obtenus par optimisation de géométrie (Nor = 1,4-norbornadiène).

Les longueurs de liaisons caractéristiques de la sphère de coordination des complexes calculés sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-20: Sélection de longueurs de liaisons calculées et expérimentales pour des complexes $[\text{Rh}(\text{diène})\{\text{diphosphine}\}][\text{PF}_6]$.

Complexe	C=C (Å)	Rh-C1 (Å)	Rh-C2 (Å)	Rh-C3 (Å)	Rh-C4 (Å)	Rh-P (Å)	P-Rh-P (°)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6](\dagger)$	1,366(8) 1,384(7)	2,207(5)	2,244(4)	2,251(4)	2,256(5)	2,3247(16) 2,3290(14)	92,41(4)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})(S,S)\text{-DIOP}]^+$	1,364(8) 1,380(7)	2,204(5)	2,248(4)	2,241(4)	2,259(5)	2,3246(16) 2,3292(14)	92,41(4)
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}]^+$	1,392 1,392	2,194	2,244	2,190	2,243	2,400 2,395	90,20
$[\text{Rh}\{(1,5)\text{-NBD}\}\{(R)\text{-BINAP}\}]^+$	1,390 1,391	2,205	2,200	2,200	2,205	2,367 2,368	92,01
$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeBPE}\}]^+$	1,390 1,391	2,197	2,249	2,250	2,198	2,336 2,336	83,47

[Rh(1,5-NBD) {(S,S)- MeBPE}]⁺	1,390 1,390	2,204	2,197	2,198	2,204	2,338 2,338	83,97
[Rh(1,5-COD) {(S,S)- MeDUPHOS}]⁺	1,390 1,390	2,258	2,196	2,198	2,261	2,327 2,330	84,45
[Rh(1,5-NBD) {(S,S)- MeDUPHOS}]⁺	1,389 1,388	2,207	2,200	2,203	2,211	2,329 2,332	84,42

(†) Données expérimentales obtenues par RX.

Plusieurs grandeurs caractéristiques peuvent être définies pour caractériser la coordination du diène sur l'atome de rhodium. La longueur de la liaison C=C qui est liée à la rétrocoordination des orbitales d_{xz} et d_{yz} vers les orbitales antiliantes de la liaison double. On peut aussi considérer la distance entre le rhodium et le milieu de la liaison C=C ou la distance entre le rhodium et chacun des atomes de carbone des liaisons C=C du 1,5-COD.

On remarque que la longueur de la double liaison C=C du diène dans les complexes cationiques du rhodium ainsi que dans le dimère est à peine plus élevée que pour une liaison C=C classique : 1,39 contre 1,34 Å pour les liaisons non coordonnées. Plus la longueur de la liaison C=C croît plus la rétrodonation (π -back bonding) est élevée.

On constate également que les quatre carbones du diène sont non-équivalents en RMN comme nous l'avons mentionné précédemment. Comme le montre la structure RX du complexe DIOP ainsi que les simulations, les deux doubles liaisons sont légèrement inclinées par rapport au plan carré moyen. Comme décrit pour un grand nombre de complexes cationiques $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{diphosphine}\}]^+$ le 1,5-COD est faiblement incliné par rapport au plan²⁵⁷.

On constate que la distance Rh-P et l'angle P-Rh-P dépendent fortement de la diphosphine. Quel que soit le diène, ces distances sont plus grandes pour la distance biaryl que dans le cas des ligands phospholanes.

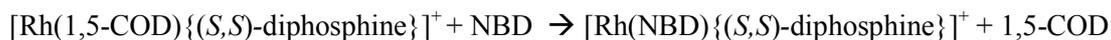
II.3.2 Etude de l'influence du diène

(1) Affinité du diène pour le centre métallique

L'étude théorique des complexes a été complétée par la détermination de l'influence de la sphère de coordination sur les propriétés électroniques du métal et en particulier la quantification de l'affinité respective des diènes 1,5-COD et NBD pour le centre métallique. Pour ce faire nous avons calculé les

²⁵⁷ [a] H. Berger, R. Nesper, P. S. Pregosin, H. Ruegger, M. Wörle, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 1520-1538 ; [b] N. Feiken, P. S. Pregosin, G. Trabesinger, *Organometallics*, **1998**, 17, 4510-4518 ; [c] H. Valentini, K. Selvakumar, M. Wörle, P. S. Pregosin, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 587, 244-251 ; [d] D. W. Price, M. G. B. Drew, K. K. Hii, J. M. Brown, *Chem.-Eur. J.*, **2000**, 6, 4587-4596.

variations d'énergie et d'enthalpie libre ($\Delta_r E^\circ$ et $\Delta_r G^\circ$ en kcal/mol) en phase gaz de la réaction isodesmique présentée ci-dessous :



Équation 6

Comme l'illustre le Tableau III-21, quelle que soit la phosphine, le ligand 1,5-COD présente une plus grande affinité pour le centre Rh^(I) que le ligand NBD. Cette tendance générale est en accord avec les différences observées expérimentalement pour les temps d'induction²⁵⁸.

Tableau III-21 : Valeur des énergies calculées.

Entrée	Diphosphine	$\Delta_r E^\circ$ (kcal/mol)	$\Delta_r G^\circ$ (kcal/mol)
1	DIOP	26,6	23,4
2	MeBPE	29,8	26,9
3	MeDUPHOS	28,9	26,5

Cette tendance a été vérifiée expérimentalement *via* l'évolution du déplacement chimique vers les champs faibles du ¹⁰³Rh lorsqu'on passe des complexes cyclooctadiène aux complexes norbornadiène à la fois pour le ligand (S,S)-DIOP et pour le ligand (S,S)-MeDUPHOS. Ce déblindage du centre métallique pour les complexes norbornadiène traduit une affinité plus faible du NBD pour le centre métallique.

(2) Nature de l'interaction électronique du diène pour le centre métallique

Dans le but de mieux comprendre la nature de l'interaction électronique entre le diène et le fragment Rh-diphosphine, nos collègues du LPCNO ont effectué une Analyse de Décomposition de Charges (CDA, *Charged Decomposition Analysis*) développée par le groupe de Frenking²⁵⁹. Cette méthode permet d'estimer les différentes contributions à l'énergie d'interaction entre un groupement donneur (ici le diène) et un groupement accepteur (ici le fragment Rh-diphosphine). Comme elle le montre dans le Tableau III-22, cette analyse a permis de quantifier : i) l'interaction entre les orbitales occupées du diène et les orbitales vacantes du Rh en tant que coordination, *donation*, d; ii) l'interaction entre les orbitales occupées du métal et les orbitales vacantes du diène en tant que rétro-coordination, *back-donation*, b ; iii) l'interaction entre les orbitales occupées des deux fragments en tant que polarisation répulsive, r ; et enfin iv) l'interaction des orbitales vacantes des deux fragments en tant que résidus, Δ . Les résidus sont faibles ($\Delta \approx 0$) et indiquent que la structure électronique de ces six composés peut être convenablement décrite par un modèle d'interaction de type donneur-accepteur entre le diène et le fragment métallique. En accord avec les résultats

²⁵⁸ H.-J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fisher, D. Heller, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 621, 89-102.

²⁵⁹ S. Dapprich; G. Frenking, *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 9352.

thermodynamiques présentés ci-dessus, l'analyse CDA montre que le caractère donneur du 1,5-cyclooctadiène est considérablement plus fort que celui du norbornadiène, alors que l'amplitude de la rétro-coordination est quasiment indépendante de la nature du diène.

Tableau III-22 : Résultats des calculs par Analyse de Décomposition de Charges sur les cations [Rh(diène){P-P}]⁺.

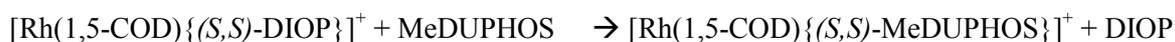
Complexes	d	b	d/b	r	Δ
[Rh(1,5-COD){(S,S)-DIOP}] ⁺	0,881	0,464	1,899	-0,743	-0,041
[Rh(NBD){(S,S)-DIOP}] ⁺	0,717	0,441	1,626	-0,701	-0,031
[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeBPE}] ⁺	0,866	0,406	2,133	-0,667	-0,027
[Rh(NBD){(S,S)-MeBPE}] ⁺	0,681	0,399	1,707	-0,636	-0,021
[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeDUPHOS}] ⁺	0,884	0,415	2,130	-0,663	-0,022
[Rh(NBD){(S,S)-MeDUPHOS}] ⁺	0,723	0,411	1,759	-0,617	-0,020

On observe toutefois que le terme de rétro-coordination est plus important pour le ligand DIOP que pour les ligands MeDUPHOS et MeBPE. Ces données sont en accord avec les données thermodynamiques précédemment obtenues puisqu'elles montrent une interaction plus forte entre le ligand 1,5-COD et le centre métallique qu'entre le NBD et le même centre rhodium.

II.3.3 Etude des propriétés du ligand

(1) Réaction d'échange du ligand pour le centre métallique

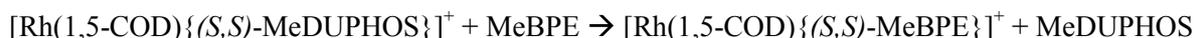
Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence de chaque phosphine sur les propriétés électroniques du centre métallique. Dans un premier temps, l'affinité relative de chaque diphosphine pour le métal a été déterminée. La géométrie des trois ligands libres DIOP, MeDUPHOS et MeBPE est optimisée. Les valeurs de $\Delta_r E^0$ et $\Delta_r G^0$ ont été calculées (kcal/mol) en phase gaz pour des réactions d'échanges (B3PW91 density functional) et sont données dans le **Tableau III-23**.



Équation 7



Équation 8



Équation 9

Tableau III-23 : Valeurs thermodynamiques calculées.

Entrée	Réaction	$\Delta_r E^\circ$ (kcal/mol)	$\Delta_r G^\circ$ (kcal/mol)
1	Équation 7	-8,1	-12,4
2	Équation 8	-6,3	-9,6
3	Équation 9	1,7	2,8

Ces valeurs montrent une plus grande affinité du ligand diphosphine sur le centre métallique dans l'ordre $\text{DIOP} \ll \text{MeBPE} \approx \text{MeDUPHOS}$. Cet échange de ligands tient compte à la fois de la basicité du ligand mais aussi de l'encombrement stérique de la phosphine.

La mesure du déplacement chimique du rhodium a montré pour ces mêmes complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$ un déplacement du signal RMN du ^{103}Rh vers les champs forts pour la série $\text{DIOP} (-8564 \text{ ppm}) > \text{MeDUPHOS} (-8756 \text{ ppm}) > \text{MeBPE} (-8810 \text{ ppm})$.

Ceci indique la présence d'un centre métallique plus blindé et donc plus riche en électrons. Ainsi, la DIOP montre une affinité plus faible pour le métal que la MeBPE ou la MeDUPHOS. Cette tendance reflète également la différence de basicité entre les diphosphines, qui, comme montré par les déplacements chimiques des signaux du ^{31}P , augmente dans l'ordre $\text{DIOP} (12,74 \text{ ppm}) < \text{MeDUPHOS} (75,95 \text{ ppm}) < \text{MeBPE} (76,26 \text{ ppm})$.

(2) Détermination des basicités dans les complexes $[\text{Rh}(\text{CO})_2\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$

Comme nous l'avons vu précédemment, la basicité des ligands peut être évaluée par la mesure de la bande de vibration symétrique CO du complexe dicarbonyle de formule $[\text{Rh}(\text{CO})_2\{\text{diphosphine}\}][\text{PF}_6]$ obtenu par déplacement du diène lors d'un bullage de CO sur celui-ci. Pour ces synthèses, nous avons choisi les trois ligands représentatifs, DIOP, BINAP et MeDUPHOS, qui d'autre part ne présentent pas une trop grande sensibilité par rapport à l'oxydation.

Afin de confronter ces données expérimentales à des données théoriques équivalentes, ces complexes dicarbonyles sont calculés et optimisés par la même méthode en phase gaz.

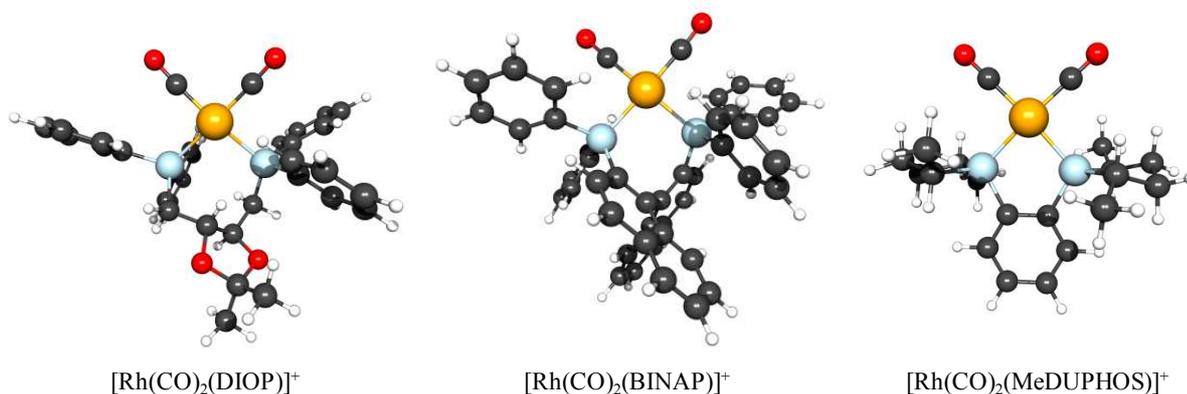


Figure III-28 : Géométrie optimisée des complexes $[\text{Rh}(\text{CO})_2\{\text{P-P}\}]^+$ (P-P = DIOP, BINAP, MeDUPHOS).

Les valeurs théoriques et expérimentales obtenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-24: Fréquences infrarouge ν_{CO} expérimentales et calculées obtenues pour les complexes carbonyles (CO non coordonné : $\nu_{\text{CO}} = 2143 \text{ cm}^{-1}$, calculée $\nu_{\text{CO}} = 2220 \text{ cm}^{-1}$).

Complexes		$\nu_{\text{CO, sym}}$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{CO}}$ (coordi- uncoor)	$\nu_{\text{CO, asym}}$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{CO}}$ (s-as)
$[\text{Rh}(\text{CO})_2\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	Exp.	2102	41	2046	56
	<i>DFT</i>	(2179)	41	(2135)	44
$[\text{Rh}(\text{CO})_2\{(R)\text{-BINAP}\}][\text{PF}_6]$	Exp.	2097	46	2051	46
	<i>DFT</i>	(2171)	49	(2128)	43
$[\text{Rh}(\text{CO})_2\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	Exp.	2089	54	2045	44
	<i>DFT</i>	(2170)	50	(2128)	42

On constate une bonne corrélation dans les tendances entre les valeurs des fréquences ν_{CO} théoriques et expérimentales. En se basant sur la vibration d'extension symétrique du CO la fréquence la plus basse (MeDUPHOS) est reliée à la rétrocoordination du centre métallique vers les ligands CO et est due à la densité électronique provenant du ligand diphosphine. Dans ces conditions le ligand le moins basique est la DIOP (2102 cm^{-1}) et le plus basique la MeDUPHOS (2089 cm^{-1}). La diminution des fréquences de vibration du ligand CO par rapport à celle du CO libre (2143 cm^{-1}) traduit la coordination du système Rh-diphosphine vers le monoxyde de carbone. Cet effet est significativement plus marqué dans le cas de la MeDUPHOS, que dans celui de la DIOP, ce qui confirme la tendance de basicité proposée théoriquement.

L'analyse des complexes dicarbonyles $[\text{Rh}(\text{CO})_2\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$ appuyée par les calculs théoriques permet de comparer les basicités du ligand. Les réactions d'échanges entre ligands et les calculs par CDA nous donnent des informations sur leur affinité relative envers le centre métallique et caractérisent la coordination et la rétro-coordination du ligand. Dans le cas du diène le 1,5-cyclooctadiène montre davantage d'affinité au 1,4-norbornadiène) ce qui peut être relié à la période d'induction de la réaction. Pour les ligands diphosphines, ces deux études conduisent à un même classement qui montre que la propriété électrodonneur du ligand phosphoré croît selon cet ordre : BINAP < DIOP < MeDUPHOS.

La RMN du ^{31}P et en particulier la variation de déplacement chimique entre la phosphine coordonnée et la phosphine libre permettent de mettre en évidence deux familles de ligands : ceux qui possèdent un espaceur à quatre carbones entre les phosphores (dppb, DIOP, BINAP, et TolBINAP) et ceux qui possèdent un espaceur à deux carbones (dppe, MeDUPHOS et MeBPE). L'analyse des déplacements chimiques des carbones éthyléniques du 1,5-cyclooctadiène met en évidence la chiralité du ligand, ces carbones sont non équivalents dans les complexes chiraux.

Ces données conduisent à des classements relatifs à des propriétés des ligands mais ne permettent pas de donner une tendance générale qui prend en compte tous les paramètres du complexe.

La mesure du déplacement chimique du ^{103}Rh pour les complexes cationiques de type $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{P-P}\}][\text{PF}_6]$ dans CDCl_3 à 25°C donne des valeurs comprises entre -8389 et -8809 ppm et fait apparaître trois familles de ligands qui peuvent être classées en fonction des déplacements chimiques croissants obtenus : dppe > MeBPE > MeDUPHOS >> dppb > DIOP >> BINAP > TolBINAP. Ce classement reflète les tendances mises à jour par rapport à la basicité du ligand mais tient compte également des paramètres stériques qui sont propres à chacune de ces familles de ligands. Le déplacement chimique du ^{103}Rh apparaît donc comme une sonde pertinente qui prend en compte l'ensemble des différents paramètres qui caractérisent ces complexes cationiques.

III. Etude de la réactivité des précurseurs cationiques

Comme nous l'avons évoqué au Chapitre II, la réaction d'hydrogénation et en particulier celle des alcènes et des énamides a très tôt fait l'objet d'études mécanistiques²⁶⁰ par spectroscopie et plus récemment de calculs théoriques de DFT. Le cheminement classique de l'étude des systèmes catalytiques d'hydrogénation peut être ainsi résumé. Dans un premier temps l'étude du complexe sous pression d'hydrogène est effectuée, puis celle de la réactivité du complexe en présence du substrat sous atmosphère inerte et enfin la réactivité du complexe sous pression d'hydrogène en présence du substrat est examinée. Les deux premières séries d'analyses permettent de faire un bilan des espèces formées, soit sous pression d' H_2 , soit en présence du substrat. Ceci permet de dégager une voie de réactivité préférentielle : l'addition oxydante de H_2 a-t-elle lieu avant ou après la coordination initiale du substrat ? S'il y a coordination initiale du substrat, la question

²⁶⁰ Ralf Giernoth, 2005, Hydrogenation dans *Mechanisms in Homogeneous Catalysis. A Spectroscopic Approach*, Chapitre 9, pp 359 à 378, Brian Heaton (Editeur), Wiley-VCH, Weinheim.

corollaire concerne le mode de coordination : par le doublet libre de l'azote ou par la double liaison ? Un aspect est ainsi étudié : quelle est l'espèce active du cycle ?

La réactivité de deux précurseurs cationiques du rhodium, les complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$, a été examinée. Pour chacun d'eux nous avons étudié son hydrogénation sous pression dans deux solvants différents (CD_2Cl_2 et $\text{MeOH-}d_4$). Nous avons ensuite étudié l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ en présence d'une quantité équimolaire du substrat, l'oxime de la 1-indanone.

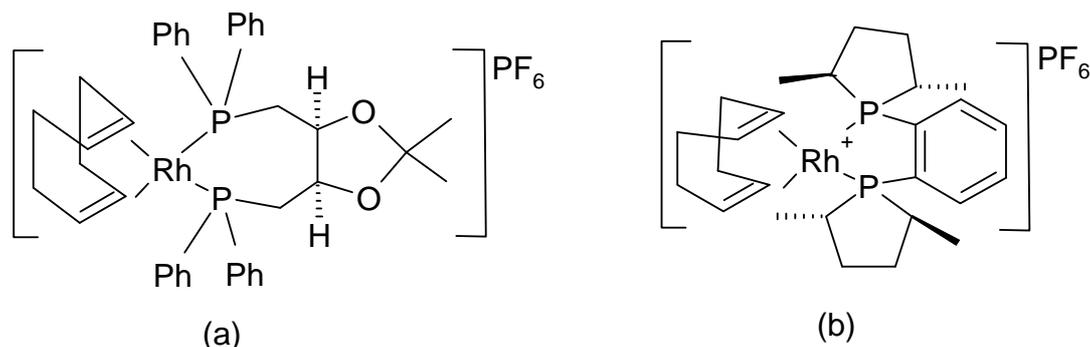


Figure III-29 : Structure des précurseurs mis en œuvre (a) $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ (b) $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$.

III.1.1 Hydrogénation des précurseurs cationiques

Plusieurs séries d'analyses ont été réalisées mettant en œuvre différents types de tubes RMN de 5 mm classique ou un tube de 10 mm en saphir et différents solvants, CD_2Cl_2 ou $\text{MeOH-}d_4$. Afin de bloquer la réactivité et de piéger les espèces nous avons choisi d'analyser les solutions à -50°C . Toutes les réactions ont été conduites en autoclave : celui-ci est chargé avec le complexe sous forme solide avant d'ajouter le solvant deutérié pour avoir une solution à 0,025 mmol/ml de complexe. L'autoclave est fermé, purgé huit fois à l'hydrogène sous agitation (1200 tr/min) avant que la température de consigne ne soit programmée à 30°C . Une fois cette température atteinte, l'autoclave est pressurisé à 20 bar de H_2 . Il est ensuite maintenu à pression constante durant deux heures avec une agitation de 1200 tr/min. Une vanne de prélèvement permet de charger le tube d'analyse. Les conditions de température et de pression ont été choisies de manière à former un bon compromis entre les conditions usuelles de catalytique (hautes pressions et température) et la nécessité d'avoir une cinétique ralentie pour isoler les différentes espèces.

(1) Compléments bibliographiques

(a) Compléments bibliographiques spécifiques à l'hydrogénation du complexe DIOP

La littérature décrit l'hydrogénation du complexe cationique $[\text{Rh}^{\text{I}}(\text{NBD})\{\text{DIOP}\}][\text{BF}_4]$ à 20°C sous 1 atm de H_2 dans le méthanol. Le doublet à 17,1 ppm ($^1\text{J}^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P} = 152 \text{ Hz}$) du précurseur est transformé en un doublet à 43,0 ppm ($^1\text{J}^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P} = 199 \text{ Hz}$) ce qui est caractéristique de l'espèce dissolvatée. Des études

analogues menées sur le complexe $[\text{Rh}^{\text{I}}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{CF}_3\text{SO}_3]^{261}$ ont mis en évidence la formation de la phosphine oxydée deux fois et coordonnée au rhodium par les deux atomes d'oxygène ($\text{P}=\text{O}$). Ce dioxyde de phosphine coordonné est caractérisé par un singulet à 35,6 ppm dans $\text{MeOH-}d_4$, valeur qui dépend très fortement du solvant.

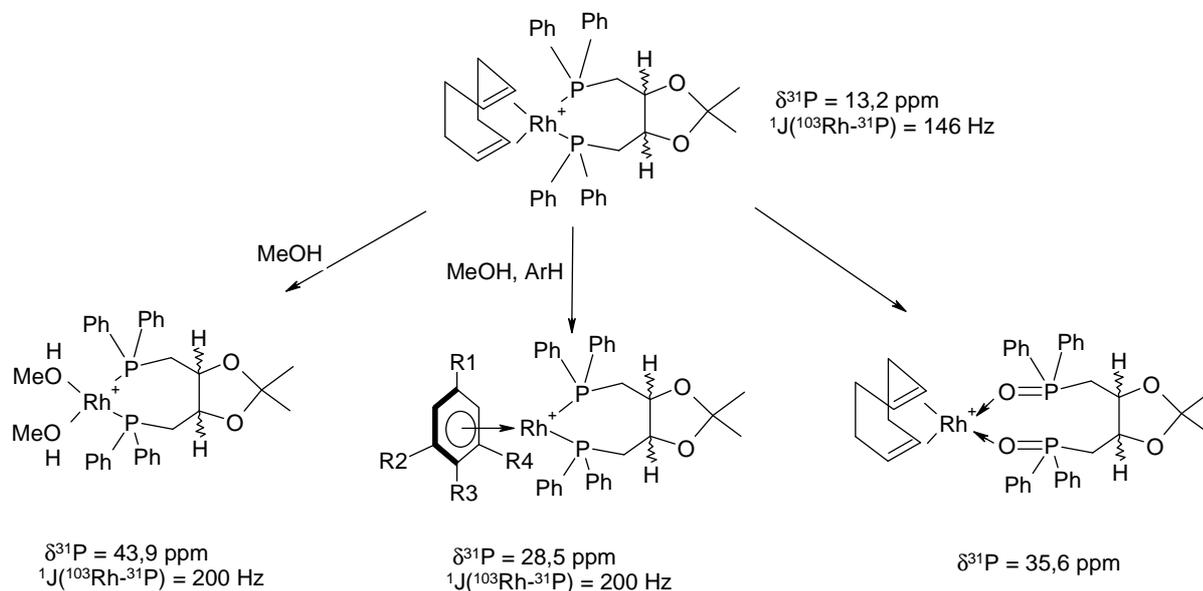


Figure III-30 : Espèces cationiques formées lors de l'hydrogénation du précurseur et données spectroscopiques ($\delta^{31}\text{P}$ et $^1\text{J}^{(103}\text{Rh-}^{31}\text{P})$) correspondantes décrites dans la référence 261. Le contre-ion non mentionné pour plus de clarté est $[\text{BF}_4]$.

La littérature rapporte également la formation d'autres espèces en présence d'un co-solvant aromatique²⁶¹ tel que le benzène, le p-xylène ou le mésitylène mais aussi en présence du contre-anion BPh_4^- dans CH_2Cl_2 . Ces complexes sont respectivement caractérisés par la coordination du noyau aromatique et par un doublet en ^{31}P à 43,9 ppm (dans MeOH) avec une constante de 200,5 Hz et un doublet à 17,6 ppm (dans CH_2Cl_2 avec une constante de 200,5 Hz).

D'autre part, différents complexes dimères du rhodium ont déjà été décrits (Figure III-31). En présence de diéthyléther et de méthanol un dimère à pont éther a été caractérisé. D'autres dimères ont été indentifiés en présence du ligand (*R*)-phénylbis(diphénylphosphino)éthane dans le méthanol.

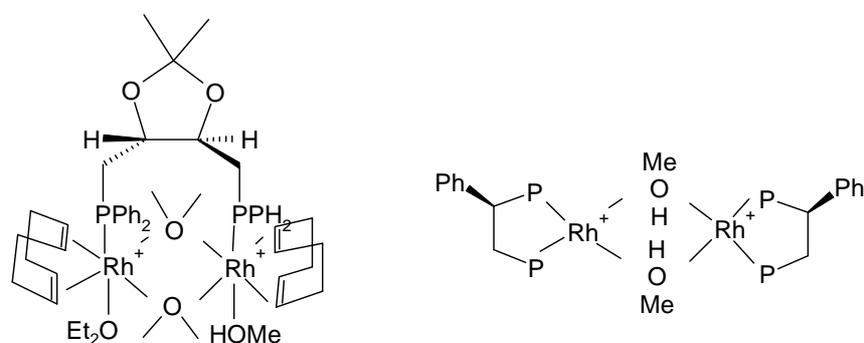


Figure III-31 : Structures de dimères décrits dans la littérature.²⁶¹

²⁶¹ L. O. Nindakova, B. A. Shainyan, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2001**, 50(10), 1855-1859.

(b) Compléments bibliographiques spécifiques à l'hydrogénation du complexe MeDUPHOS

La littérature²⁶² décrit l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{BF}_4]$ dans le méthanol $\text{MeOH-}d_4$ et caractérise l'espèce obtenue, instable en l'absence du méthanol, comme le complexe dissolvaté $[\text{Rh}\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}(\text{MeOH})_2][\text{BF}_4]$. L'espèce a été caractérisée sur deux appareils en ^{31}P dans $\text{MeOH-}d_4$: sur un 162,0 MHz elle est identifiée comme donnant un doublet à 102,5 ppm avec une constante $^1J(^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P})$ de 204 Hz et sur un 121,4 MHz comme un doublet à 99,2 ppm de constante $^1J(^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P})$ de 204,4 Hz.

(c) Compléments bibliographiques aux données spectroscopiques

Afin de paramétrer au mieux les expériences en 2D telles que les HMQC $^{103}\text{Rh-}^1\text{H}$ et $^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P}$, nous avons pris en compte les valeurs des constantes indiquées dans le paragraphe Chapitre III.3. Ainsi, pour la valeur moyenne de la constante de couplage rhodium-hydrure nous choisissons de prendre 20 Hz.

Les données spectroscopiques en RMN ^1H et ^{13}C pour le cyclooctane, le cyclooctène et le 1,5-cyclooctadiène sont fournies dans le Tableau III-25.

Tableau III-25 : Données théoriques(*) des déplacements chimiques ^1H et ^{13}C dans CDCl_3 pour les dérivées cyclooctane, cyclooctène et 1,5-cyclooctadiène.

	Cyclooctane (a)	Cyclooctène (b)	1,5-Cyclooctadiène (c)
$\delta ^1\text{H}$ (en ppm)	1,53	2,14 (s large, 4H) 1,49 (s large, 8H)	5,58 (s large, 4H) 2,36 (s large, 8H)
$\delta ^{13}\text{C}$ (en ppm)	26,90	130,00 (HC=) 29,33 ; 26,29 ; 25,60	128,70 (HC=) 28,18

(*) Données SDBS enregistrées dans CDCl_3 , à (a) 300 MHz, (b) 89,56 MHz, (c) 90 MHz.

(2) Etude des espèces dans un tube sous pression

La première série d'analyses a été réalisée dans un tube en saphir de 10 mm avec pour objectif d'analyser le milieu sous une pression d'hydrogène maintenue à 20 bar. Ce tube peut être directement raccordé à la vanne de prélèvement de l'autoclave : il n'y a donc aucun contact avec l'air et le tube est pressurisé à la même pression que celle de l'autoclave. Le tube de 10 mm présente l'avantage d'une bonne diffusion du gaz dans la solution. Cependant les analyses peuvent être limitées par la faible résolution due à l'usinage des parois du tube ainsi qu'à la sonde elle-même. En outre, avec la sonde TBO 10 mm trois canaux $\text{X}\{\text{H}\}\{\text{P}\}$ utilisée sur l'appareil 400 MHz, seuls les noyaux ^1H , ^{31}P et ^{13}C peuvent être analysés.

²⁶² M. J. Burk, F. Bienewald, S. Challenger, A. Derrick, J. A. Ramsden, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3290-3298.

Le chargement du tube et son transport de l'autoclave au spectromètre se fait à température ambiante dans un réceptacle adapté. Le tube est ensuite placé dans le spectromètre, des analyses sont réalisées à 25°C puis le spectromètre est refroidi à -50°C.

Dans cette série, nous avons étudié la réactivité des complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ (Figure III-29) en solution dans CD_2Cl_2 sous 20 bar de pression d'hydrogène. Le choix du dichlorométhane deutérié comme solvant d'analyse est motivé par trois raisons : le dichlorométhane permet de très bien solubiliser le complexe, de descendre en température et a été le solvant d'analyse utilisé lors d'une première mesure initiée lors d'une thèse précédente.

(a) Etude de l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ dans CD_2Cl_2

L'autoclave est chargé avec le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ solubilisé dans CD_2Cl_2 . Après 1h de réaction, le tube de saphir est rempli sous 20 bar d'hydrogène. On commence par réaliser une première série d'analyses à 25°C. Le spectre ^1H montre que la zone proton (0 – 12 ppm) est largement modifiée par rapport au complexe de départ. Nous retrouvons le signal de la fraction CH_2Cl_2 du solvant, à 5,37 ppm, les résidus d'acétone de synthèse à 2,156 ppm et une impureté à 1,574 ppm, déjà présents dans l'analyse du complexe initial dans CD_2Cl_2 dans les mêmes conditions. L'étude de la zone hydrure, de 0 à -30 ppm, montre qu'une augmentation par 500 de la sensibilité par rapport à la zone proton est nécessaire pour pouvoir observer des hydrures. La température d'analyse est ensuite abaissée à -50°C : nous retrouvons les mêmes spectres mais avec des pics plus fins.

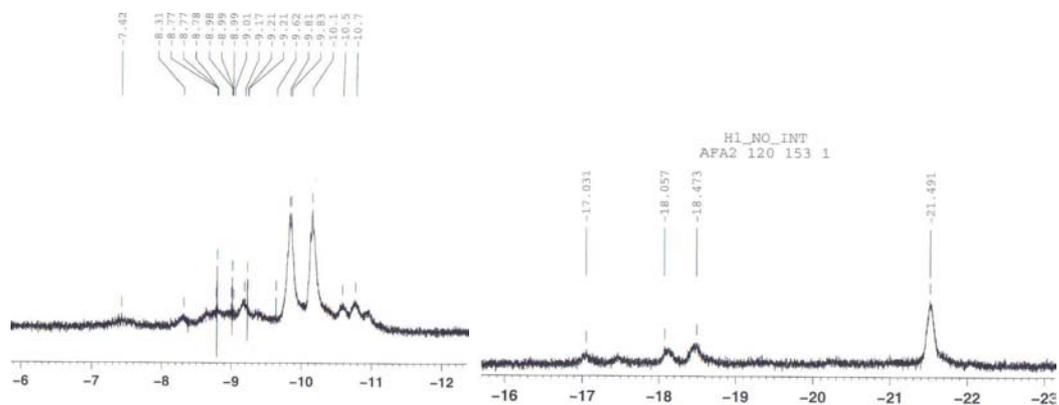


Figure III-32 : Spectre RMN ^1H à -50°C dans CD_2Cl_2 des zones -6 à -12 ppm et -16 à -23 ppm avec la sonde 10 mm TBO BB/2.

Dans ces conditions, les analyses en $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ montrent un massif de systèmes de pics entre -20 et 60 ppm à la place du doublet à 12,48 ppm pour le complexe seul. Le septuplet du contre-anion $[\text{PF}_6]^-$ ne subit aucune modification (-144,60 ppm).

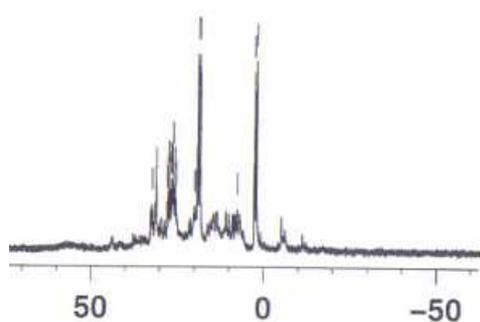


Figure III-33 : Spectre RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ à -50°C des zones de 70 à -60 ppm avec la sonde 10mm TBO BB/2.

Plusieurs espèces sont donc formées au cours de cette hydrogénation. Nous allons nous focaliser sur l'espèce hydrure majoritaire. Elle est caractérisée par un doublet large centré à $-9,97$ ppm. Le découplage large bande $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ montre que l'on passe d'un doublet large à un singulet large. Ce couplage est confirmé en HMQC $^{31}\text{P}-^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (constante de couplage imposée de 10 Hz) : le signal à $-9,97$ ppm couple avec les deux familles de phosphore qui apparaissent sous la forme de doublets de triplets à $20,77$ ppm et $4,34$ ppm. La COSY $^{31}\text{P}-^{31}\text{P}$ montre un couplage entre les deux phosphores mais *a priori* avec une faible constante. Puisque après le découplage large bande, le signal de l'hydrure à $-9,97$ ppm apparaît sous forme d'un singulet large de sorte que nous pouvons conclure que le couplage $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$ résiduel est très faible. L'espèce renferme donc deux familles de phosphores et une famille d'hydrures.

On peut raisonnablement proposer que la constante de couplage du triplet soit la constante $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$ qui vaut respectivement 103 Hz et 92 Hz pour chacune des deux familles de phosphores à $20,77$ ppm et $4,34$ ppm.

Le spectre ^{31}P non découplé ^1H montre un triplet large pour le signal en phosphore à $4,34$ ppm et ce signal devient, après découplage, un doublet de triplets. On calcule une constante de couplage $^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H})$ de 124 Hz. Le signal à $20,77$ ppm, doublet large en ^{31}P devient un doublet de triplets fins. Le couplage entre cette famille de phosphores et l'hydrure est donc faible. On a donc deux familles de phosphores non équivalentes : l'une est en *cis* de l'hydrure (faible constante $^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H})$) et l'autre en *trans* de l'hydrure ($^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 124$ Hz).

En nous appuyant sur les travaux d'Imamoto²⁶³ réalisés sur la miniPHOS et sur ces observations, nous pouvons proposer une espèce majoritaire dihydrure portant deux phosphines dont les déplacements chimiques sont résumés dans le Tableau III-26 et la structure est présentée ci-dessous (Figure III-34).

Tableau III-26 : Attribution des déplacements chimiques pour l'espèce majoritaire dans CD_2Cl_2 à -50°C (δ en ppm et J en Hz).

$\delta^1\text{H}$	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$	$^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H})$	$\delta^{31}\text{P}$	$^2\text{J}(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$
$-9,97$	faible	124	$4,34$ <i>cis</i>	faible	92

²⁶³ I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Organometallics*, **2001**, 20, 545-549.

		faible	20,77 <i>trans</i>	faible	103
--	--	--------	--------------------	--------	-----

Conditions d'analyses : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ dans CD_2Cl_2 à -50°C .

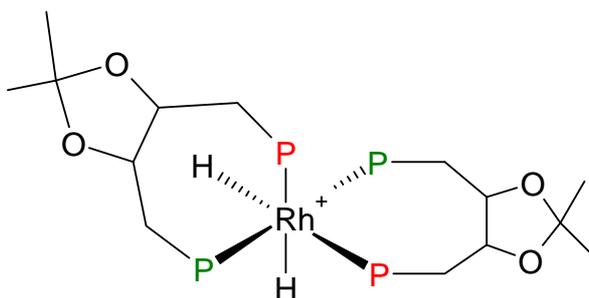
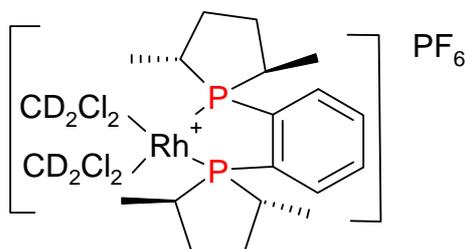


Figure III-34 : Structure proposée pour l'espèce majoritaire dans CD_2Cl_2 à -50°C . (Les substituants phényles du phosphore n'ont pas été représentés pour plus de clareté).

(b) Etude de l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans CD_2Cl_2

Après deux heures de réaction en autoclave dans les mêmes conditions, l'échantillon prélevé sous pression montre, en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, que le doublet caractéristique à 75,98 ppm du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans CD_2Cl_2 à 25°C ($^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 148$ Hz) a disparu pour laisser place à un doublet à 87,05 ppm (CD_2Cl_2 à 25°C). Ce doublet est caractérisé par une constante de 116 Hz. Le spectre RMN ^1H ne fait apparaître aucun signal dans la zone hydrure. L'analyse de la zone des protons éthyléniques du COD montre des modifications. De nouveaux échantillons sont prélevés après 7 heures et 24 heures de réaction et les mêmes profils sont observés.

Dans le cas du ligand (S,S)-MeDUPHOS, nous pouvons proposer comme espèce majoritaire un complexe dissolvaté bien que le dichlorométhane soit connu comme étant un solvant faiblement coordonnant.



$$\delta_{\text{P}} = 87,05 \text{ ppm}$$

$$^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 116 \text{ Hz}$$

Figure III-35 : Structure proposée pour le complexe dissolvaté.

Les complexes précurseurs cationiques $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ montrent des comportements différents sous pression de H_2 dans le dichlorométhane

deutérié. Nous nous sommes intéressés à cette même réaction dans un solvant plus coordonnant, le méthanol deutérié, dans des conditions analogues mais en utilisant un tube qui permet d'accéder aux déplacements chimiques du rhodium.

(3) Etude des espèces piégées à basse température

La seconde série d'analyses RMN a été réalisée dans un tube 5mm rodé classique. L'intérêt principal d'utiliser un tel tube est de pouvoir utiliser une sonde TBI 5mm trois canaux $\mathbf{H}\{\mathbf{P}\}\{\mathbf{X}\}$, qui permet de mesurer le déplacement chimique du rhodium et d'avoir beaucoup plus d'informations sur la sphère de coordination du complexe. Nous avons adapté à l'extrémité de la vanne de prélèvement un dispositif permettant de remplir le tube à travers le septum en évitant les risques de surpression (*cf.* photographie du montage au paragraphe V.2.2 du Chapitre IV). Le remplissage du tube se fait à basse température, celui-ci étant plongé dans un mélange d'azote liquide et d'éthanol. Durant le transport de l'autoclave au spectromètre, le tube est placé dans un Dewar refroidi de la même manière. Le tube est ensuite placé dans le spectromètre refroidi à -50°C .

Nous avons choisi de changer le solvant d'analyse, en prenant $\text{MeOH-}d_4$ car il correspond aux solvants alcooliques utilisés classiquement en hydrogénation. Il permet également de travailler à -50°C .

(a) Etude de l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(\mathbf{1,5-COD})\{\mathbf{(S,S)-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$

Comme décrit précédemment, nous réalisons l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(\mathbf{1,5-COD})\{\mathbf{(S,S)-DIOP}\}]$ dans $\text{MeOH-}d_4$ (concentration 0,0268 mol/l) sous 30°C et 20 bar de H_2 . Un premier échantillon est analysé après 1h30 de réaction.

L'étude du spectre ^1H montre dans la zone des protons trois pics intenses à 5,63 ppm relatifs à l'eau résiduelle dans le solvant, 3,37 ppm qui correspond à la fraction $\text{CH}_3\text{-OH}$ du solvant et enfin à 1,59 ppm. L'agrandissement de la zone hydrure du spectre ^1H montre la présence de trois signaux dont la multiplicité est affectée par le découplage ^{31}P large bande.

L'espèce minoritaire observée (Figure III-36) est présente sous la forme d'un doublet large à -9,77 ppm qui, après découplage phosphore large bande, devient un singulet large. La constante $^1\text{J}(^{31}\text{P-}^1\text{H})$ calculée est de 128 Hz. Cette espèce correspond au complexe identifié précédemment dans le dichlorométhane, le monomère de rhodium(III) dihydrure portant deux phosphines Figure III-34).

Comme le montrent les spectres (a) et (b) de la Figure III-36, les multiplets à -6,79 et -7,19 ppm deviennent, après découplage large bande en ^{31}P , des triplets de constantes de couplages respectives 17,8 Hz et 17,3 Hz.

Nous attribuons ces deux signaux à deux hydrures pontés qui couplent avec deux rhodiums équivalents et à plusieurs phosphores non équivalents.

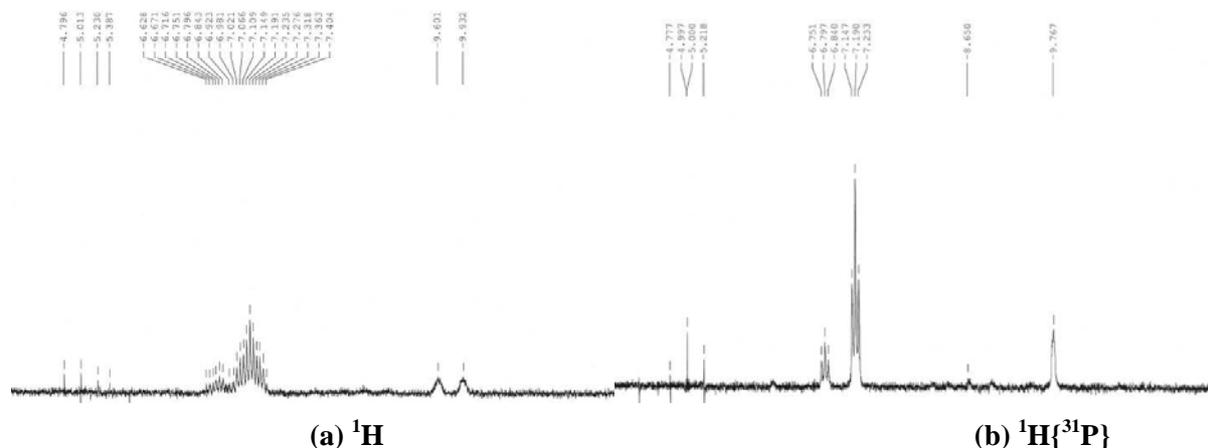


Figure III-36 : Spectres ^1H et $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$, agrandissements de la zone hydrure.

Le spectre ^{31}P (Figure III-37) renferme de nombreux signaux sans que le doublet à 12,24 ppm du complexe initial $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{S,S})\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ ne soit présent. Nous nous intéressons aux signaux majoritaires pour lesquels l'étude par COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ met en évidence le couplage entre les signaux majoritaires.

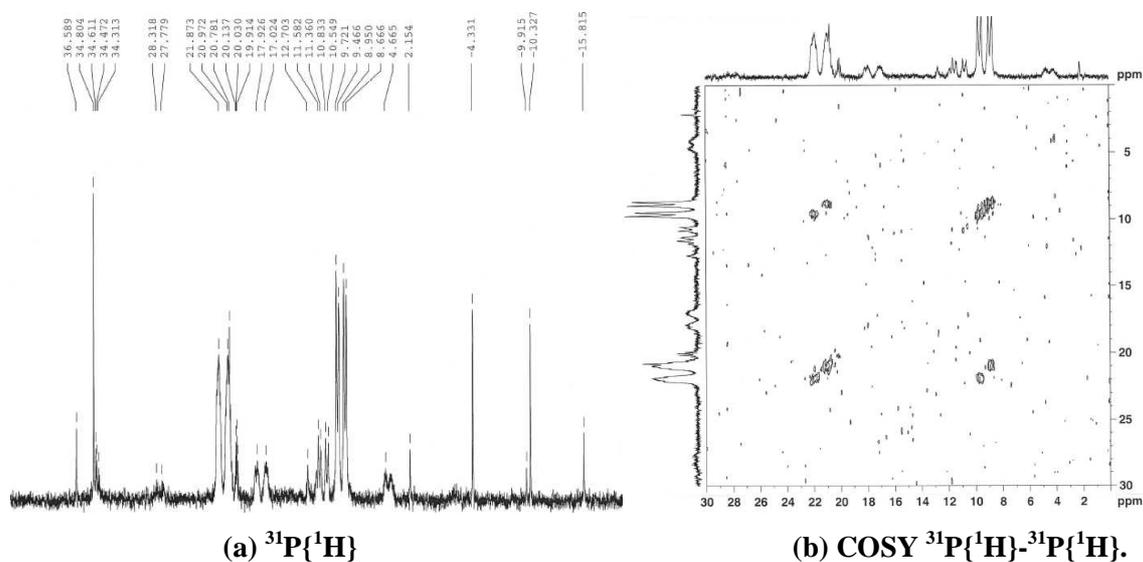


Figure III-37 : (a) Spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, agrandissement zone phosphore (le septuplet du PF_6 à -144,7 ppm n'est pas représenté) et (b) carte des corrélations COSY $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

La cartographie HMQC $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ réalisée avec une constante $J(^{31}\text{P}\text{-}^1\text{H})$ de 128 Hz montre une corrélation entre le doublet à 21,42 ppm et le triplet hydrure à -7,19 ppm. Aucune corrélation n'est observée entre le doublet de doublet à 9,19 ppm et les hydrures dans les conditions de l'analyse, ni entre l'hydrure à -6,79 ppm (triplet) et les phosphores.

Nous retrouvons en outre, la corrélation de l'hydrure singulet large à -9,77 ppm et du doublet large peu intense à 5,0 ppm qui correspond au dihydrure de rhodium monomère identifié dans CD_2Cl_2 (Figure III-34).

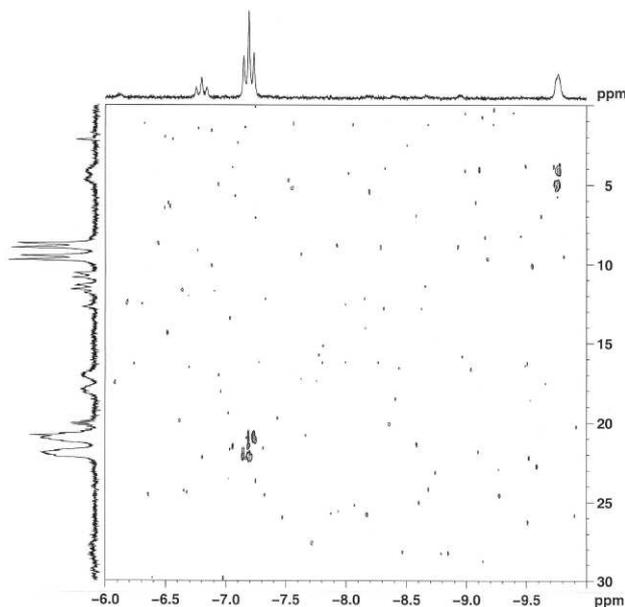


Figure III-38 : Carte des corrélations HMQC $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-}^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ avec $J(^{31}\text{P}\text{-}^1\text{H}) = 128 \text{ Hz}$.

Un second prélèvement est réalisé après 24 heures de réaction : les profils en proton, hydrure et phosphore sont identiques à ceux du premier prélèvement. Nous allons à présent nous intéresser aux couplages avec le rhodium rendu possible par l'utilisation d'une sonde particulière.

Plusieurs HMQC $^{103}\text{Rh}\text{-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ sont réalisées sur les deux échantillons en affinant la constante de couplage $^1J(^{103}\text{Rh}\text{-}^{31}\text{P})$ à 120; 130, 145 et 150 Hz (Figure III-39). Nous caractérisons alors un premier rhodium à -8820 ppm qui corréle avec le doublet de doublet à 9,19 ppm en ^{31}P et avec le doublet large à 21,42 ppm. Nous notons l'existence d'un second rhodium à -8900 ppm qui corréle avec un doublet de doublet à 11,5 ppm.

L'analyse des corrélations 2D est complétée par des irradiations sélectives en ^{103}Rh ou large bande en ^{103}Rh sur les noyaux ^1H et ^{31}P qui confirment l'attribution.

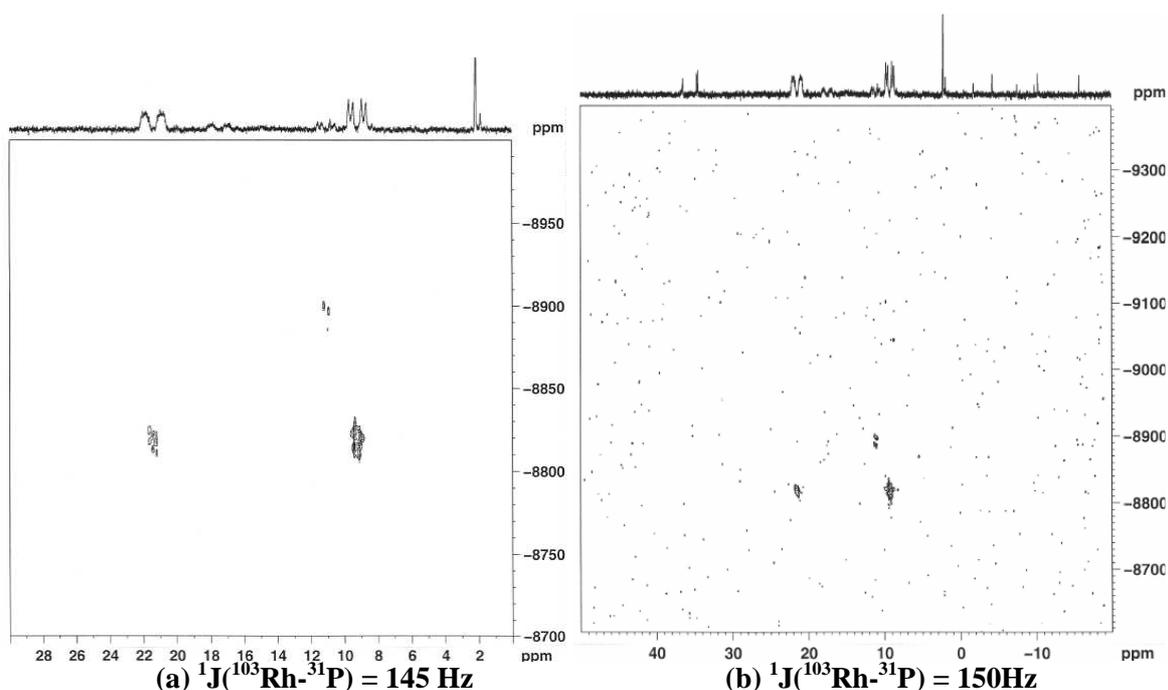


Figure III-39 : Cartes des corrélations HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

Les attributions des déplacements chimiques des différentes espèces sont résumées dans le Tableau III-27.

Tableau III-27 : Attribution des déplacements chimiques pour les espèces dans $\text{MeOH}-d_4$ à -50°C (δ en ppm et J en Hz).

Espèce	$\delta^1\text{H}(\ddagger)$	$^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H})$	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$	$\delta^{31}\text{P}(\ddagger)$	$^2\text{J}(^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$	$\delta^{103}\text{Rh}$
1	-7,19(m)	16	17,3	9,19 (dd)	43	127	-8820
				21,92 (dl)	ND	146	
2	-6,79(m)	18	17,8	11,08 (dd)	40	126	-8900
3	-9,77 (dl)	128	-	4,66 (dl)	-	-	ND

Conditions d'analyses : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH}-d_4$ à -50°C . (\ddagger) Multiplicité indiquée pour le spectre ^1H , (\ddagger) Multiplicité indiquée pour le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$; Abréviations : m : massif, d : doublet, dl : doublet large.

Compte tenu de nos observations et des éléments de la littérature nous pouvons formuler plusieurs hypothèses. Comme nous l'avons déjà souligné, l'Espèce 3 du Tableau III-27 correspond à l'espèce décrite dans la Figure III-34. Le déplacement chimique du ^{103}Rh n'a pas pu être déterminé soit du fait de la faible concentration de l'espèce en solution, soit du fait d'une valeur du rhodium en dehors de la zone observée.

Nous pouvons proposer pour l'espèce majoritaire (Espèce 1 du Tableau III-27) un dimère du rhodium caractérisé par deux hydrures en pont (multiplet à -7,19 ppm) et deux familles de phosphores non équivalents (9,19 et 21,92 ppm) dont la coordination doit être en position axiale et équatoriale. La sphère de coordination est complétée par des molécules de solvant coordonnées (Figure III-40).

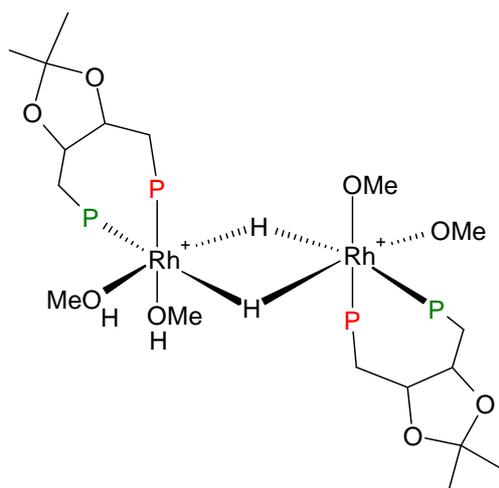
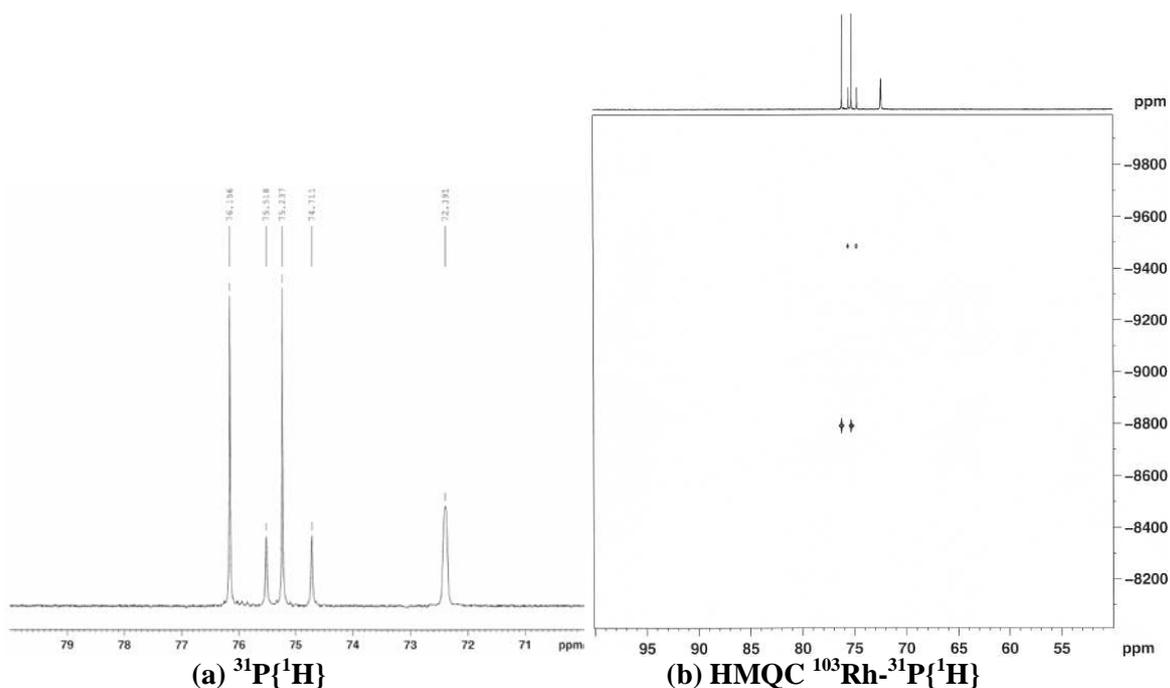


Figure III-40 : Structure proposée pour l'espèce majoritaire dans $\text{MeOH-}d_4$ (les substituants phényles du phosphore n'ont pas été représentés pour plus de clareté).

(b) Etude de l'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$

Caractérisation du précurseur $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$

Préalablement à la réaction d'hydrogénation, le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ est caractérisé avant hydrogénation dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C , température d'analyse des espèces intermédiaires. Cette analyse montre que deux espèces coexistent, l'une majoritaire qui correspond à la description faite dans la littérature,²⁶⁴ l'autre minoritaire qui n'est pas séparée dans un solvant tel que CDCl_3 à 25°C . Pour qu'elle soit visible dans ce solvant il faut diminuer la température à -20°C .



²⁶⁴ C. Simons, U. Hanefeld, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, T. Maschmeyer, *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 5829 – 5835.

Figure III-41 : (a) Agrandissement du spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (b) carte HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 140$ Hz du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C .

La recherche du ^{103}Rh à -50°C dans $\text{MeOH-}d_4$ par HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}$ à la caractérisation des deux rhodiums correspondant à ces deux doublets.

Tableau III-28 : Attribution des déplacements chimiques pour chaque espèce dans $\text{MeOH-}d_4$ à 25°C (δ en ppm et J en Hz)

Espèces	$\delta^{31}\text{P}$ ‡	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$	$\delta^{103}\text{Rh}$
Espèce majoritaire : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	75, 69 (d)	149	-8792
Espèce minoritaire	75,11 (d)	131	-9487

Conditions d'analyse : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C , ‡ Multiplicité indiquée pour le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$; **Abréviation :** d : doublet.

Hydrogénation du précurseur $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ dans $\text{MeOH-}d_4$

L'hydrogénation du précurseur $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ est effectuée selon le protocole et dans les conditions présentées au paragraphe précédent. Après 1h30 de réaction à 30°C sous 20 bar de H_2 un prélèvement est effectué à basse température et analysé à -50°C . Il montre en $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ la présence d'un doublet majoritaire à 99,59 ppm, d'un doublet correspondant au complexe de départ, d'un singulet à 72,40 ppm et de massifs de faibles intensités entre 85 et 110 ppm.

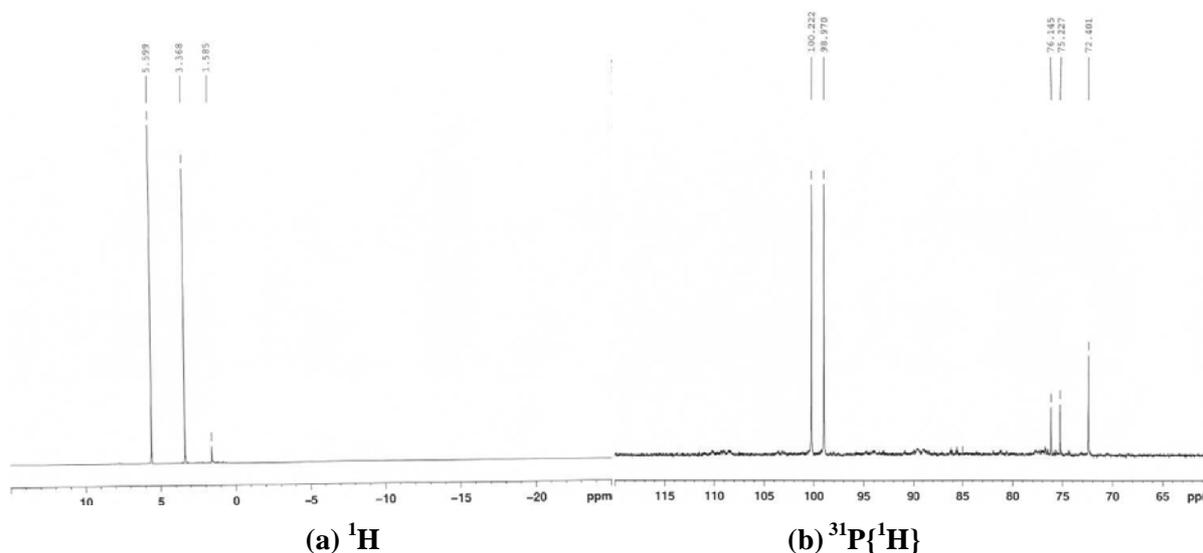


Figure III-42 : (a) Spectre ^1H , (b) Agrandissement du spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C .

L'étude de la zone hydrure du spectre ^1H montre la présence de très faibles quantités d'hydrures. La recherche en ^{103}Rh par HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}$ conduit à la localisation de deux atomes de rhodium, l'un à -8546 ppm correspondant à l'espèce majoritaire et l'autre à -8792 ppm correspondant à l'espèce minoritaire.

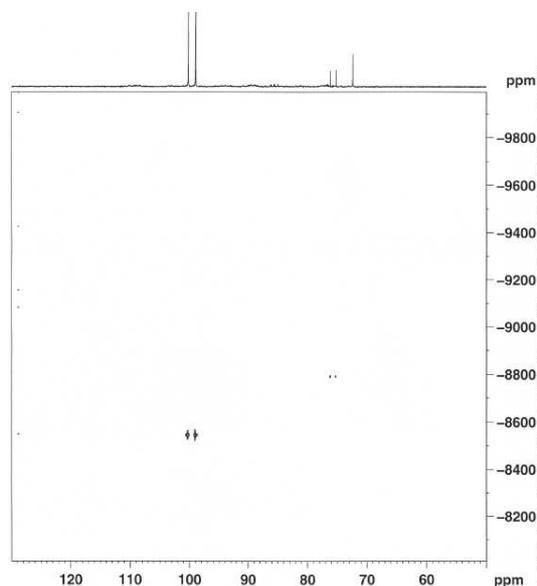


Figure III-43 : Carte HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$; $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 202 \text{ Hz}$ dans $\text{MeOH}-d_4$ à -50°C .

L'hydrogénation du milieu est poursuivie durant 24 heures et un prélèvement est ensuite réalisé pour effectuer des analyses ^1H et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Elles montrent la présence du doublet à 99,61 ppm ($^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}) = 203 \text{ Hz}$) et du singulet à 72,38 ppm. Le complexe précurseur $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{S,S})\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ n'apparaît plus. De nombreux signaux sont apparus en phosphore entre 75 et 120 ppm correspondant pour les signaux majoritaires à ceux présents en faibles quantités dans le premier milieu étudié. De même, on retrouve les hydrures précédemment identifiés mais avec des intensités plus grandes.

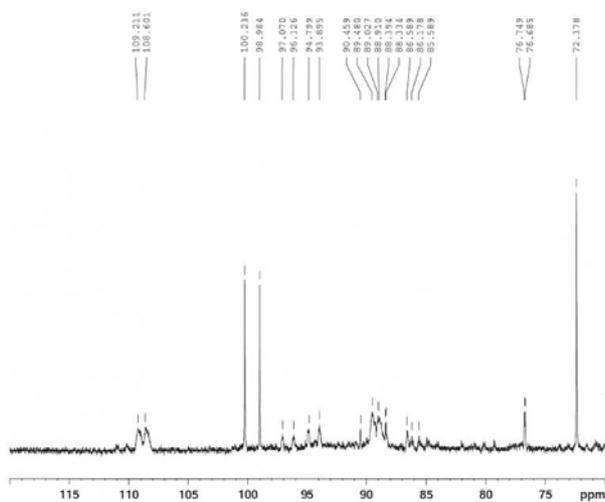


Figure III-44 : Agrandissement du spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dans $\text{MeOH}-d_4$ à -50°C .

Tableau III-29 : Attribution des déplacements chimiques ^{31}P et ^{103}Rh des espèces dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C (δ en ppm et J en Hz).

Espèces	$\delta^{31}\text{P}$ (‡)	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P})$	$\delta^{103}\text{Rh}$
Espèce majoritaire :	99,59 (d)	203	- 8546
Espèce minoritaire :	75,69 (d)	149	- 8792
Espèce 3	-72, 38	-	ND

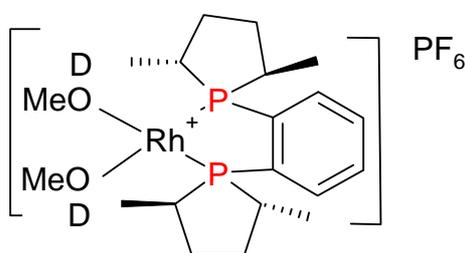
Conditions d'analyse : Solution dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C , (‡) Multiplicité indiquée pour le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$;
Abréviations : d : doublet, ND : non déterminé.

Les déplacements chimiques relatifs à l'espèce majoritaire sont résumés dans le Tableau III-30, qui précise également ceux du précurseur de départ. Par comparaison avec les éléments de la littérature présentés au paragraphe III.1.1(1)(b) du Chapitre III on peut donc conclure sans ambiguïté que l'espèce majoritaire détectée après 2 heures de réaction est le complexe dissolvaté caractérisé par un rhodium à -8546 ppm (Entrée 1).

Tableau III-30 : Attributions des données spectroscopiques pour les différentes espèces dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C (δ en ppm et J en Hz).

Entrée	Espèces	$\delta^{31}\text{P}$	$^1\text{J}(^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P})$	$\delta^{103}\text{Rh}$
1	Espèce dissolvatée : [Rh(MeOH- d_4) $_2$ {(S,S)-MeDUPHOS}][PF $_6$]	99,59	203	- 8546
2	Complexe précurseur : [Rh(1,5-COD){(S,S)-MeDUPHOS}][PF $_6$]	75,69	149	-8792
3	Espèce coexistente avec le précurseur	75,11	131	- 9487

Conditions d'analyse : Solution dans $\text{MeOH-}d_4$ à -50°C .



$$\begin{aligned}\delta_{\text{P}} &= 99,09 \text{ ppm} \\ \delta_{\text{Rh}} &= - 8546 \text{ ppm} \\ ^1\text{J}(^{103}\text{Rh-}^{31}\text{P}) &= 203 \text{ Hz}\end{aligned}$$

Figure III-45 : Structure proposée pour le complexe dissolvaté.

Nous avons décrit précédemment la présence dans le complexe cationique de départ d'un doublet minoritaire absent après hydrogénation. Deux explications peuvent être formulées, soit le complexe n'est plus visible compte tenu des intensités relatives, soit ce complexe a été hydrogéné.

Plusieurs conclusions peuvent être avancées concernant la persistance du complexe précurseur $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ en début de réaction. Puisqu'une faible fraction du complexe de départ persiste on peut imaginer soit que la réaction d'hydrogénation est lente et donc qu'il faut plus d'une 1h30 à 30°C sous 20 bar de H_2 avec une agitation vigoureuse de 1200 tr/min pour hydrogéner tout le complexe, soit qu'il existe un équilibre entre le COD non hydrogéné et $\text{MeOH-}d_4$ capable de le déplacer.

L'étude de l'hydrogénation des deux complexes $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ apporte de nombreuses informations sur le comportement des deux précurseurs. Elle montre que pour des conditions d'hydrogénation analogues et un même temps de réaction (1h30 à 2h à 30°C, 20 bar d'hydrogène et une agitation de 1200 tr/min) des espèces très différentes sont obtenues. Le complexe en (S,S) -DIOP conduit à la formation d'espèces hydrures alors que la (S,S) -MeDUPHOS conduit à la formation d'une espèce dissolvatée. L'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ conduit dans CD_2Cl_2 à une espèce majoritaire qui est un monomère du rhodium dihydrure et dans $\text{MeOH-}d_4$ à une espèce majoritaire qui est un dimère du rhodium à pont hydrure et qui renferme deux molécules de solvant coordonnées.

Des calculs théoriques préliminaires ont été réalisés par DFT sur ces précurseurs. Ils montrent qu'il n'y a pas de différence dans l'étape d'addition oxydante de H_2 entre les précurseurs $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ et $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$, et qu'il s'agit d'une réaction endothermique. Ces calculs vont pouvoir être repris et approfondis en prenant en compte ces espèces majoritaires.

III.1.2 Réactivité des complexes sous pression en présence de l'oxime de la 1-indanone

L'introduction d'un substrat susceptible de se coordonner au centre métallique est à présent étudiée. Nous avons choisi d'introduire l'oxime de la 1-indanone afin d'obtenir des informations sur son hydrogénation jusqu'ici peu décrit dans la littérature. Afin d'optimiser notre étude, nous avons pris le parti d'effectuer les mesures en tube de 5 mm pour avoir accès aux déplacements chimiques du ^{103}Rh et nous avons choisi le dichlorométhane deutérié pour débiter nos mesures. Comme il est faiblement coordonnant il y aura peu de compétition entre la coordination du solvant et celle du substrat.

Au cours de cette étude nous nous intéressons donc à la réactivité du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ en solution dans le dichlorométhane deutérié sous pression de 20 bar de H_2 en présence de l'oxime de la 1-indanone en proportions 1 : 1 (Figure III-46). Le prélèvement est effectué après 1h30 de réaction sous pression à froid, comme décrit au paragraphe III.1.1(3), les analyses RMN sont menées immédiatement à -50°C .

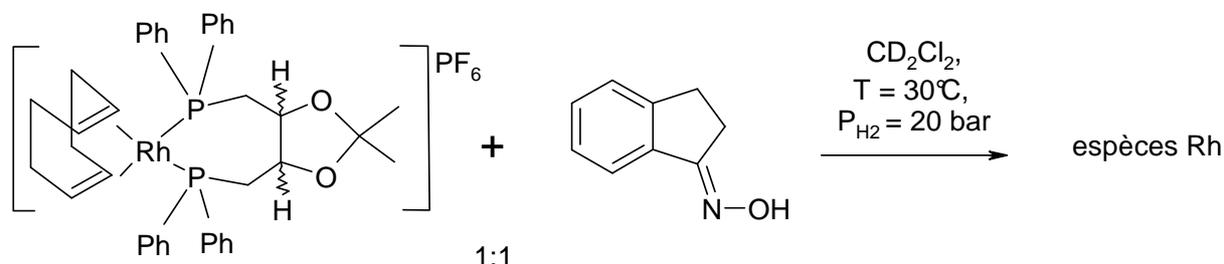


Figure III-46 : Réaction d'hydrogénation du complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ en présence de l'oxime de la 1-indanone.

La zone hydrure du spectre ^1H (Figure III-47) nous montre la co-existence de plusieurs espèces hydrures. Certaines espèces présentes dans cet échantillon semblent pouvoir se recouper avec celles présentes dans l'échantillon analysé en tube de 10 mm, en particulier les trois signaux de la zone de -8 à -12 ppm. Ils apparaissent plus fins, plus intenses et mieux résolus. La zone de -16 à -22 ppm présente des espèces proches de celles observées en l'absence de substrat. Le signal à -14 ppm est spécifique à l'analyse en présence de substrat.

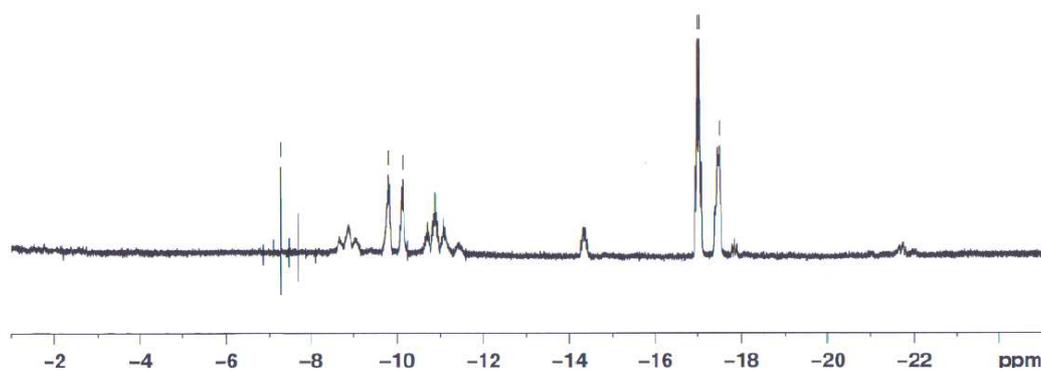


Figure III-47 : Spectre RMN ^1H à -50°C dans CD_2Cl_2 de la zone -2 à -24 ppm.

Les analyses en $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ montrent de nombreux massifs surcouplés dans la zone de -20 à 60 ppm. En l'absence de substrat, le spectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ne présente qu'un doublet à 12,48 ppm.

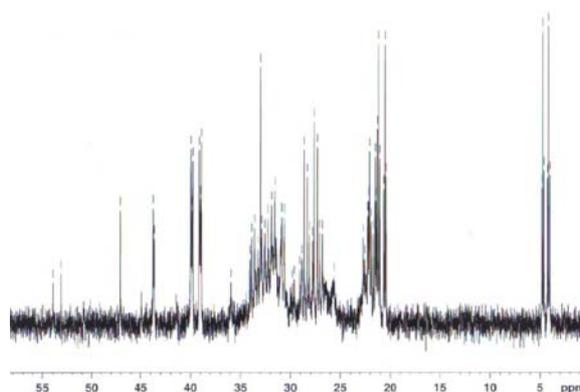


Figure III-48 : Spectre RMN ^{31}P de la zone -2 à -24 ppm.

Caractérisation ^{103}Rh de l'espèce $[\text{Rh}(\text{H})_2\{\text{S,S}\text{-DIOP}\}]^+$

Nous retrouvons à nouveau l'espèce majoritaire identifiée dans le paragraphe III.1.1(2)(a) par un doublet fin à -9,97 ppm en $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ qui corrèle avec deux triplets à 20,77 et 4,31 ppm en ^{31}P . La recherche rhodium par des HMQC $^{103}\text{Rh}\text{-}^{31}\text{P}$ ($^1\text{J}(^{103}\text{Rh}\text{-}^{31}\text{P}) = 95 \text{ Hz}$) et $^{103}\text{Rh}\text{-}^1\text{H}$ nous donne la valeur du déplacement chimique du rhodium à -9125 ppm. Le découplage sélectif du spectre proton pour un rhodium à -9125 ppm montre que le signal à -9,97 ppm passe d'un doublet très fin à un singulet (Figure III-49).

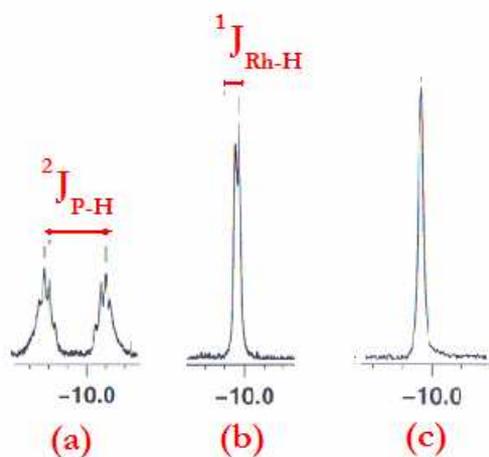


Figure III-49 : Agrandissement des spectres RMN avec la sonde du signal à 9,97 ppm : (a) ^1H , (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ et (c) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}\{\text{sel } ^{103}\text{Rh} = -9125 \text{ ppm}\}$.

Les analyses complémentaires réalisées confirment que les deux phosphores de la (S,S)-DIOP ne sont plus équivalents l'un est en *trans* d'un autre phosphore et l'autre en *trans* d'un hydrure et nous mesurons les valeurs des constantes correspondantes $^2\text{J}(^{31}\text{P}\text{-}^1\text{H})^{cis} = 14 \text{ Hz}$ et $^2\text{J}(^{31}\text{P}\text{-}^1\text{H})^{trans} = 128 \text{ Hz}$. L'espèce monomère cationique du rhodium (III) est donc ainsi complètement caractérisée et les données spectroscopiques sont résumées dans le Tableau III-26.

Tableau III-31 : Attribution des déplacements chimiques pour le complexe $[\text{Rh}(\text{H})_2\{(\text{S},\text{S})\text{-DIOP}\}]^+$ dans CD_2Cl_2 à -50°C (δ en ppm et J en Hz).

$\delta^1\text{H}$	$^1\text{J}({}^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$	$\text{J}({}^{31}\text{P}-^1\text{H})$	$\delta^{31}\text{P}$	$\text{J}({}^{31}\text{P}-^{31}\text{P})$	$^1\text{J}({}^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$	$\delta^{103}\text{Rh}$
-9,97	<10	128	4,31 <i>cis</i>	faible	92	-9125
		14	20,77 <i>trans</i>	faible	103	

Conditions d'analyses : $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(\text{S},\text{S})\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ dans CD_2Cl_2 à -50°C .

Caractérisation des dimères hydrures

Nous nous intéressons à présent à l'étude des autres espèces hydrures. L'étude des corrélations par HMQC et des découplages ^{103}Rh sélectifs mettent en évidence la formation de trois dimères différents présentant des hydrures pontés (apparaissant sous la forme de triplets surcouplés dans la zone à -8 et -12 ppm, encadrés dans la Figure III-50) et un hydrure porté par un des rhodiums (ils correspondent aux trois signaux de la zone de -14 à -18 ppm).

Le découplage large bande ^{31}P sur la zone de -7 à -13 ppm nous apporte de nombreuses informations préliminaires (Figure III-50).

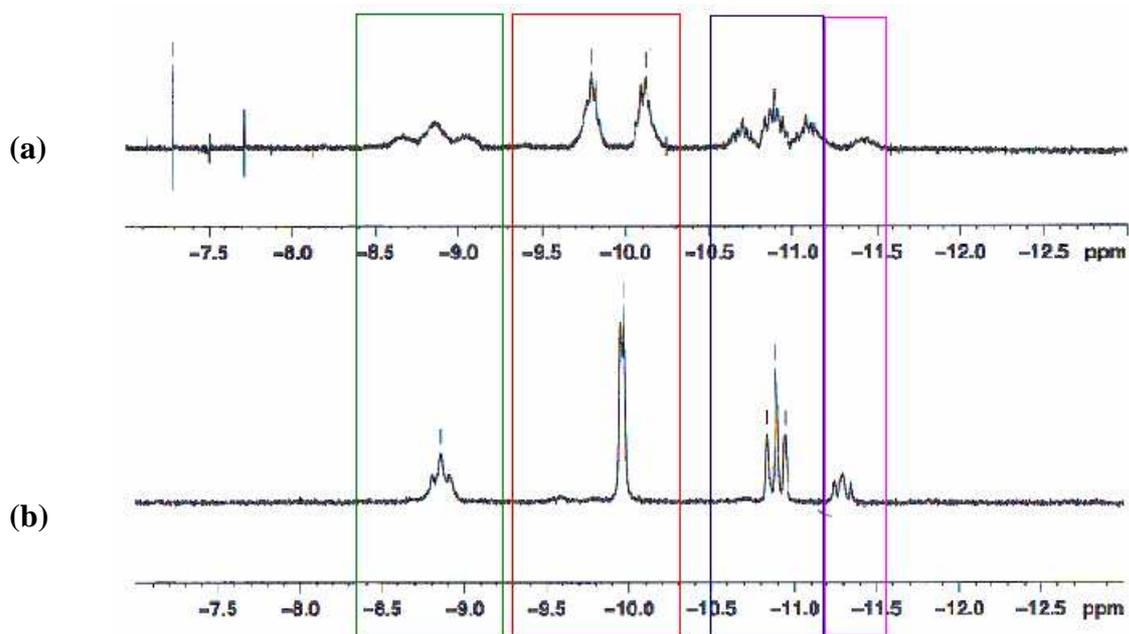


Figure III-50 : Influence du découplage ^{31}P sur la zone hydrure de -7 à -13 ppm : (a) ^1H , (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$.

Le découplage ^{31}P transforme les triplets très larges des hydrures à -8,89, -10,88 et -11,3 ppm en un triplet plus fin avec une constante $^1\text{J}({}^{103}\text{Rh}-^1\text{H})$ de l'ordre de 20 Hz.

Caractérisation du dimère I.

Dans un premier temps nous nous intéressons au dimère qui renferme l'hydrure ponté à -8,89 ppm. Nous mesurons une constante de couplage $J(^{31}\text{P}-^1\text{H})$ d'environ 75 Hz entre l'hydrure et deux phosphores équivalents. La COSY $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}-^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ confirme la corrélation entre l'hydrure à -8,89 ppm et -17,46 ppm. L'HMQC $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}-^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$, avec pour constante $J(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 75$ Hz, montre une corrélation entre l'hydrure à -17,46 ppm et un massif en phosphore à 25 ppm.

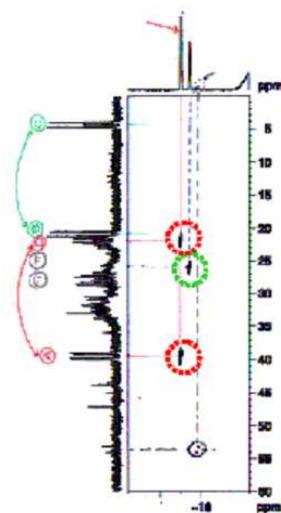


Figure III-51 : Agrandissement du spectre HMQC $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}-^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$.

Le découplage sélectif en rhodium à -7929,6 ppm (valeur déterminée préalablement par HMQC $^{103}\text{Rh}-^1\text{P}$ et $^{103}\text{Rh}-^1\text{H}$) simplifie les signaux des hydrures à -8,89 ppm et -17,46 ppm.

L'hydrure à -8,89 ppm est un hydrure ponté entre deux atomes de rhodium équivalents à 7929,6. L'hydrure à -17,46 ppm est terminal est porté par le rhodium à -7929,6 ; il couple avec deux phosphores équivalents avec une constante de 75 Hz. Nous proposons une structure centrosymétrique pour cette espèce dimère, représentée ci-dessous.

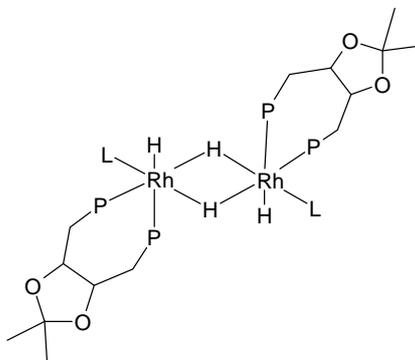


Figure III-52 : Structure proposée pour le dimère I. (L = oxime de la 1-indanone).

Caractérisation du dimère II.

Le second dimère identifié renferme l'hydrure à 10,88 ppm (Figure III-50) Le découplage large bande phosphore du spectre hydrure transforme le triplet multiplet à -10,88 ppm en triplet fin et résolu et nous mesurons donc J_{P-H} à environ 77 Hz. De plus, le quadruplet à -17,02 est simplifié en un doublet avec J_{P-H} égal à 19 Hz. Le découplage sélectif $^1H\{^{31}P\}$ avec un rhodium à -7985 ppm conduit à passer respectivement d'un triplet à un singulet et d'un doublet à un singulet comme le montre la Figure III-53.

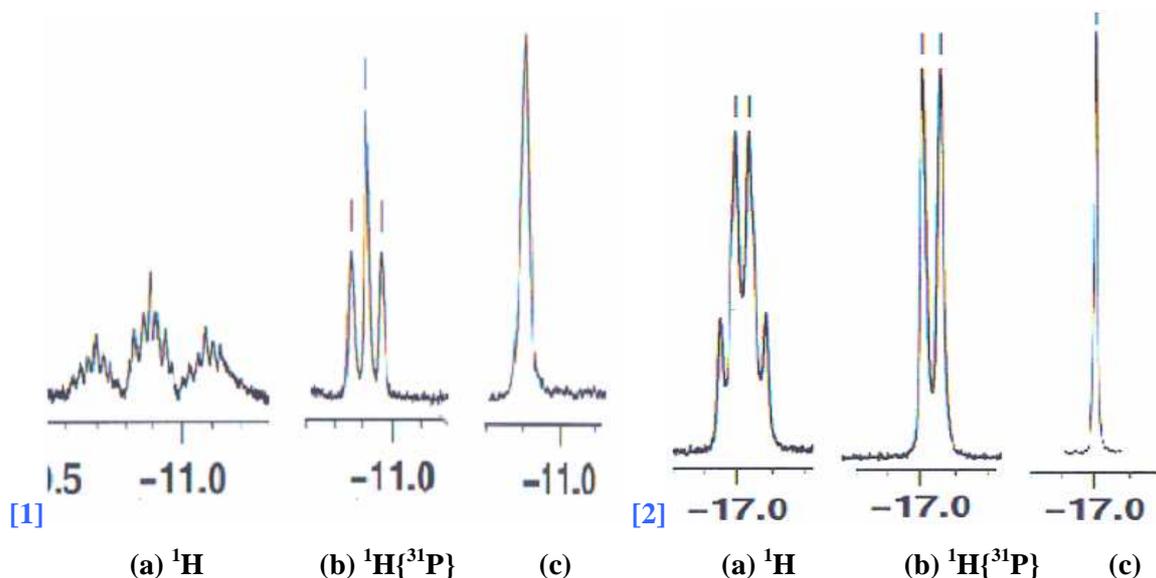


Figure III-53 : Agrandissements des spectres RMN [1] (a) 1H (b) $^1H\{^{31}P\}$ (c) $^1H\{^{31}P\}\{sel\ ^{103}Rh = -7985\ ppm\}$ et [2] (a) 1H (b) $^1H\{^{31}P\}$ (c) $^1H\{^{31}P\}\{sel\ ^{103}Rh = -7985\ ppm\}$.

L'HMQC $^{103}Rh-^{31}P$ de constante $^1J(^{103}Rh-^{31}P) = 95\ Hz$ montre le couplage entre le rhodium à -7985 ppm et le doublet de triplet en phosphore à 39,45 ppm. La COSY $^{31}P\{^1H\}-^{31}P\{^1H\}$ montre qu'il y a corrélation entre ce phosphore et un doublet à 21,5 ppm.

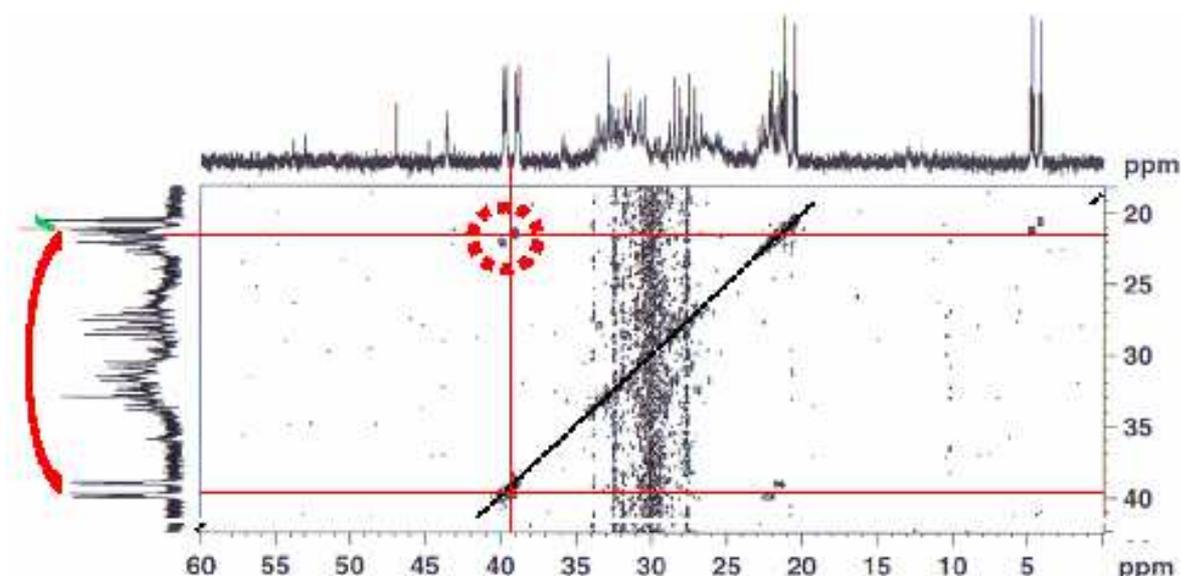


Figure III-54 : Agrandissement du spectre COSY $^{31}P-^{31}P$.

Nous en déduisons que l'hydrure à -10,89 ppm voit deux phosphores non équivalents, l'un en *trans* à 21,5 ppm ($^2J(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 77 \text{ Hz}$) et 39,45 ppm ($^2J(^{31}\text{P}-^1\text{H}) = 9 \text{ Hz}$) et deux rhodiums équivalents. L'hydrure à -17,02 ppm corrèle avec deux atomes de phosphore équivalents ($J_{\text{P-H}} = 19 \text{ Hz}$) et un seul rhodium.

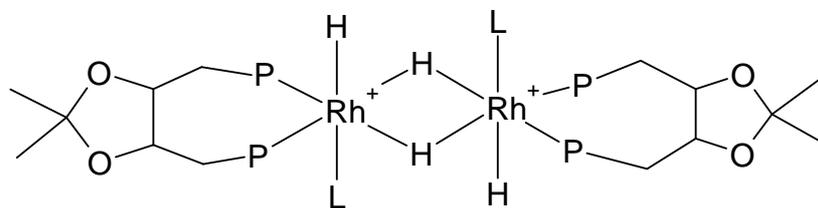


Figure III-55 : Structure proposée pour le dimère II. (L = oxime de la 1-indanone).

Caractérisation du dimère III.

La dernière espèce est un dimère non symétrique dans lequel on trouve les hydrures à -11,3 ppm et -14,7 ppm. La recherche en rhodium par HMQC $^{103}\text{Rh}-^1\text{H}$ nous donne deux rhodiums supplémentaires à -8039 ppm et -8652 ppm. L'agrandissement des zones hydrures (a) ^1H (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ et (c) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ {sel $^{103}\text{Rh} = -8036$ ou -8652 ppm} est présenté dans la Figure III-56.

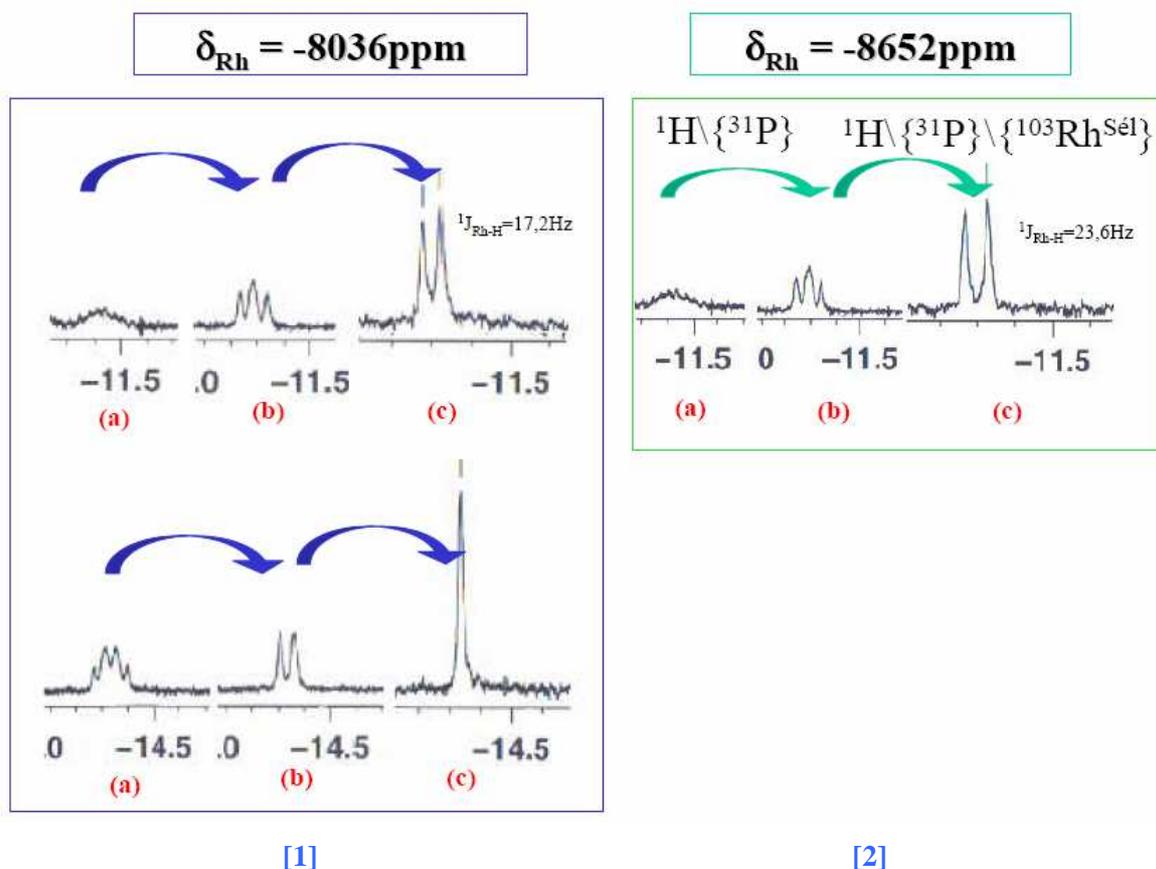


Figure III-56 : Agrandissements des spectres RMN [1] (a) ^1H (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (c) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ {sel $^{103}\text{Rh} = -8036$ ppm} et [2] (a) ^1H (b) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (c) $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ {sel $^{103}\text{Rh} = -8652$ ppm}.

Nous avons irradié sélectivement le spectre $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ d'abord avec une valeur du rhodium à -8039 ppm puis -8652 ppm. Dans le premier cas, deux sites sont affectés : le triplet déformé par découplage ^{31}P à -11,3 ppm, pour lequel on obtient un doublet et le doublet obtenu par découplage ^{31}P à -14,7 ppm, pour lequel on obtient un singulet. Dans le second cas, un seul site est affecté, l'hydrure à -11,3 ppm, pour lequel on obtient un doublet. On peut donc proposer que l'hydrure à -11,3 ppm est porté entre deux rhodium non équivalents à -8036 ppm avec $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H}) = 17,2$ Hz et à -8652 ppm avec $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^1\text{H}) = 23,6$ Hz. L'hydrure à -14,7 ppm est porté par le rhodium à -8036 ppm.

On peut donc proposer un dimère dissymétrique renfermant des hydrures pontés qui comporte par un rhodium (-8036 ppm) portent d'un hydrure supplémentaire et un rhodium (-8652 ppm) portant deux diphosphines.

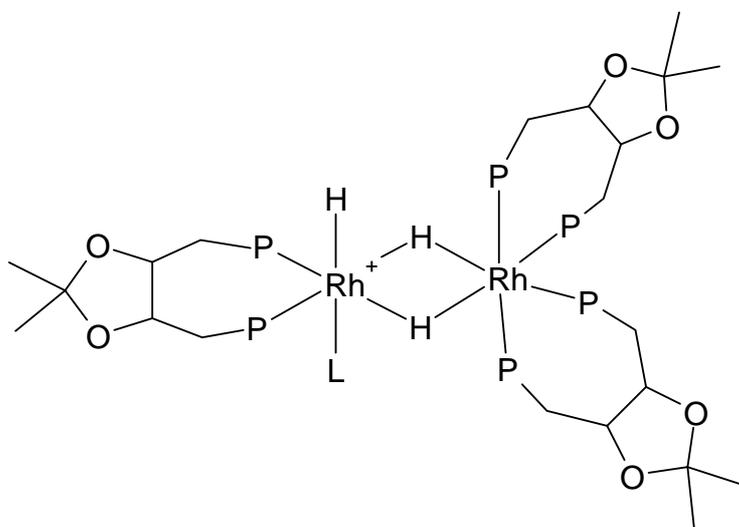


Figure III-57 : Structure proposée pour le dimère III. (L = oxime de la 1-indanone).

Nous notons également qu'une espèce renfermant un rhodium sans hydrure est identifiée. L'HMQC $^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P}$ avec une constante de 150 Hz montre une corrélation entre des phosphores du massif à 27 ppm (**Figure III-48**) et un rhodium à -8265 ppm.

Synthèse de l'analyse des espèces identifiées.

Les analyses comparées par ^1H , ^{31}P et ^{103}Rh ont permis de mettre en évidence que le milieu contient le complexe monomère du rhodium de départ formé en l'absence du substrat, majoritaire dans CD_2Cl_2 et minoritaire dans $\text{MeOH}-d_4$, et trois dimères de rhodium présentant des hydrures pontés. Nous notons que les hydrures en *trans* d'une phosphine sont blindés : -8,89 ppm, -9,92 ppm et -10,89 ppm et sont caractérisés par une constante $^2\text{J}(^{31}\text{P}-^1\text{H})$ élevée de l'ordre de 75 Hz.

La sphère de coordination des rhodiums des trois dimères n'est pas complète. Nous sommes dans un solvant faiblement coordonnant, CD_2Cl_2 , en présence de l'oxime. Aucun élément formel ne permet pour l'instant de

conclure mais nous pouvons proposer une coordination du substrat sur ces positions par le doublet libre de l'azote de l'oxime.

Cette étude préliminaire nous donne des indications sur la nature des espèces formées lors de l'hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone par le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$. Des études complémentaires doivent être menées afin d'étudier l'influence du solvant sur les espèces formées. La mise en œuvre d'une réaction analogue dans $\text{MeOH-}d_4$, solvant des réactions d'hydrogénation, nous donnerait des informations supplémentaires. Comme nous l'avons précédemment observé, les complexes du rhodium renfermant les ligands DIOP et MeDUPHOS ont des comportements différents sous hydrogène. Une étude analogue avec le complexe $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ conduirait donc à des espèces différentes.

En parallèle de ces analyses par spectroscopie RMN, des calculs théoriques ont été initiés afin d'étudier la coordination des dérivés $\text{C}=\text{N}\text{-X}$ et le mécanisme d'hydrogénation possible à partir de ces deux complexes.

III.1.3 Comparaison des déplacements chimiques ^{103}Rh mesurés

Comparaison des déplacements chimiques pour les complexes de la MeDUPHOS

Notons la variation du déplacement chimique du rhodium cationique lors du changement de ligand dans le complexe $[\text{Rh}(\text{LL})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$ ($\text{LL} = 1,5\text{-COD}, 1,4\text{-NBD}$ ou $2 \text{ MeOH-}d_4$) pour des conditions d'analyse comparables.

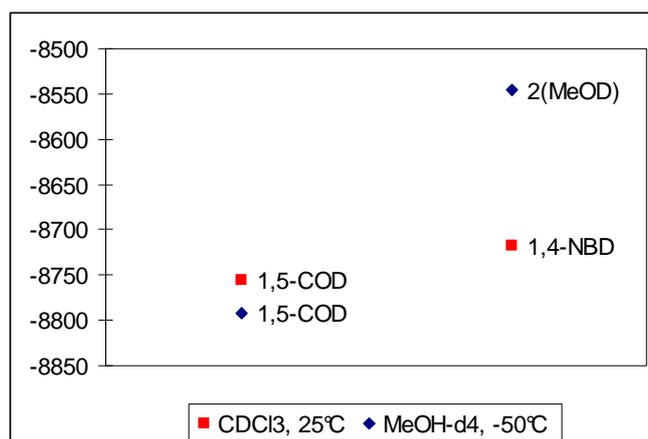


Figure III-58 : Comparaison des déplacements chimiques ^{103}Rh dans les complexes cationiques $[\text{Rh}(\text{LL})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$.

Le passage du 1,5-cyclooctadiène au 1,4-norbornadiène puis du 1,5-cyclooctadiène à deux molécules de solvant coordinant montre un déplacement vers les champs faibles respectivement de 38 ppm et de 246 ppm.

Comparaison des déplacements chimiques pour les complexes de la DIOP

Les déplacements chimiques ^{103}Rh des complexes du rhodium contenant le ligand (*S,S*)-DIOP rencontrés précédemment sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-32 : Résumé des complexes du rhodium contenant le ligand DIOP.

Complexe	Solvant	T(°C)	$\delta^{103}\text{Rh}$
[Rh(1,5-COD){(<i>S,S</i>)-DIOP}][PF ₆]	CD ₂ Cl ₂	25°C -50°C	-8544 -8605
[Rh(1,5-COD){(<i>S,S</i>)-DIOP}][PF ₆]	MeOH- <i>d</i> ₄	25°C	-8532
[Rh(H) ₂ {(<i>S,S</i>)-DIOP}] ⁺	MeOH- <i>d</i> ₄	-50°C	-9125
[Rh(μ-H)(<i>S,S</i>)-DIOP(MeOH) ₂] ₂	MeOH- <i>d</i> ₄	-50°C	-8820
Dimère I : [Rh(H)(μ-H)(DIOP)L] ₂	CD ₂ Cl ₂	-50°C	-7929
Dimère II : [Rh(H)(μ-H)(DIOP)L] ₂	CD ₂ Cl ₂	-50°C	-7985
Dimère III, dissymétrique	CD ₂ Cl ₂	-50°C	-8036 -8652

Les complexes du rhodium caractérisés montrent des déplacements chimiques très différents en fonction de la nature du rhodium (Rh^(I) ou Rh^(III)) et de sa substitution : de -7929 ppm à -8820 ppm.

La spectrométrie RMN du ^{103}Rh couplée à une étude multiparamètres de DFT a mis en évidence que des informations intéressantes pouvaient être obtenues sur les précurseurs des complexes du rhodium actifs en hydrogénation. L'information apportée par le déplacement chimique du rhodium dépasse la seule prise en compte de la basicité du ligand dans la mesure où il donne des informations structurales sur l'ensemble du complexe. L'étude des complexes cationiques du rhodium(I) par RMN ^{103}Rh permet de construire une ébauche de base de données du rhodium avec des valeurs de déplacements chimiques compris entre -8300 et -8900 ppm.

L'étude de l'hydrogénation des complexes précurseurs [Rh^(I)(1,5-COD){P-P}][PF₆] (P-P = (*S,S*)-DIOP et (*S,S*)-MeDUPHOS) amène des données sur la différence de réactivité au début de la réaction des complexes renfermant des phosphines dont la basicité et la longueur de chaîne chélatante varient. Cette différence de réactivité peut être reliée à la durée de la période d'induction de la réaction. Elle nous donne également des informations sur la stabilité de l'espèce dissolvatée [Rh(solvent)₂{P-P}]⁺ qui résulte du départ de la sphère de coordination du cyclooctadiène et vraisemblablement de son hydrogénation. Cette approche permet d'appréhender les conditions de coordination du substrat au cours du cycle catalytique.

L'interception des espèces à basse température incluant différents complexes hydrures nous permet de prendre pied dans le cycle catalytique. Les données structurales obtenues *via* la RMN ^{103}Rh sur des complexes hydrures du rhodium(I) et rhodium(III) hydrures confirment la pertinence et l'intérêt constitué par la 'sonde' rhodium.

Conclusion Générale et Perspectives

La synthèse des amines primaires chirales par hydrogénation asymétrique homogène constitue un vrai défi pour le monde industriel car ces molécules sont le point de départ de nombreuses familles de molécules actives. Au cours de ce travail de thèse nous avons pu prendre la mesure de la difficulté que constitue l'hydrogénation asymétrique de substrats prochiraux tels que les imines et énamines *N*-benzylées, mais aussi une famille de substrats prochiraux bien moins connus en hydrogénation asymétrique, les oximes. La caractérisation des substrats et l'analyse des impuretés ou des produits secondaires sont fondamentales dans une application industrielle tout autant qu'universitaire car ceux-ci peuvent empoisonner le catalyseur voire inhiber son activité. Nous nous sommes heurtés à deux problèmes majeurs, qui touchent à la sensibilité du substrat et à la difficulté de l'hydrogéner.

Cependant, nous avons pu constater que des alternatives existent et que toute une classe de molécules s'offre à nous. Les études menées au cours de ce travail sont encourageantes et ouvrent vers d'autres substrats oxime, en premier lieu l'oxime de la 7-méthoxytétralone. En outre, nous pourrions modifier la sphère de coordination du métal et faire appel à des ligands de nouvelle génération dissymétriques, de type PN, mais aussi à des ligands tridentes PPN qui du fait d'une triple coordination non équivalente viendraient apporter une modularité supplémentaire au cours de l'hydrogénation.

Actuellement l'industrie a besoin de systèmes catalytiques robustes et fiables qui répondent rapidement à ses besoins tout en s'adaptant à l'éclectisme des structures visées. Le problème actuel demeure dans la spécificité de la réactivité entre le substrat et le complexe actif en hydrogénation. Comme nous l'avons vu, les substrats les plus difficiles à hydrogéner sont ceux qui nous permettent d'arriver en théorie à l'amine chirale selon le chemin le plus rapide. En cela réside tout l'intérêt des recherches en hydrogénation asymétrique de ces substrats originaux et constitue le défi que les équipes de recherche académique cherchent à relever par le développement de nouveaux systèmes catalytiques qui impliquent de ce fait la déclinaison de nouveaux ligands.

La double approche qui réside à la fois dans l'étude de la réactivité des différents systèmes mais aussi dans celle des intermédiaires et des étapes clés du mécanisme d'hydrogénation (formation de l'espèce active et mode de coordination du substrat) a pour but de faire avancer les recherches pour que la compréhension du système catalytique nous permette d'orienter la modification de la sphère de coordination du métal. Une telle démarche permettrait, pour une famille donnée, d'apporter les modifications rationnelles au bon paramètre et d'orienter ainsi les

conditions opératoires. La compréhension du mécanisme et la caractérisation du complexe actif peuvent s'appuyer sur des avancées technologiques fortes telles que l'amélioration des sondes de RMN, le perfectionnement des analyses des corrélations 2D, permettant d'étudier le noyau métallique lui-même en particulier le ^{103}Rh mais aussi l'affinement des calculs théoriques en DFT qui permettent de prendre en compte de plus en plus dans leur globalité les différentes espèces.

Chapitre IV

Partie Expérimentale Générale

Chapitre IV Partie Expérimentale Générale

I. Outils analytiques et mise en œuvre

I.1. Chromatographie sur couche mince (CCM) et colonne séparative

Les chromatographies sur couche mince sont réalisées sur des plaques de silice (absorbant : gel de silice) 20x20 cm sur support feuille d'aluminium fournies par Fluka et des plaques d'alumine (absorbant Al_2O_3) 20x20 cm d'épaisseur 0,2 mm sur support plastique, fournies par SDS.

Les colonnes séparatives sont réalisées en utilisant, comme phase stationnaire, de l'alumine basique activée et comme phase mobile, des mélanges en proportions volumiques diverses (20/80, 30/70, 50/50) à base de cyclohexane et d'acétate d'éthyle en présence ou non de méthanol ou de triéthylamine.

I.2. Appareillage utilisé en Chromatographie en Phase Gazeuse

Les analyses en chromatographie en phase gazeuse (CPG) sont réalisées dans les conditions décrites dans le Tableau IV-1. Les gaz utilisés sont des gaz purs de la gamme alphagazTM 2 fournis par AIR LIQUIDE c'est-à-dire présentant une pureté totale minimale de 99,9999%.

Tableau IV-1 : Caractéristiques des chromatographes en phase gazeuse.

	<i>Autosystem XL</i> (Perkin-Elmer)	<i>Clarus 500</i> (Perkin-Elmer)
Gaz vecteur	H ₂	H ₂
Débit de H₂	8,5 psi	14 psi
Détecteur	Détecteur à ionisation de flammes (FID)	Détecteur à ionisation de flammes (FID).
Température de l'injecteur	250°C	250°C
Température du détecteur	250°C	250°C
Colonne	colonne semi-capillaire apolaire, en silice fondue, <i>Rtx-5 Amines</i> (30 m x 0,53 mm x 0,1 µm)	colonne polaire <i>Elite 5 PerkinElmer</i> (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm)

Différents programmes de température ont été testés et mis en œuvre. Le nom de la méthode telle que mise en œuvre au laboratoire est mentionne entre parenthèses.

Tableau IV-2 : Programmes de température mis en œuvre en chromatographie.

<u>Référence de la Méthode</u>	(Nom initial de la méthode) <i>Appareil</i> Description du programme de température
<u>Méthode 1</u>	(amandine) <i>Clarus 500</i> : 50°C pendant 0 min, rampe 10°C/min jusqu'à 200°C puis 20 min à 200°C.
<u>Méthode 2</u>	(Méthode AMA7) <i>Autosystem XL</i> 50°C pendant 0 min, rampe 30°C/min jusqu'à 200°C puis 5°C/min jusqu'à 220°C puis 20 min à 220°C.
<u>Méthode 3</u>	(Méthode AMA8, HLS0010_mth1) <i>Autosystem XL</i> 50°C pendant 0 min, rampe 30°C/min jusqu'à 200°C puis 5°C/min jusqu'à 220°C puis 20 min à 220°C.
<u>Méthode 4</u>	(HLS0010_mth2 et ANALGC-MS) <i>Autosystem XL</i> 50°C pendant 3 min, rampe 20°C/min jusqu'à 220°C pendant 20 min.
<u>Méthode 5</u>	(CKM2) <i>Autosystem XL</i> 70°C, rampe 30°C/min jusqu'à 220°C pendant 2 min.
<u>Méthode 6</u>	(MthImine_Att1) <i>Autosystem XL</i> 70°C pendant 0 min, rampe 30°C/min jusqu'à 220°C pendant 20 min.
<u>Méthode 7</u>	(Mth_oximes_70_3min_10Cmin_250_10min_att-2_v2) <i>Autosystem XL</i> 70°C pendant 3 min, rampe 10°C/min jusqu'à 250°C pendant 10 min.
<u>Méthode 8</u>	(Mth_oximes_70_3min_10Cmin_250_10min_att-2_v2_GvHe) <i>Autosystem XL</i> 70°C pendant 3 min, rampe 10°C/min jusqu'à 250°C pendant 10 min <u>gaz vecteur : hélium.</u>

I.3. Chromatographie couplée masse GC-MS

Les analyses en chromatographie en phase gazeuse couplée masse (CG-MS) sont réalisées sur un appareil Perkin Elmer composé, pour la partie chromatographie, d'un appareil *Autosystem*, équipé d'une 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. Pour la partie masse, il s'agit d'un appareil *Turbo Mass* doté d'un analyseur quadripolaire.

Le programme de températures utilisé est

Programme 1 : 50°C pendant 3 min, rampe 20°C/min jusqu'à 220°C pendant 20 min.

Programme 2 : 70°C pendant 3 min, rampe 10°C/min jusqu'à 250°C pendant 10 min.

Des 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 (Bâtiment 2R1, 118 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex 04).

Les analyses ont été réalisées sur un appareil composé d'un 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.

La partie GC est un appareil Agilent 6890N équipé d'une colonne DB5-ms (30m x 0,25mm x 0,25 μ m) 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 μ l) sont effectuées avec un *split* de 20. Le programme de température est :

Programme 3 : 70°C pendant 3 min, rampe 10°C/min jusqu'à 290°C pendant 2 min.

Le délai de solvant appliqué sur la partie masse est de 2,5 ou 3 minutes.

L'ensemble de l'appareillage est piloté par le logiciel Masslynx.

I.4. Appareillage et méthodes en HPLC

Les analyses HPLC et HPLC chirale ont été réalisées à Lacq par Nathalie Saulnier de la société Holis Technologies. La méthode HPLC (Chromatographie Liquide Haute Pression) en phase inverse a été développée pour le passage d'échantillons en Chromatographie Liquide couplée spectromètre de masse (LCMS) afin de vérifier la masse des produits formés (cf. paragraphe I.5).

L'appareillage utilisé se compose ainsi :

- Chaîne HPLC VWR HITACHI (pompe L2130, Injecteur L2200, Détecteur UV L2400)
- Colonne : Chromolith Performance RP 18 100 x 4,6 mm.

Les conditions analytiques suivantes ont permis d'effectuer les analyses en LCMS : détection est réalisée par UV à 254 nm. Le débit d'éluant à travers la colonne est de 0,8 ml/min. Il s'agit d'un mélange méthanol / acétate d'ammonium 10 mM de pH 5,8 mis en œuvre sous la forme d'un gradient de rapports volumiques de 60/40 (v/v) à 90/10 (v/v).

I.5. Analyses en LC-MS

Les analyses en LC-MS 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 en HPLC couplées masse, LC-MS, sont réalisées sur un appareil Q-TRAP (Applied Biosystems) MDS Screx équipé d'une source Electrospray ESI (Les ions détectés sont MH^+ , MNa^+ , MK^+). La chaîne HPLC est un appareil Agilent 1100 series. La colonne utilisée est la colonne fournie Chromolith Performance RP 18 100 x 4,6 mm. Le débit d'éluant mis en œuvre est de 0,8 ml/min. L'éluant utilisé est caractérisé par un gradient de rapport volumique de 60/40 à 90/10 pour le mélange méthanol / acétate d'ammonium (solution de concentration 10 mM de pH 5,8).

I.6. Appareillage des analyses en spectrométrie 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.7. Analyses élémentaires

Les analyses élémentaires sont réalisées dans le service d'Analyses Élémentaires du Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, CNRS, UPR 8241).

I.8. Mesures du pouvoir rotatoire

Les mesures de pouvoir rotatoire sont effectuées sur un appareil PERKIN-ELMER 241, muni de deux lampes, sodium (Na) et mercure (Hg), permettant des mesures à cinq longueurs d'ondes (589, 578, 546, 436 et 365 nm). Les mesures ont été réalisées dans une cuve en verre de 1,001 dm dans une pièce maintenue à 20°C.

I.9. Appareillage utilisé en Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

L'ensemble des analyses RMN est réalisé au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC, CNRS, UPR 8241).

Le service *libre service* est doté de quatre spectromètres Brücker : ARX250 (250,1300000 MHz pour le noyau ¹H, 62,9 MHz pour le noyau ¹³C et 101,2544800 MHz pour le noyau ³¹P), DPX300 (300,1300000 MHz pour le noyau ¹H, 75,4756726 MHz pour le noyau ¹³C, 121,4948625 MHz pour le noyau ³¹P, 30,4172574 MHz pour le noyau ¹⁵N et 282,4043550 MHz pour le noyau ¹⁹F), AV300 (300,1300000 MHz pour le noyau ¹H et 75,4677490 MHz pour le noyau ¹³C, 121,1498510 MHz pour le noyau ³¹P) et d'un AV400 (400,1318006 MHz pour le noyau ¹H, 161,97559300 MHz pour le noyau ³¹P, 100,6233333 MHz pour le noyau ¹³C, 40,5521340 MHz pour le noyau ¹⁵N). Les analyses de routine réalisées sur ces appareils ont été menées à 25°C.

Les caractérisations plus poussées sont réalisées sur un spectromètre Brücker AV500 (500,3320013 MHz pour le noyau ¹H, 125,8219179 MHz pour le noyau ¹³C, 50,0106 MHz pour le noyau ¹⁵N) par Monsieur Yannick Coppel. Toutes les analyses réalisées sur cet appareil ont été menées à 28°C.

Les mesures de déplacements rhodium sont réalisées avec comme opérateur Monsieur Francis Lacassin, et le support technique informatique de Monsieur Davis Paryl sur un spectromètre Brücker AV400 doté d'une

sonde TBI 5mm. Il s'agit d'une sonde 3 canaux $\mathbf{H}\{\mathbf{P}\}\{\mathbf{X}\}$. Les fréquences correspondant aux différents noyaux sont 400,1318006 MHz pour le noyau ^1H , 12,7499300 MHz pour le noyau ^{103}Rh , 161,97559300 MHz pour le noyau ^{31}P .

Les solvants deutériés utilisés (dont CDCl_3 , CD_2Cl_2 , $\text{DMSO-}d_6$, méthanol- d_4) sont des produits Eurisotop.

I.10. Appareillage 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. Lors de l'enregistrement, la résolution est de 4 cm^{-1} et la vitesse de balayage de $0,5\text{ cm/s}$

I.11. 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 Laure Vendier et Sonia Ladeira.

Les structures des monocristaux présentées au cours de ce travail en format ORTEP²⁶⁵ ont été réalisées à basse température, -80°C (193K) sur un diffractomètre Bruker Kappa APEX II : Diffractomètre quatre cercles (géométrie Kappa) à détecteur bidimensionnel de type CCD (APEX II) qui utilise une radiation $\text{Mo K}\alpha$ graphite monochrome ($\lambda=0.71073\text{Å}$) et équipé d'un système de refroidissement Bruker Kryo-Flex Cooler Device.

La structure a été résolue par des méthodes directes utilisant SIR92²⁶⁶, et affiné au moyen des moindres carrés sur F^2 avec l'aide du programme SHELX97²⁶⁷ inclus dans l'ensemble du logiciel WINGX version 1.80²⁶⁸. Les facteurs atomiques de diffusion (*Atomic Scattering Factors*) sont pris à partir des tables internationales de cristallographie²⁶⁹. Tous les atomes d'hydrogène sont localisés géométriquement et affinés en utilisant un modèle *riding*. Tous les atomes différents des hydrogènes sont affinés selon un modèle non anisotrope et dans les derniers cycles de l'affinement un schéma par pondération est utilisé dans lequel les masses sont calculées à partir de la formule suivante :

$$W = 1/[\sigma^2(F_o^2)+(aP)^2+bp] \text{ avec } P = (F_o^2+2F_c^2)/3 \quad \text{Équation 10}$$

²⁶⁵ ORTEP3- L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565.

²⁶⁶ A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.* **1993**, 26, 343-350.

²⁶⁷ SHELX [Includes SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB] - G. M. Sheldrick, *Acta Cryst A*, **2008**, A64, 112-122.

²⁶⁸ L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 4, 837-838.

²⁶⁹ A. J. C. Wilson, **1995**, *International Tables for Crystallography*, Volume C, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands.

I.12. Caractéristiques générales des matériels mis en jeu et présentation des résultats

Les gaz utilisés (azote, argon, hélium, hydrogène, monoxyde de carbone) sont des gaz purs de la gamme alphagazTM 2 de chez AIR LIQUIDE c'est-à-dire présentant une pureté totale minimale de 99,9999%.

Les solvants utilisés sont mis en œuvre sans distillation préalable (sauf mention) et la pureté est vérifiée par CPG avant utilisation.

L'acétone (pureté 99,5%), l'isopropanol (pureté 99,98%), le cyclohexane (pureté 99,9%), le tétrabutylméthyléther (MTBE – pureté 99%) sont des produits ACROS ORGANICS. Le dichlorométhane (pureté 99,6%) est un produit ALDRICH. L'acétate d'éthyle (pureté 99,9%) et chloroforme stabilisé par de l'éthanol (pureté 99,48%) sont des produits Scharlau. Le toluène (pureté 99,9%) et le méthanol (pureté 99,9%) sont des produits PANREAC.

Dans les descriptions faites par la suite, les caractéristiques analytiques des produits sont indiquées comme suit :

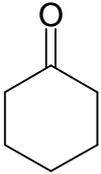
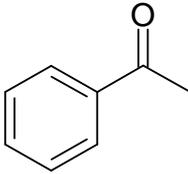
- i) Déplacements chimiques en RMN : l'appareil RMN utilisé est précisé en tête. Les déplacements protons sont indiqués comme suit : δ en ppm (multiplicité, intégration, constante de couplage, attribution),
- ii) Temps de rétention en CPG ou en HPLC : La méthode utilisée est précisée en tête puis le temps de rétention en minute,
- iii) Techniques de détection en spectrométrie de masse, méthode utilisée et temps de rétention pour la GC-MS et la LC-MS et pics de masse (MH^+ ou M^+).

II. Protocoles des synthèses organiques et caractéristiques des réactifs et des produits obtenus

II.1. Références et caractérisations techniques et analytiques des composés commerciaux

II.1.1 Cétones commerciales

Tableau IV-3 : Structure des cétones commerciales.

Structure		
Nom	Cyclohexanone	Acétophénone

○ Cyclohexanone

La cyclohexanone est un produit Fluka (lot 2036311) de pureté 99,5 % et un liquide incolore, de formule $C_6H_{10}O$ de masse moléculaire 98,15 g/mol.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : 2,23 (t, 4H, $^3J_{H-H} = 6,6$ Hz, $\underline{CH}_2-C=O$), 1,72 – 1,80 (m, 4H, $\underline{CH}_2-CH_2-C=O$), 1,58 – 1,66 (m, 2H, \underline{CH}_2 en γ du C=O).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 75,47 MHz) : 212,04 ppm ($\underline{C=O}$), 41,98 ($\underline{CH}_2-C=O$) ; 26,97 ($\underline{CH}_2-CH_2-C=O$), 25,91 (\underline{CH}_2 en γ du C=O).

CPG : $t_R = 2,03$ min (**Méthode 3**) ; $t_R = 5,05$ min (**Méthode 4**), $t_R = 1,81$ min (**Méthode 5**).

○ Acétophénone

L'acétophénone est un produit Aldrich (lot A1070-1) de pureté 99 % et un liquide jaune pâle translucide, de formule C_8H_8O de masse moléculaire 120,15 g/mol.

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : 2,61 (s ; 3H ; \underline{CH}_3) ; 7,45 (m ; 2H ; $\underline{H}^{aro,m}$), 7,59 (m ; $\underline{H}^{aro,p}$) ; 7,96 (m ; 2H ; $\underline{H}^{aro,m}$).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ (CDCl₃, 75,47 MHz) : 198,15 ($\underline{C=O}$), 137,13 ($\underline{C}^{aro,qua}$), 133,10 ($\underline{HC}^{aro,p}$), 128,57 ($\underline{HC}^{aro,o}$ ou m), 128,30 ($\underline{HC}^{aro,o}$ ou m), 26,59 (\underline{CH}_3).

CPG : $t_R = 2,68$ min (**Méthode 5**).

○ *lilial* : 3-(4-*tert*-Butyl-phényl)-2-méthyl-propionaldéhyde

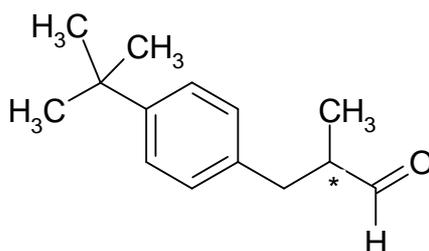


Figure IV-1 : Structure du lilial.

Le lilial utilisé est un produit d'origine chinoise conservé au réfrigérateur à l'abri de la lumière.

II.1.2 Amines commerciales

Tableau IV-4 : Structure des amines commerciales.

Structure			
Nom	benzylamine	(+)- α -méthylbenzylamine	Diisopropylamine
Structure			
Nom	Pipéridine	pyrrolidine	

○ *Benzylamine*, liquide incolore, est un produit Acros Organics (lot A0226372) de pureté 99,5 %, de formule C_7H_9N et de masse moléculaire 107,15 g/mol.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1,47 (s ; 2H ; $-NH_2$) ; 3,88 (s, 2H ; $-CH_2$) ; 7,24–7,39 (m ; 5H, $-Ph-H^{ar0}$).

CPG : t_r = 2,68 min (Méthode 2), 2,75 min (Méthode 3) , 6,38 min (Méthode 4).

○ *1-phényl-éthylamine ou (R)- α -méthylbenzylamine*, liquide jaune pâle, est un produit Acros Organics (lot A0227976) de pureté 99,5% de formule $C_8H_{11}N$ et de masse moléculaire 121,18 g/mol.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1,41 (d ; 3H ; $^3J_{H-H} = 6,6$ Hz ; $-HC^*-CH_3$) ; 1,601 (s large ; 2H ; $-NH_2$) ; 4,13 (q ; 1H ; $^3J_{H-H} = 6,6$ Hz ; $-C^*H-CH_3$) ; 7,25 (m ; 1H ; $Ph-H^p$) ; 7,36 (m ; 4H ; $Ph-H^{aro,o,m}$).

RMN ^{15}N ($CDCl_3$, 30,42 MHz) : -332,5 ppm.

IR solution $CHCl_3$: $\nu(-NH_2) = 2900\text{ cm}^{-1}$.

La mesure du pouvoir rotatoire sur le (*R*)-(+)-méthylbenzylamine conduit à une rotation d'angle $\alpha_D, 20^\circ\text{C} = +34,2$ ($c = 2,7$, CHCl_3).

CPG : $t_R = 2,81$ min (Méthode 2).

○ *Diisopropylamine*, liquide incolore, est un produit Acros Organics (lot A013752301) de pureté 99,5% de formule $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$ et de masse moléculaire 101,19 g/mol.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,95 (septuplet, 2H, CH), 1,05 (d, 12H, CH₃).

CPG : $t_R = 0,96$ min (Méthode 2).

○ *Diethylamine*, liquide incolore avec une odeur âcre, est un produit Acros Organics de pureté 99% (lot A0228440) de formule $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}$ et de masse moléculaire 73,13 g/mol.

CPG : $t_R = 0,8$ min (Méthode 7).

○ *Piperidine*, liquide incolore, est un produit Panreac (lot : 0000069605) de formule $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ de masse moléculaire 85,15 g/mol de pureté 99 %.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,80 (m, 4H, C_2), 1,55 (m, 2H, CH₂), 1,50 (m, 2H, CH₂).

CPG : $t_R = 1,41$ min (Méthode 2).

○ *Pyrrolidine* est un produit de pureté 99 % qui se présente sous la forme d'un liquide incolore de formule $\text{C}_4\text{H}_9\text{N}$ de masse moléculaire 71,11 g/mol.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,85 (m, 4H, CH₂), 1,65 (m, 2H, CH₂).

CPG : $t_R = 1,06$ min (Méthode 2).

○ *2-méthyl-pipéridine* est un liquide incolore fourni par Aldrich (lot 02802KA-035) de formule $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$ et de masse moléculaire 99,18 g/mol de pureté 98%.

CPG : $t_R = 1,92$ min (Méthode 2).

○ *Cyclohexylamine* est un liquide jaune clair de Fluka de pureté 99%, de formule $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}$ et de masse moléculaire 99,18 g/mol.

CPG : $t_R = 2,6$ min (Méthode 2) ; $t_R = 3,0$ min (Méthode 7).

○ *Chlorhydrate d'hydroxylamine* est un solide blanc fourni par Sigma Aldrich de pureté 98% de formule NH_2OH de masse moléculaire 33,01 g/mol.

II.1.3 Oxime commerciale

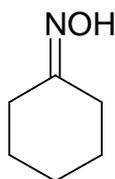


Figure IV-2 : Structure de l'oxime de la cyclohexanone.

La cyclohexanone oxime est un produit Sigma Aldrich (lot 13224LS) de pureté 98% se présentant sous la forme d'une poudre blanche, de formule $C_6H_{10}NOH$ de masse moléculaire 113,16 g/mol.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 2,23 (t, 4H, $^3J_{H-H} = 6,6$ Hz, $\underline{CH}_2-C=O$), 1,72 – 1,80 (m, 4H, $\underline{CH}_2-CH_2-C=O$), 1,58 – 1,66 (m, 2H, \underline{CH}_2 en γ du $C=O$).

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 75,47 MHz) : 212,04 ($-\underline{C}=O$), 41,98 ($\underline{CH}_2-C=O$), 26,97 ($\underline{CH}_2-CH_2-C=O$), 25,91 ($-\underline{CH}_2$ en γ du $C=O$).

CPG : $t_R = 6,8$ min (Méthode 7).

II.1.4 Références et caractérisations des réactifs

Tableau IV-5 : Réactifs solides mis en œuvre.

Nom du produit	Formule brute	Fournisseur Caractéristiques
Tamis moléculaire	$Al_{12}K_{12}O_{48}Si_{12}.xH_2O$	PANREAC 3Å (2 mm), <i>water adsorption</i> 20%
Tétraborohydrure de sodium	$NaBH_4$	ACROS ORGANICS Pureté 98%
Carbonate de sodium	Na_2CO_3	PROLABO
Oxyde d'aluminium basique	Al_2O_3	MERCK 0,063-0,200mm, 70-230 <i>mesh</i>

II.2. Protocoles de synthèse des imines et énamines

II.2.1 Présentation des protocoles généraux

Les réactions ont été menées sous atmosphère d'azote ou d'argon avec une agitation magnétique ou mécanique et suivies par chromatographie (CPG et/ou GC-MS).

On utilise comme volume de référence de solvant un rapport 1g de réactif en défaut pour un volume de 10 ml de solvant, soit une dilution par 10.

Le nombre d'équivalents de tamis moléculaire est calculé en fonction des 20% d'absorption d'eau en masse par le tamis. On considère que 1 équivalent de tamis correspond à la masse de tamis nécessaire pour piéger l'eau libérée au cours de la réaction. Le nombre d'équivalent de tamis mis en œuvre correspond donc à $n_{\text{éq. TM}} = m_{\text{exp. TM}} / m_{\text{min. TM}} = m_{\text{exp. TM}} / (m_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{théo}} / 0,20) = m_{\text{exp. TM}} / ((n_{\text{cét}} / M_{\text{cét}}) * 18) / 0,20$.

Les différents protocoles de synthèse mis en œuvre sont décrits ci-dessous.

Protocole 1 : Réaction entre la cétone et l'amine dans le solvant dichlorométhane

Dans un bicol, la cétone (4,16 mmol) est solubilisée dans 5 ml de solvant. L'amine (4,16 mmol), solubilisée dans 5 ml de solvant, est ajoutée goutte à goutte sous flux d'azote et sous agitation magnétique. Lorsque la réaction est arrêtée, le solvant est évaporé à la rampe à vide.

Protocole 2 : Condensation en présence de tamis moléculaire

Dans un ballon tricol de 250 ml équipé i) d'une olive à raccord latéral pour l'arrivée du gaz inerte, ii) d'un moteur d'agitation, iii) d'une ampoule de coulée. On introduit sous argon 47,8 g de tamis moléculaire 3Å (préalablement activé par chauffage à l'étuve) et 5,11 mmol de cétone et environ 30 ml de dichlorométhane. Par l'ampoule de coulée, on introduit sous agitation et sous argon, 4,11 mmol, soit 1 équivalent d'amine solubilisée dans 30 ml de dichlorométhane.

La réaction est laissée sous agitation durant 24 h et est suivie par chromatographie. En fin de réaction, le milieu réactionnel est filtré sur Buchner et évaporé à l'évaporateur rotatif, sans traitement supplémentaire. Le produit obtenu est conservé sous gaz inerte au congélateur.

Protocole 3 : Condensation entre la cétone et l'amine en présence de tamis moléculaire et d'APTS.

Au protocole décrit dans le **Protocole 2** on ajoute entre 0,5 et 1% molaire d'acide paratoluènesulfonique (APTS) au début de la réaction. A la fin de la réaction on filtre le tamis moléculaire sur Buchner. La phase organique est placée dans une ampoule à décanter, lavée avec une solution saturée de Na_2CO_3 et séparé, on vérifie que le pH de la phase aqueuse est légèrement basique. La phase organique recueillie est séchée sur MgSO_4 , filtrée et évaporée sous vide.

Protocole 4 : Condensation de la cétone et l'amine dans le solvant cyclohexane, en présence de tamis moléculaire, d'alumine et de gel de silice.

Dans un tricol on introduit le tamis moléculaire réduit en poudre, l'oxyde d'aluminium basique (Al_2O_3) et le gel de silice (SiO_2). L'ensemble est tiré sous vide pendant 10 minutes puis on active ce mélange solide sous agitation, sous vide par chauffage au pistolet thermique. La cétone (36,7 mmol) est ajoutée avec 5 ml de

solvant puis l'amine (44,04 mmol) dans 5 ml de solvant sous flux d'azote et sous agitation magnétique, on ajoute 5 ml de solvant supplément pour avoir une agitation efficace. En fin de la réaction on filtre sur célite, on sèche la phase organique sur MgSO_4 , et on filtre à nouveau avant d'évaporer sous vide le solvant.

Protocole 5 : Condensation de la cétone et l'amine en utilisant le Dean Stark

Dans un tricol de 250 ml, surmonté d'un Dean Stark et d'un réfrigérant, on introduit 0,0509 mol de cétone et 0,0509 mol d'amine, diluée dans 50 ml de toluène. On introduit également 0,0501 g d'acide paratoluènesulfonique (APTS) soit 0,26 mmol ou 0,5% molaire. Le milieu réactionnel est porté à reflux et laissé sous agitation durant 5h00. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est soit concentré directement à l'évaporateur rotatif soit traité. Dans ce cas la phase organique est rincée par une solution saturée de carbonate de sodium (Na_2CO_3). La phase aqueuse est reprise avec le diéthyléther (Et_2O). Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium (NaCl). Les fractions organiques sont séchées avec MgSO_4 et tirées sous vide.

Protocole 6 : Condensation de la cétone et l'amine en utilisant le Dean Stark en présence de $\text{Et}_2\text{O}/\text{BF}_3$

On procède comme décrit dans le **Protocole 5** mais on introduit en début de réaction avec précaution sous un léger flux d'azote ou d'argon une quantité catalytique d'une solution trifluorure de bore étherate.

II.2.2 Etudes des molécules modèles

(1) Condensation d'amines et de la cyclohexanone

○ Benzyl-cyclohexène-1-yl-amine

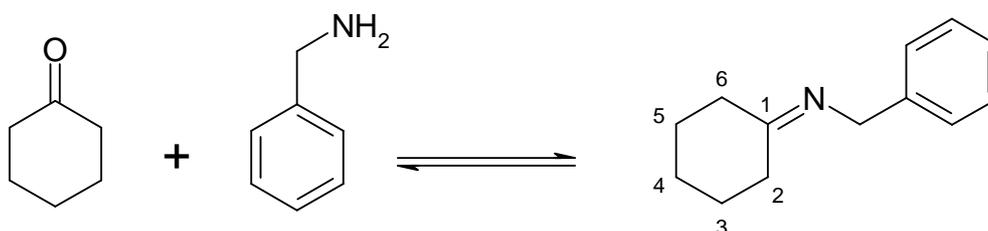


Figure IV-3 : Condensation de la cyclohexanone et de la benzylamine.

Quantités mises en œuvre (**Méthode 2**) : 47,8 g de tamis moléculaire, 5,0190 g (5,11 mmol) de cyclohexanone, la benzylamine, 5,4811 g (4,11 mmol, soit 1 équivalent) environ 60 ml de dichlorométhane. Après évaporation, on obtient une huile jaune pâle.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,69 (m ; 2H ; $-\text{C}^{(4)}\underline{\text{H}}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{e}}$), 1,79 (m ; 2H ; $-\text{C}^{(3),(5)}\underline{\text{H}}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{e}}$), 2,40 (m ; 4H ; $-\text{C}^{(2),(6)}\underline{\text{H}}^{\text{a}}\underline{\text{H}}^{\text{e}}$), 4,57 (s ; 2H ; $-\text{CH}_2$), 7,24 (m, 2H ; $-\underline{\text{H}}^{\text{aro,o ou m}}$), 7,32 (m, 2H ; $-\underline{\text{H}}^{\text{aro,o ou m}}$), 7,36 (m ; 1H ; $-\underline{\text{H}}^{\text{aro,p}}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75,47 MHz) : 27,02 ($-\underline{\text{C}}^{(3)}\text{H}_2$), 27,75 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 40,06 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=N}$), 54,08 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$), 126,49 ($\text{H}\underline{\text{C}}^{\text{aro,o ou m}}$), 127,78 ($\text{H}\underline{\text{C}}^{\text{aro,o ou m}}$), 128,40 ($\text{H}\underline{\text{C}}^{\text{aro,p}}$), 140,56 ($\underline{\text{C}}^{\text{aro,qua}}$), 174,25 ($-\underline{\text{C}}=\text{N}$).

CPG : $t_{\text{R}} = 5,66$ min (Méthode 2), $t_{\text{R}} = 14,69$ min (Méthode 7).

GC-MS : $t_{\text{R}} = 16,02$ min (Programme 2) et $m/z = 186$ (M-1^{+}).

MS EI positif : $m/z = 187,1$.

○ Cyclohex-1-ényl-pipéridine

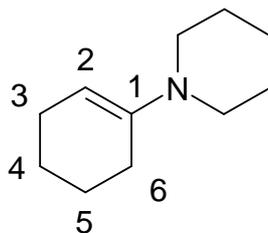


Figure IV-4 : Structure de la cyclohex-1-ényl-pipéridine.

Dans un ballon bicol de 100 ml, on introduit (Protocole 4) 2,0 g de Al_2O_3 , 1,0 g de SiO_2 et 9,0 g de tamis moléculaire (soit 2,7 équivalents) réduit en poudre. Le mélange de solides est activé au pistolet thermique sous vide. Après retour à température ambiante, on introduit 3,6 g de cyclohexanone, 3,7 g (soit 1,2 équivalent) de pipéridine et 10 ml de solvant.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 4,64 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 3,6$ Hz, $=\underline{\text{C}}\text{H}$), 2,74 (t, 4H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2,01 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, $\text{H}^{(3)}$ et $\text{H}^{(6)}$), 1,56 – 1,67 (m, 4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$, $\text{H}^{(4)}$ et $\text{H}^{(5)}$), 1,62 (m, 6H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100,62 MHz) : 146,27 ((N)(CH_2) $\underline{\text{C}}=\text{CH}$) ; 100,07 ($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$) ; 49,03 (2C, $\text{N-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 27,67 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-C(N)=C}$) ; 25,97 (2C, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 24,61 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH=C(N)}$) ; 23,47 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ; 22,92 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$).

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -304 ppm déterminé par HMQC $^{15}\text{N-}^1\text{H}$.

CPG : $t_{\text{R}} = 4,42$ min (Méthode 2).

○ Cyclohex-1-ényl-pyrrolidine

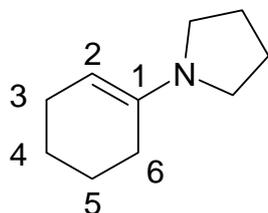


Figure IV-5 : Structure de la cyclohex-1-ényl-pyrrolidine.

On met en œuvre 4,00 g de cyclohexanone et 3,48 g de pyrrolidine et on applique le Protocole 1. Après 30 heures de réaction et évaporation sous vide, on obtient une huile jaune pâle correspondante à l'énamine attendue.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4,29 (t, 1H, $^3J_{\text{H-H}} \approx 3$ Hz, =**CH**), 3,00 (t, 4H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, N-**CH₂**), 2,90 (t, 4H, $^3J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, N-**CH₂-CH₂**), 1,86 (m, 2H, **CH₂**, H⁶), 1,70 (m, 2H, **CH₂**, H³), 1,54-1,60 (m, 4H, **CH₂**, H⁴ et H⁵).

CPG : $t_{\text{R}} = 4,22$ min (**Méthode 2**).

MS EI positif : $m/z = 151,1$.

(2) Autres imines mises en oeuvre

○ Benzyl-(1-phényl-éthylidène) amine

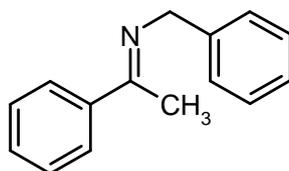


Figure IV-6 : Structure de la *N*-benzyl-(1-phényl-éthylidène)amine.

Quantité mise en oeuvre (**Protocole 2**) : dans un ballon tricol de 250 ml on introduit sous argon 48,7 g de tamis moléculaire, 5,0664 g (42,2 mmol) d'acétophénone et 4,4897 g (41,2 mmol, soit 0,99 équivalent) de benzylamine dans 60 ml de toluène. La réaction est laissée sous agitation 36 h et est suivie par chromatographie (CPG et GC-MS). En fin de réaction, le milieu réactionnel est évaporé à l'évaporateur rotatif sans traitement supplémentaire. Le produit obtenu est conservé sous argon au congélateur.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,37 (s ; 3H ; -**CH₃**), 4,82 (s ; 2H ; -**CH₂**), 8,02 (m ; 2H ; -**H^{aro,m}**), 7,54 (m ; 2H ; -**H^{aro,o et p}**), 7,36 – 7,30 (m ; 5H, -**H^{aro}**).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75,47 MHz) : 15,87 (-**CH₃**), 55,76 (-**CH₂**), 126,62 (-**CH^{aro,p, Bn}**), 126,67-129,27 (-**CH^{aro}**), 133,16 (-**CH^{aro, p, Ph}**), 165,98 (-**C=N**).

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -58,5 ppm déterminé par HMQC ^{15}N - ^1H .

CPG : $t_{\text{R}} = 6,49$ min (**Méthode 6**).

GC-MS : t_{R} (**Programme 2**) = 7,61 min et **MS EI(+)** : $m/z = 208$ (M-1)⁺.

○ Benzyl-[3-(4-tert-butyl-phényl)-2-méthyl-propylidène]-amine

La condensation du lilial et de la benzylamine est réalisée par Brigitte Richard, ingénieur de recherche de l'équipe Catalyse et Chimie Fine.

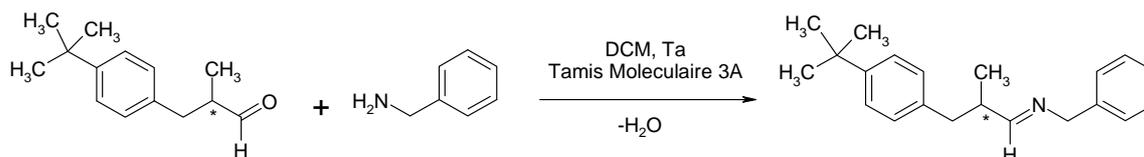


Figure IV-7 : Condensation du lilial et de la benzylamine conduisant à la *N*-benzyl-[3-(4-tert-butyl-phényl)-2-méthyl-propylidène]-amine.

La condensation du lilial et de la benzylamine réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante conduit après 5 jours sous agitation et après distillation à 35°C sous un vide partiel de 10 à 5 bar à un produit enrichi à plus de 85% en CPG en produit de la réaction (traces de lilial résiduelles). L'analyse en RMN ^1H confirme la formation d'un unique produit l'imine (cf. **Figure IV-7**). Le dédoublement des protons géminés du groupement CH_2 du fragment lilial indique la présence d'un carbone asymétrique en α . On a un système $\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}-\text{C}^*\text{H}^{\text{X}}$. Le proton à 7,80 ppm est caractéristique d'un proton d'un groupement $\underline{\text{H}}\text{C}=\text{N}$. Enfin, le doublet intégrant pour trois protons, représentant le groupement CH_3 confirme la présence d'un proton $\underline{\text{C}}\text{H}^*$ et l'absence d'une double liaison $\text{C}=\text{C}$ en α de l'azote.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7,80 (dt, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} < 2$ Hz, $=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 3,01 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2,72 (dd, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,4$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 4,65 (d, 2H, $^2J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 2,84 (m, 1H, $\text{C}^*\underline{\text{H}}^{\text{X}}$), 1,42 (s, 9H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 1,21 (d, 3H, $^2J_{\text{H-H}} = 6,8$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

II.2.3 Caractérisation des amines obtenues par réduction

(1) Protocoles de réduction stœchiométrique

Dans un ballon tricol de 100 ml muni d'un barreau aimanté on introduit sous atmosphère d'azote 3 g du substrat à réduire dissous dans de l'isopropanol (la solubilisation est facilitée par l'utilisation d'un bain à ultrasons). Sous un flux d'azote, on introduit 1,5 équivalents de tétraborohydrure de sodium (NaBH_4) et on complète avec de l'isopropanol pour obtenir un volume de solvant de 30 ml. Le milieu est laissé sous atmosphère d'azote et sous agitation durant 24 heures. Le changement de coloration du milieu réactionnel peut être un indicateur de l'avancée de la réaction. En fin de réaction, le milieu réactionnel est ajouté sous agitation et sous flux d'azote à 30 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium (Na_2CO_3) contenue dans un tricol. Le milieu est ensuite extrait avec du chloroforme dans une ampoule à décanter. La phase organique inférieure est séparée par décantation, elle est séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4) puis filtrée avant évaporation.

(2) Caractérisation des amines et alcools obtenus

○ Benzyl-cyclohexylamine

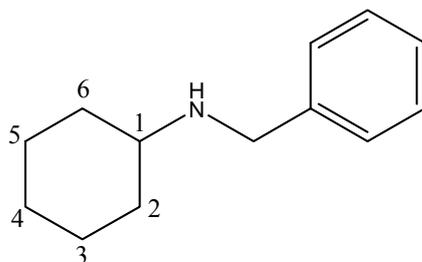


Figure IV-8 : Structure de la N-benzylcyclohexylamine.

Le protocole de réduction décrit ci-dessous est mis en œuvre sur 6,27 g d'imine et 0,146 g de NaBH₄ avec 6 ml d'isopropanol. Après 5 heures de réaction, le milieu réaction est traité par une solution aqueuse de carbonate de sodium, le produit est extrait par lavage au chloroforme et décantation puis séchée sur du sulfate de magnésium avant évaporation. Les analyses RMN ¹H et en spectroscopie de masse par impacte électronique (EI) positif, indiquent une conversion quantitative en l'amine.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : 7,34 (m, 4H, Ph-**H^o** et **m**), 7,27 (m, 1H, Ph-**H^p**), 3,84 (s, 2H, N-**CH₂**), 2,51 (dt, 1H, ³J_{Ha-Ha} = 10,2 Hz, ³J_{Ha-He} = 3,6 Hz, **CH⁽¹⁾**), 1,96 (m, 2H, **CH₂**, H⁽²⁾ et H⁽⁶⁾), 1,77 (m, 2H, **CH₂**, H^(4a) et H^(4e)), 1,65 (m, 2H, **CH₂**, H⁽²⁾ et H⁽⁶⁾), 1,29 (m, 4H, **CH₂**, H^(3a), H^(3e), H^(5a), H^(5e)).

MS EI positif : m/z = 189,2.

○ Cyclohexanol

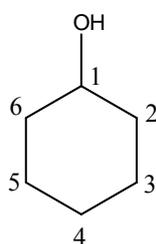


Figure IV-9 : Structure du cyclohexanol.

On réalise la réduction de la cyclohexanone selon le protocole de réduction décrit ci-dessus. On met en œuvre 1,0324 g de cyclohexanone, et 1,1087 g de NaBH₄, soit 2,7 équivalents dans 10 ml d'isopropanol. Après 5 heures de réaction on observe une conversion quantitative de la cétone en l'alcool correspondant confirmé par CPG et par RMN ¹H.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3,53 (dt, 1H, ³J_{Ha-Ha} = 9,3 Hz, ³J_{Ha-He} = 4,7 Hz, **CH⁽¹⁾**), 2,68 (s, 1H, -**OH**), 1,83 (m, 2H, **CH₂**, H⁽²⁾ et H⁽⁶⁾), 1,69 (m, 2H, **CH₂**, H⁽³⁾ et H⁽⁵⁾), 1,50 (m, 1H, **CH₂**, H⁽⁴⁾), 1,21 (m, 3H, **CH₂**, H⁽²⁾, H⁽⁴⁾ et H⁽⁶⁾), 1,31 (m, 2H, **CH₂**, H⁽³⁾ et H⁽⁵⁾).

CPG : t_r = 1,08 min (**Méthode 7**).

○ N-benzyl-(1-phényl-éthyl)-amine

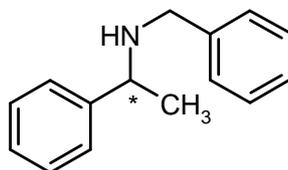


Figure IV-10 : Structure de la N-benzyl-(1-phényl-éthyl)-amine.

La N-benzyl-(1-phényl-éthyl)-amine est obtenue par hydrogénation catalytique homogène et sa caractérisation est obtenue par étude du milieu réactionnel filtré sur colonne d'alumine basique. L'étude RMN ¹H confirme l'hydrogénation par l'apparition du système ABX constitué par les protons CH₂ du substituant benzyle et le proton CH^X porté par le carbone chiral.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,41 (d ; 3H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz, $-\text{CH}_3$); 1,68 (s large ; 1H ; $-\text{NH}$); 3,63 (d ; 2H ; $^2J_{\text{HA-HB}} = 13,1$ Hz, $-\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3,71 (d ; 2H ; $^2J_{\text{HA-HB}} = 13,1$ Hz; $-\text{CH}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3,86 (quadruplet ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; $-\text{C}^*\text{H}^{\text{X}}$), 7,45 (m ; 2H ; $-\text{H}^{\text{aro,m}}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75,47 MHz) : 24,52 ($-\text{CH}_3$), 51,69 ($-\text{CH}_2$), 57,54 ($-\text{CH}$), 126,74 ($-\text{CH}^{\text{Bn,p}}$), 126,96 et 126,96 ($-\text{CH}^{\text{Bn,o et m}}$), 128,16 ($-\text{CH}^{\text{Ph,p}}$), 128,39 et 128,50 ($-\text{CH}^{\text{Ph,o et m}}$), 140,67 ($-\text{C}^{\text{qua}}$), 145,60 ($-\text{C}^{\text{qua}}$).

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -322,1 déterminé par HMQC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$.

MS EI positif : 208,0 (M-1) $^{+}$.

CPG : $t_{\text{R}} = 5,67$ min. (**Méthode 6**).

II.3. Molécules Projet I

II.3.1 7-méthoxy-3,4-dihydro-1H-naphthan-1-2-one ou 7-méthoxy-2-tétralone

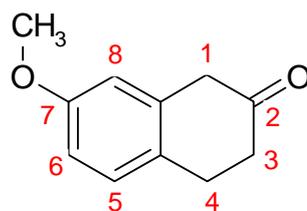


Figure IV-11 : Structure de la 7-méthoxy-2-tétralone.

La 7-méthoxy-2-tétralone est un produit Acros Organique de pureté 95% conservé au réfrigérateur qui ce présente sous la forme d'un liquide jaune brun de faible point de fusion, de formule $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}$ de masse moléculaire 176,21 g/mol.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 2,56 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; $-\text{CH}_2\text{-CO}$) ; 3,02 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; $-\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 3,57 (s ; 2H ; $\text{Ph-CH}_2\text{-CO}$) ; 3,81 (s ; 3H ; $-\text{O-CH}_3$) ; 6,69 (d ; 1H ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,4$ Hz ; $-\text{CH}^{(8)}=\text{C}$) ; 6,77 ppm (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,4$ Hz ; $\text{O-C-CH}^{(6)}\text{-CH}$) ; 7,15 ppm (d, 1H ; d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz ; $\text{CH-CH}^{(5)}\text{-C}$).

IR solution CHCl_3 : $\nu(\text{C=O}) = 1710,73$ cm^{-1} .

CPG : $t_{\text{R}} = 5,57$ min (**Méthode 2**), $t_{\text{R}} = 14,28$ min (**Méthode 7**).

GC-MS : $t_{\text{R}} = 15,7$ min (**Programme 2**).

II.3.2 (7-méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-(1-phényl-éthyl)-amine

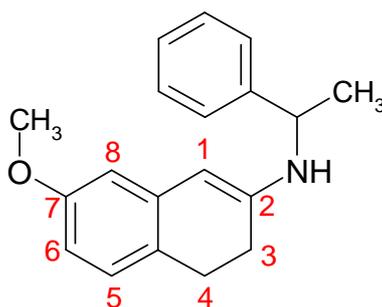


Figure IV-12 : Structure de l'énamine, substrat à hydrogéner.

Dans un ballon tricol on introduit sous azote 5,138 g de 7-méthoxy-2-tétralone (0,029 mol) puis 3,542 g (0,029 mol, 1 équivalent) de (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine, 50 ml de dichlorométhane et 10 g de tamis moléculaire 3Å, comme décrit dans le **Protocole 2**. L'agitation est maintenue durant 22 heures à température ambiante sous atmosphère d'azote. Le milieu réactionnel passe rapidement d'une coloration jaune orangée à une coloration violette intense en fin de réaction.

Le milieu est ensuite filtré sur Büchner puis évaporé à l'évaporateur rotatif avec un bain à température ambiante. Le solvant résiduel est retiré à la rampe à vide. Le produit final obtenu se présente sous forme d'un liquide très visqueux violet foncé qui est conservé au congélateur.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 1,51 (d ; 3H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; - $\text{HC}^*-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ; 2,34 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz ; - $\text{C}^{(3)}\underline{\text{H}}_2-\text{C}=\text{)$; 2,46 (variable) (s large ; 1H ; - $\text{N}\underline{\text{H}}$) ; 2,75 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz ; - $\text{C}^{(4)}\underline{\text{H}}_2$) ; 3,73 (s ; 3H ; $\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ; 4,52 (q ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; - $\text{C}^*\underline{\text{H}}-\text{CH}_3$) ; 5,04 (s ; 1H ; - $\text{C}^{(1)}\underline{\text{H}}=\text{C}-$) ; 6,33 (d ; 1H ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz ; - $\text{C}^{(8)}\underline{\text{H}}=\text{C}$) ; 6,41 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$ Hz ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,5$ Hz ; $\text{O}-\text{C}-\text{C}^{(6)}\underline{\text{H}}-\text{CH}$) ; 6,91 (d, 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,1$ Hz ; $\text{CH}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}-\text{C}$) ; 7,25 (m ; 1H ; $\text{C}^{\text{Bn}}-\underline{\text{H}}$) ; 7,36 (m ; 4H ; $\text{C}^{\text{Bn}}-\underline{\text{H}}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 125,82 MHz) : 24,65 (C(H)- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 27,52 ($\underline{\text{C}}^{(4)}\text{H}_2$), 28,67 ($\underline{\text{C}}^{(3)}\text{H}_2$), 52,14 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}^*$), 55,15 (O- $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 106,98 ($\underline{\text{C}}^{(8)}\text{H}$), 108,44 ($\underline{\text{C}}^{(6)}\text{H}$), 123,02 ($\underline{\text{C}}^{\text{qua, Bn}}$), 126,22, 126,85, 127,04, 127,50 et 128,27 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}^{\text{aro, Bn}}$), 139,49 ($\underline{\text{C}}^{\text{qua}(10)}$), 146,20 ($\underline{\text{C}}^{\text{qua}(9)}$), 146,88 ($\underline{\text{C}}^{\text{qua}(7)}$), 158,54 ($=\underline{\text{C}}^{(2)}$).

RMN ^{15}N (CDCl $_3$, 30,42 MHz) : -289, 4 ppm déterminé par HMQC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$.

CPG : $t_{\text{R}} = 18,02$ min pic large (**Méthode 2**).

MS EI positif : (C $_{19}$ H $_{21}$ NO, masse calculée 279,39 g/mol) 280,3 (M-1) $^{+}$.

II.3.3 *N*-Benzyl-(7-méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-amine

Dans un Schlenk inerté à l'azote, on introduit 0,197 g de 7-méthoxy-2-tétralone (1,12 mmol) puis 0,299 g (*R*)-(+)- α -méthylbenzylamine (2,27 mmol, 2,21 équivalents) dans 2 ml d'acétone à température ambiante comme décrit dans le **Protocole 1**. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant 20 heures. Après évaporation à la rampe à vide, on obtient un liquide visqueux.

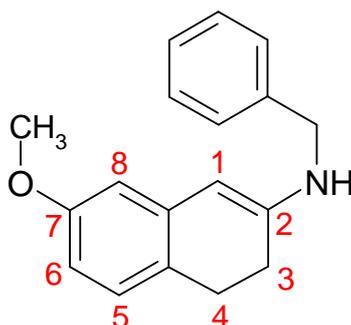


Figure IV-13 : Structure de l'énamine, substrat à hydrogéner.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) : 2,37 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz ; $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$) ; 2,85 (t ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,8$ Hz ; $-\text{CH}_2-\text{Ph}$) ; 3,82 (s ; 3H ; $\text{O}-\text{CH}_3$) ; 4,31 (s ; 2H ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz ; $\text{N}-\text{CH}_2$) ; 5,35 (s ; 1H ; $-\text{CH}=\text{C}-$) ; 6,51 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 2,8$ Hz ; $\text{C}^{(6)}\text{H}^{\text{aro}}$) ; 6,54 (d ; 1H ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,4$ Hz ; $\text{C}^{(8)}\text{H}^{\text{aro}}$) ; 6,998 (d ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; $\text{C}^{(5)}\text{H}^{\text{aro}}$) ; 7,43 – 7,34 (m ; 5H ; CH^{Bn}).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100,62 MHz) : 27,73 ($\text{C}^{(4)}\text{H}_2$) ; 29,55 ($\text{C}^{(3)}\text{H}_2$) ; 47,90 (CH_2-Ph) ; 55,25 ($\text{O}-\text{CH}_3$) ; 93,29 ($\text{C}^{(1)}=\text{C}$) ; 107,72 ($\text{C}^{(8)}=\text{C}$) ; 109,28 ($\text{C}^{(6)}=\text{C}$) ; 127,42 ($\text{H}-\text{C}^{(5)}$) ; 127,47 ($\text{H}-\text{C}^{\text{Bn},p}$) ; 127,86 ($\text{H}-\text{C}^{\text{Bn},o}$) ; 128,71 ($\text{H}-\text{C}^{\text{Bn},m}$) ; 146,79 ($=\text{C}^{(2)}-\text{N}$) ; 158,70 ($=\text{C}^{(7)}-\text{OCH}_3$).

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -299,4 ppm déterminé par HMQC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$.

II.3.4 1-(7-Méthoxy-3,4-dihydro-naphthalèn-2-yl)-pipéridine:

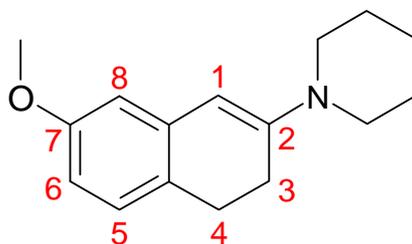


Figure IV-14 : Structure de l'énamine de la 7-méthoxy-2-tétralone et de la pipéridine.

Dans un Schlenk inerté à l'azote, on introduit 0,2 g de 7-méthoxy-2-tétralone (1,12 mol) puis 1,2 équivalent de pipéridine dans 2 ml d'acétone à température ambiante comme décrit dans le **Protocole 1**.

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -299,4 ppm déterminé par HMQC $^{15}\text{N}-^1\text{H}$.

II.3.5 Synthèse de l'intermédiaire au chrome

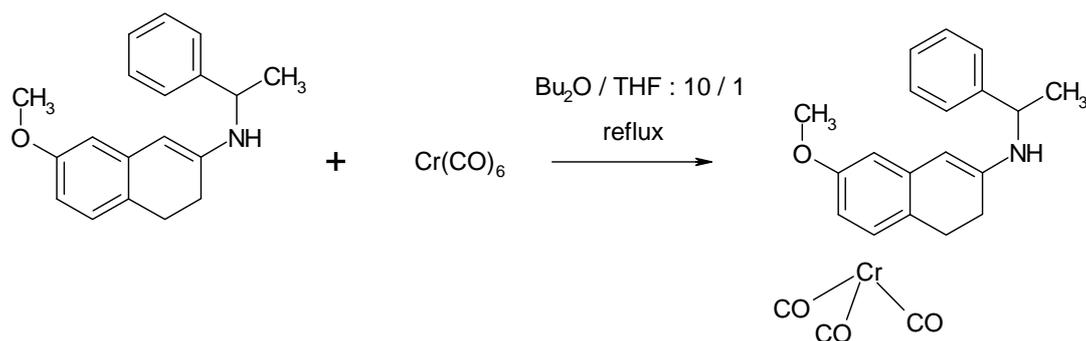


Figure IV-15 : Synthèse de l'intermédiaire au chrome.

Dans un tricol de 100 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, d'un bouchon, et d'un robinet, on introduit, sous azote, 2,5632 g de l'énamine (soit 9,19 mmol) dilués de tétrahydrofuranne (THF). On introduit ensuite 1,9398 g (soit 8,81 mmol, soit 0,96 équivalent) du complexe du chrome hexacarbonyle, $\text{Cr}(\text{CO})_6$ et le *n*-dibutyléther. Le montage est laissé sous bullage d'azote le temps que le reflux soit atteint. Le milieu est également protégé de la lumière par du papier aluminium.

II.3.6 Synthèse de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétalone

La synthèse de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétalone est travaillée en collaboration avec Lucie Orsoni, technicienne de l'équipe et Brigitte Richard, ingénieur de recherche de l'équipe.

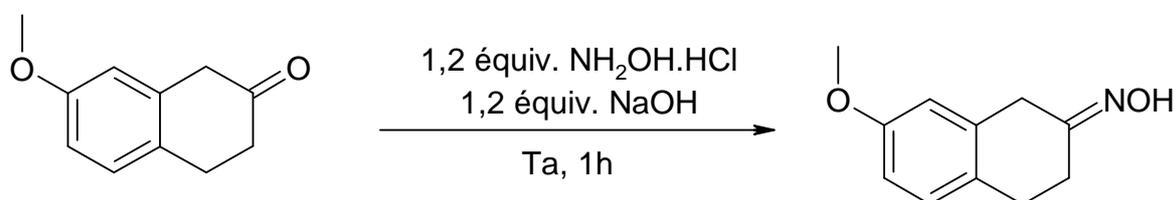


Figure IV-16 : Synthèse de l'oxime de la 2-méthoxy-7-tétalone.

Dans un mortier en agate on place 0,177 g (soit environ 1 mmol) 7-méthoxy-2-tétalone, sous forme d'un solide visqueux, est placée en présence de 0,085 g de chlorure d'hydroxylamine (soit 1,2 équivalent), et 0,048 g de soude (soit 1,2 équivalent). Le mélange solide est broyé de façon continue pendant 10 minutes. Durant cette phase le mélange devient gris/noir. Puis on broye à nouveau de façon périodique quelques minutes sur 40 minutes. Le solide obtenu passe par une couleur orangée puis en fin de broyage c'est une poudre orange brique. Ce solide est lavé sur Buchner pour enlever les résidus de sels à l'eau distillée jusqu'à obtenir une eau de lavage de pH neutre. La poudre obtenue est séchée sur Buchner et tirée sous vide. Le solide marron clair brique est conservé dans un dessiccateur.

Pour les analyses en CPG on prend une précaution supplémentaire : une fraction du solide reprise avec le diéthyloxy est relavée avec une solution saturée de bicarbonate de soude, Na_2CO_3 . La phase organique est séparée et séchée sur MgSO_4 puis filtrée sur papier filtre.

Figure IV-17 : Déplacements chimiques caractéristiques (en ppm) pour les deux isomères de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone pour les noyaux ^1H , ^{13}C et ^{15}N dans le $\text{DMSO-}d_6$.

	Déplacements chimiques de l'isomère E	Déplacements chimiques de l'isomère Z
$\text{C}^{(1)}\underline{\text{H}}_2\text{-C=}$	3,43	3,66
$\underline{\text{C}}^{(1)}\text{H}_2\text{-C=}$	35,16	29,11
$\text{C}^{(3)}\underline{\text{H}}_2\text{-C=}$	2,50	2,48
$\underline{\text{C}}^{(3)}\text{H}_2\text{-C=}$	24,69	29,37
$\underline{\text{C}}^{(2)}\text{=N-OH}$	158,35	158,35
$\underline{\text{C}}^{(2)}\text{=}\underline{\text{N}}\text{-OH}$	-32,1	-32,4
$\underline{\text{C}}^{(2)}\text{=N-O}\underline{\text{H}}$	10,39	10,51

Conditions d'analyses : $\text{DMSO-}d_6$, spectromètre AV500, 28°C.

L'attribution des isomères Z et E dans le $\text{DMSO-}d_6$ s'appuie sur les corrélations observées en ROESY.

Figure IV-18 : Déplacements chimiques (en ppm) pour les deux isomères de l'oxime de la 7-méthoxy-2-tétralone pour les noyaux ^1H , ^{13}C et ^{15}N dans CDCl_3 .

	Déplacements chimiques de l'isomère E	Déplacements chimiques de l'isomère Z
$\text{O-C}\underline{\text{H}}_3$	3,81	3,81
$\text{O-}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	55,30	55,30
$\text{C}^{(1)}\underline{\text{H}}_2\text{-C=}$	3,83	3,53
$\underline{\text{C}}^{(1)}\text{H}_2\text{-C=}$	28,89	35,21
$\text{C}^{(3)}\underline{\text{H}}_2\text{-C=}$	2,58	2,73
$\underline{\text{C}}^{(3)}\text{H}_2\text{-C=}$	29,32	24,44
$\text{C}^{(4)}\underline{\text{H}}_2$	2,85	2,84
$\underline{\text{C}}^{(4)}\text{H}_2$	28,14	26,63
$\text{C}^{(5)}\underline{\text{H}}\text{=}$	7,13	7,07
$\underline{\text{C}}^{(5)}\text{H=}$	128,19	129,08
$\text{C}^{(6)}\underline{\text{H}}\text{=}$	6,7-6,8	6,7-6,8
$\underline{\text{C}}^{(6)}\text{H=}$	112,12	112,08
$\text{C}^{(8)}\underline{\text{H}}\text{=}$	6,7-6,8	6,7-6,8

$\underline{\text{C}}^{(8)}\text{H}=\text{}$	113,83	113,19
$\text{C}^{(7)}=\text{}$	159,20	158,36
$\underline{\text{C}}^{(2)}=\text{N-OH}$	ND	ND
$\underline{\text{C}}^{(2)}=\underline{\text{N}}\text{-OH}$	-44,8	-44,4
$\underline{\text{C}}^{(2)}=\text{N-O}\underline{\text{H}}$	ND	ND

Conditions d'analyses : CDCl_3 , spectromètre AV400, 25°C.

CPG (Méthode 8) : $t_R = 16,23$ min.

GC-MS (Programme 2) : $t_R = 18,2$ min.

IR (pastille KBr) : $\nu_{\text{O-H}} = 3578 \text{ cm}^{-1}$.

MS EI positif : ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ masse calculée 191,23 g/mol) 191,2 (M)⁺.

II.3.7 Synthèse d'étalons par amination réductrice indirecte : *N*-méthylbenzyl-7-méthoxy-2-tétraline

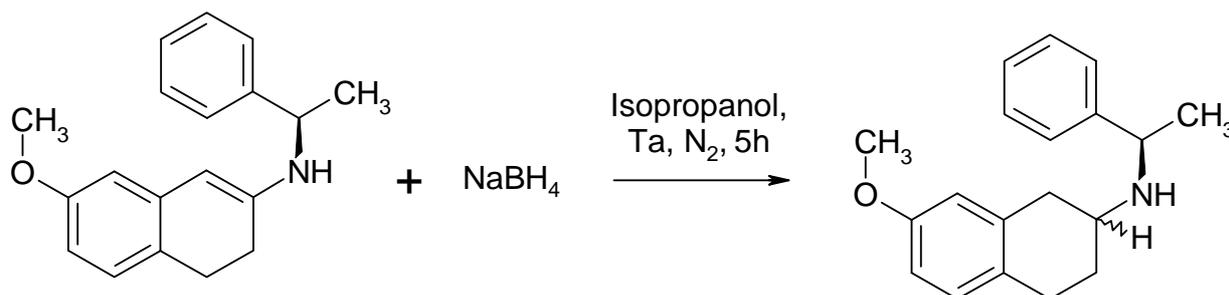


Figure IV-19 : Synthèse de la *N*-méthylbenzyl-7-méthoxy-2-tétraline.

Dans un ballon bicol de 100 ml muni d'un bouchon en verre, d'une olive et d'un barreau aimanté, on introduit 2,0655 g d'énamine, soit 7,4 mmol dilué dans 20 ml d'isopropanol puis 0,5718 g de tétraborohydrure de sodium (NaBH_4), (15,1 mol, 2,04 équivalents.). Le milieu est laissé sous agitation durant 5h. La coloration du milieu réactionnel évolue du violet foncé à l'orangé.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est versé, sous agitation et sous azote, sur 20 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium (Na_2CO_3) contenue dans un tricol muni d'un bouchon en verre, d'une olive et d'un agitateur magnétique. Le milieu est ensuite extrait dans une ampoule à décanter de 250 ml avec du chloroforme. La phase organique inférieure est jaune verte et a tendance à foncer au contact de l'air. Séparée elle est séchée par le sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis filtrée sur Büchner. Le milieu est évaporé à l'évaporateur rotatif à température ambiante.

Le produit final se présente sous la forme d'un liquide visqueux vert foncé conservé au congélateur.

CPG : $t_R = 12,43$ min et 12,61 min (Méthode 2).

II.3.8 7-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalèn-2-ol

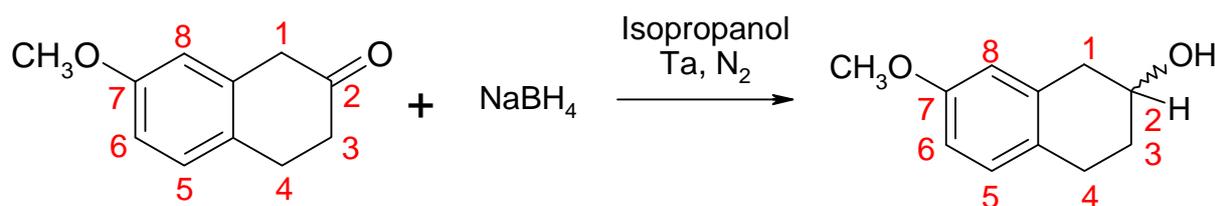


Figure IV-20 : Réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone.

La réduction de la 7-méthoxy-2-tétralone procède selon le même protocole opératoire que celui utilisé pour synthétiser l'amine au paragraphe précédent. Le produit obtenu se présente sous la forme d'un liquide jaune orangé.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 1,82 (dddd ; 1H ; $-\text{C}^{(3)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 1,82 (dddd ; 1H ; $-\text{C}^{(3)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2,75 (dd ; 1H ; $-\text{C}^{(1)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2,75 (dt ; 1H ; $-\text{C}^{(4)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 2,89 (dt ; 1H ; $-\text{C}^{(4)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3,04 (dd ; 1H ; $-\text{C}^{(1)}\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3,79 (s ; 3H ; $-\text{OC}(\text{H}_3)$), 4,14 (m ; 1H ; $^*\text{C}^{(2)}\text{H}^{\text{x}}-\text{OH}$), 6,633 (d ; 1H ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2,7 \text{ Hz}$; $-\text{C}^{(8)}\text{H}$), 6,72 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,4 \text{ Hz}$; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2,7 \text{ Hz}$; $-\text{C}^{(6)}\text{H}$), 7,02 (d, 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,4 \text{ Hz}$; $-\text{C}^{(5)}\text{H}$).

CPG t_{R} = 13,6 min (Méthode 1).

MS EI positif : ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ masse calculée 162,23 g/mol) $m/z = 162,2$ (M) $^{+}$.

II.4. Molécules Projet II

II.4.1 1,5-Benzoxathiépin-3-one

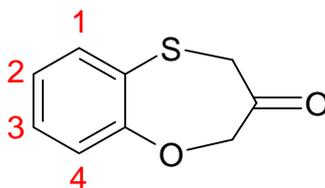


Figure IV-21 : Structure de la 1,5-benzoxathiépin-3-one.

La synthèse multi-étape de la cétone dissymétrique, la 1,5-benzoxathiépin-3-one, codée HLS0010-003 a été réalisée et optimisée par la société HOLIS Technologies. Le lot fourni (lot HTDGT01080), est un liquide visqueux incolore translucide.

RMN (CDCl_3 , 300 MHz) : 3,95 (s, 2H, $\text{S}-\text{C}(\text{H}_2)$), 4,76 (s, 2H, $\text{O}-\text{C}(\text{H}_2)$), 7,04 (m, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,3 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2,4 \text{ Hz}$, $-\text{C}^{(2)}\text{H}$), 7,04 (m, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5,1 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1,7 \text{ Hz}$, $-\text{C}^{(3)}\text{H}$), 7,11 (d, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5,1 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2,4 \text{ Hz}$, $-\text{C}^{(4)}\text{H}$), 7,20 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,3 \text{ Hz}$, $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1,7 \text{ Hz}$, $-\text{C}^{(1)}\text{H}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75,47 MHz) : 37,58 ($\text{S}-\text{C}(\text{H}_2)$), 76,33 ($\text{O}-\text{C}(\text{H}_2)$), 122,51 ($=\text{C}^{(2)}\text{H}$), 124,44 ($=\text{C}^{(3)}\text{H}$), 127,11 ($=\text{C}^{(4)}\text{H}$), 128,49 ($=\text{C}^{(1)}\text{H}$), 202,81 ($\text{C}=\text{O}$).

MS DCI/ NH_3 positif : ($\text{C}_9\text{H}_8\text{NOS}$, masse calculée 180,23 g/mol) $m/z = 181,2$ (M- H^+).

CPG t_{R} = 5,49 min (Méthode 3), 10,33 (Méthode 4).

Le lot HTDGT01080 de cétone HLS0010-003 contient quatre impuretés caractérisées en chromatographie. Le temps de rétention de chacune de ces espèces est reporté dans le tableau ci-dessous pour les méthodes chromatographiques 3 et 4.

Tableau IV-6 : Corrélation des temps de rétention (en minutes) des espèces présentes dans le lot HTDGT01080 de HLS0010-003 pour les deux méthodes CPG.

Produit	Méthode 3	Méthode 4
HLS0010-003	5,49	10,33
Sous-produit 1	4,89	9,49
Sous-produit 2	5,03	9,70
Sous-produit 3	5,28	10,06
Sous-produit 4	5,69	10,57

II.4.2 (3S)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépin-3-amine et racémique

Les lots étalons du chlorhydrate de la (S)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépin-3-amine fournis par la société HOLIS Technologies de référence CH0248S.1.5, F91575 Racémique, RAV02273B et CH028S.1.5, F91575 Chiral, DPR04101K ont été caractérisés.

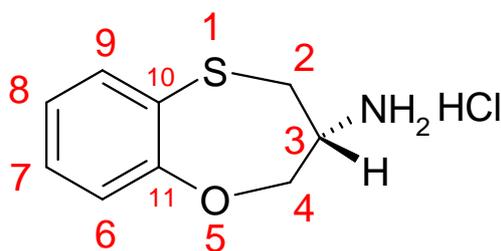


Figure IV-22 : Structure du chlorhydrate de la molécule cible, (S)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiépin-3-amine.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) : 3,15 (dd avec effet de toit, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz, S-C $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 3,22 (dd avec effet de toit, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 3,3$ Hz, S-CH $\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 3,80 (m, 1H, -C $^*\underline{\text{H}}$), 4,23 (dd avec effet de toit, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 1,7$ Hz, O-C $\underline{\text{H}}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}$), 4,32 (dd avec effet de toit, 1H, $^2J_{\text{H-H}} = 13,3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 4,6$ Hz, O-CH $\underline{\text{H}}^{\text{B}}$), 7,08 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, =C $^{\text{9}}\underline{\text{H}}$), 7,12 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, =C $^{\text{8}}\underline{\text{H}}$), 7,28 (td, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, =C $^{\text{7}}\underline{\text{H}}$), 7,45 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, =C $^{\text{6}}\underline{\text{H}}$), 8,80 (s, 3H, -N $\underline{\text{H}}_3^+$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 125,82 MHz) : 33,29 (S-C $\underline{\text{H}}_2$), 51,02 (C $^*\underline{\text{H}}$ -NH $_3^+$), 72,21 (O-C $\underline{\text{H}}_2$), 122,76 (=C $^{\text{8}}\underline{\text{H}}$), 124,87 (=C $^{\text{9}}\underline{\text{H}}$), 127,76 (=H), 129,77(=C $^{\text{7}}\underline{\text{H}}$), 132,57(=C $^{\text{6}}\underline{\text{H}}$), 160,44 (C $\underline{\text{H}}^{\text{11}}$ -O).

RMN ^{15}N (CDCl $_3$, 50,01 MHz) : -340 ppm déterminé par HMQC ^{15}N - ^1H .

Analyse élémentaire CHNO (lot racémique *CH0248S15 F91575 Racémique, RAV02273B*) $C_9H_{11}NOS \cdot HCl$ (composition théorique : C : 49,65 %, H : 5,56 %, N : 6,43 %, O : 7,35 %, S : 14,73%) ; composition mesurée (moyenne sur deux mesures) : C : 49,67 %, H : 5,53 %, N : 6,64 %, S : 14,32 %.

II.4.3 HLS0010-05, 010 et 012

Les condensations entre la 1,5-benzoxathiépin-3-one (HLS0010-003) et les amines benzylées (cf. Figure IV-23) ont été menées par Daniel Guyot de la société HOLIS Technologies.

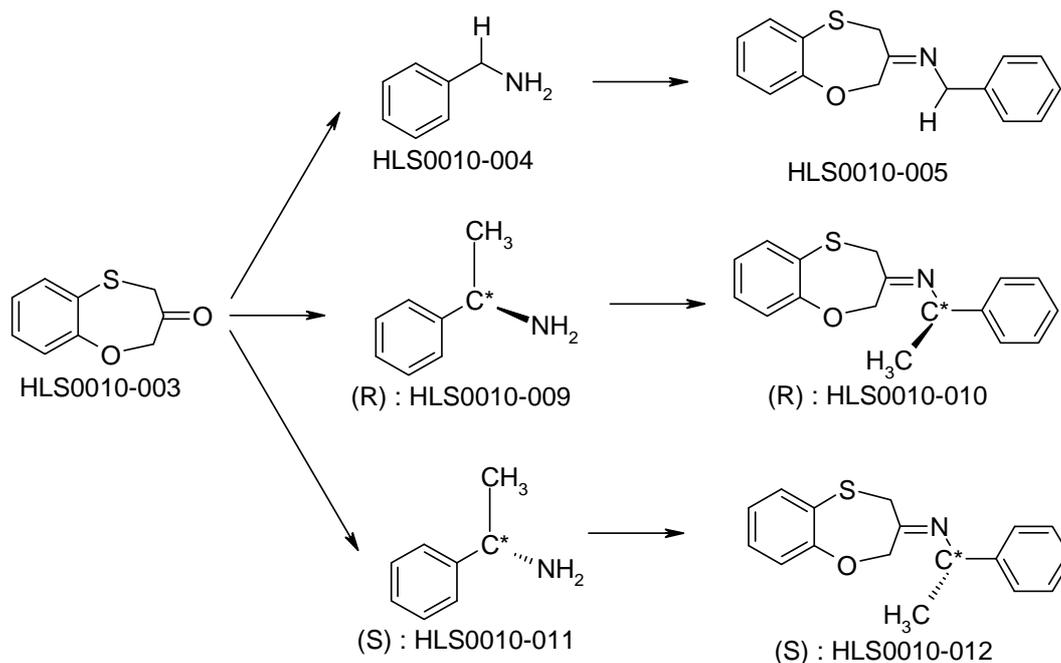


Figure IV-23 : Structure et codification des intermédiaires.

Le lot HTDGT01130 correspondant à l'intermédiaire insaturé HLS0010-005 résultant de la condensation de la 1,5-benzoxathiépin-3-one et de la benzylamine (Entrée 1, Tableau IV-7). Les lots des intermédiaires HLS0010-010 (lot HTDGT01132) et HLS0010-012 (lot HTDGT01133) sont obtenus respectivement après condensation avec la (*R*)- α -méthylbenzylamine et avec (*S*)- α -méthylbenzylamine.

Tableau IV-7 : Référence des substrats et des lots caractérisés et mis en œuvre.

Entrée	Code	Formule brute Masse molaire	Référence du lot	Aspect
1	HLS0010-05	$C_{16}H_{15}NOS$ 296,37	lot HTDGT01130	liquide visqueux vert translucide
2	HLS0010-10	$C_{17}H_{17}NOS$ 283,40	lot HTDGT01132	liquide visqueux jaune translucide

3	HLS0010-12	C ₁₇ H ₁₇ NOS 283,40	lot HTDGT01133	liquide visqueux jaune translucide
---	------------	---	----------------	---------------------------------------

Tous les lots ont été caractérisés en CPG et en RMN ¹H, ¹³C et ¹⁵N, conduisant à des chromatogrammes et des spectres complexes (cf. Chapitre I, paragraphe II.2.2.(2)).

Les analyses en spectrométrie de masse en ionisation chimique (DCI) positive montrent des pics de masse majoritaire pour des masses m/z à 297,3 (HLS0010-05) et 284,4 (HLS0010-10 et 12).

II.4.4 Protocole expérimental de réduction

Dans un ballon tricol de 100 ml muni d'un bulleur, d'un robinet pour maintenir une atmosphère d'azote et d'un barreau aimanté, on introduit 0,8727 g de HLS0010-005 dissous dans 24 ml d'isopropanol (la solubilisation est facilitée par l'utilisation d'un bain à ultrasons). Sous un flux d'azote, on introduit 0,0420 g de tétraborohydrure de sodium (NaBH₄). Le milieu est laissé sous atmosphère d'azote et sous agitation durant 24 heures. La coloration du milieu réactionnel évolue d'une solution jaune verte à une solution jaune pâle.

En fin de réaction, le milieu réactionnel est versé sous agitation et sous flux d'azote sur 30 ml d'une solution saturée de carbonate de sodium (Na₂CO₃) contenue dans un tricol muni d'un bouchon en verre, d'un robinet en verre et d'un barreau aimanté. Le milieu est ensuite extrait dans une ampoule à décanter de 25 ml avec du chloroforme (stabilisé par de l'éthanol). La phase organique inférieure est jaune. Une fois séparée par décantation, elle est séchée sur sulfate de sodium (Na₂SO₄) puis filtrée sur papier filtre. Le milieu est évaporé à l'évaporateur rotatif avec un bain à 37°C.

II.4.5 Synthèse et caractérisation de l'oxime de la 1,5-benzothiépin-3-one

L'oxime de la 1,5-benzothiépin-3-one, codée HLS0010-026, dérivée de la cétone 1,5-benzothiépin-3-one, codée HLS0010-003, est synthétisée par Daniel Guyot (société HOLIS Technologies) selon le protocole opératoire classique. La cétone est chauffée à reflux de l'éthanol en présence d'hydroxylamine (NH₂OH, 1,2 équivalent) et de soude (NaOH, 1,2 équivalent).

La caractérisation fine en RMN du ¹H, ¹³C et ¹⁵N du lot HTAP01091 F de HLS0010-026 contenant les deux isomères de l'oxime est présentée dans le Tableau IV-8. L'attribution des isomères *Z* et *E* s'appuie sur les corrélations observées en ROESY.

Tableau IV-8 : Déplacements chimiques (en ppm) des noyaux ^1H , ^{13}C et ^{15}N des deux isomères de l'oxime.

	Déplacements chimiques de l'isomère <i>E</i>	Déplacements chimiques de l'isomère <i>Z</i>
$\text{CH}^{\text{aro}}-\underline{\text{C}}^{\text{qua}}-\text{S}$	127,24 ou 127, 04	127,24 ou 127, 04
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{C}^{\text{qua}}-\text{S}$	7,02 (dd)	7,07 (dd)
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{C}^{\text{qua}}-\text{S}$	123,34	122,72
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{CH}-\text{C}-\text{S}$	7,03 (ddd)	7,04 (ddd)
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{CH}-\text{C}-\text{S}$	124,94	124,55
$\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{C}-\text{O}$	7,20 (dd)	7,37 (dd)
$\text{H}-\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{C}-\text{O}$	129,22	131,95
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{CH}-\text{C}-\text{O}$	7,12 (ddd)	7,23 (ddd)
$\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{aro}}-\text{CH}-\text{C}-\text{O}$	127,42	129,16
$\text{CH}^{\text{aro}}-\underline{\text{C}}-\text{O}$	157,15	158,62
$\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}$	3,92 (<i>s</i>)	3,7 (<i>s</i>)
$\text{S}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}$	31,67	26,28
$\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}$	4,95 (<i>s</i>)	4,69 (<i>s</i>)
$\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{C}=\text{N}$	69,34	73,92
$-\text{C}=\text{N}-\underline{\text{O}}\text{H}$	11,06 (<i>s</i>)	11,30 (<i>s</i>)
$-\underline{\text{C}}=\text{N}-\text{OH}$	155,56	152,99
$\text{C}=\underline{\text{N}}-\text{OH}$	-25,72	-20,76

Conditions d'analyses : DMSO- d_6 , spectromètre AV500, 28°C.

II.5. Molécules Projet III

II.5.1 1-Indanone

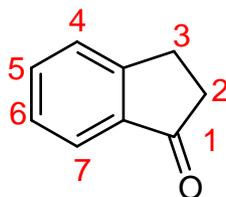


Figure IV-24 : Structure de la 1-indanone.

La 1-indanone est un solide ACROS ORGANICS de pureté 98% de masse molaire 132,19 g/mol et de formule brute C₉H₈O.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 2,68 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5,8 Hz, C⁽²⁾H₂), 3,14 (t, 2H, ³J_{H-H} = 5,8 Hz, C⁽³⁾H₂), 7,36 (td, 1H, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, ⁴J_{H-H} = 0,8 Hz, =C⁽⁴⁾H), 7,47 (dt, 1H, ³J_{H-H} = 7,7 Hz, ⁴J_{H-H} = 0,8 Hz, =C⁽⁵⁾H), 7,58 (td, 1H, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, ⁴J_{H-H} = 1 Hz, =C⁽⁶⁾H), 7,75 (d, 1H, ³J_{H-H} = 7,7 Hz, =C⁽⁷⁾H).

RMN ³¹C (CDCl₃, 75,47 MHz) : 25,79 (C⁽³⁾H₂), 36,20 (C⁽²⁾H₂), 123,66 (=C⁽⁴⁾H), 126,69 (=C⁽⁷⁾H), 127,25 (=C⁽⁶⁾H), 134,57 (=C⁽⁵⁾H), 137,8 (=C⁽⁸⁾-), 155,14 (=C⁽⁹⁾-), 207,01 (=O).

CPG : t_R = 8,98 min (**Méthode 7**).

GC-MS TOF EI(+) : t_R = 12,96 min (**Programme 3**), m/z = 117,0696 (M-NH₂⁺).

II.5.2 1-Indanol

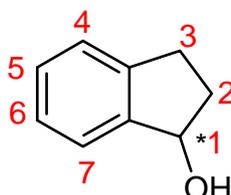


Figure IV-25 : Structure du 1-indanol.

Le 1-indanol, liquide incolore, est un produit Sigma Aldrich représentant une pureté de 99 %, de masse moléculaire 134,18 g/mol et de formule brute C₉H₁₀O.

CPG : t_R = 9,18 min (**Méthode 7**).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 1,96 (dddd avec effet de toit, 1H, C⁽²⁾H), 2,50 (dddd avec effet de toit, 1H, C⁽²⁾H), 2,84 (dddd avec effet de toit, 1H, C⁽³⁾H), 3,08 (dddd avec effet de toit, 1H, C⁽³⁾H), 5,25 (t, 1H, ³J_{H-H} = 6,1 Hz, C⁽¹⁾H), 7,28 (m, C⁽⁷⁾H^{aro}, 3H), 7,44 (m, C⁽⁷⁾H^{aro}, 1H).

RMN ³¹C (CDCl₃, 75,47 MHz) : 29,80 (C⁽²⁾H₂), 35,92 (C⁽³⁾H₂), 76,40 (C^{(1)*}H), 124,21 (C⁽⁷⁾H^{aro}), 124,89 (C⁽⁴⁾H^{aro}), 126,70 (C⁽⁵⁾H^{aro}), 128,30 (C⁽⁶⁾H^{aro}), 143,31 (C^{qua}), 145,01 (C^{qua}).

II.5.3 Oxime de la 1-indanone

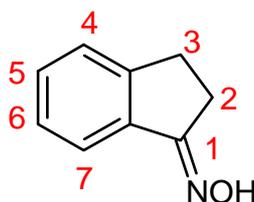


Figure IV-26 : Structure de l'oxime de la 1-indanone.

Dans un premier temps la synthèse de l'oxime est réalisée par Hubert Sevestre (société HOLIS Technologies), selon le protocole opératoire classique, la cétone commerciale, 1-indanone, est chauffée à reflux de l'éthanol en présence d'hydroxylamine (NH₂OH, 1,2 équivalent) et de soude (NaOH, 1 équivalent).

Dans la deuxième partie de l'étude, cette oxime est un produit Sigma Aldrich (lot 13224LS) de pureté 98% se présentant sous la forme d'une poudre blanche, de formule C_9H_8NOH de masse moléculaire 147,18 g/mol. Les déplacements chimiques 1H , ^{13}C et ^{15}N déterminés sur un 400 MHz sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV-9 : Déplacements chimiques comparés 1H , ^{13}C , ^{15}N de l'oxime de la 1-indanone dans $CDCl_3$ et le $DMSO-d_6$ en ppm.

	Déplacements chimiques dans $CDCl_3$	Déplacements chimiques dans le $DMSO-d_6$
$C\overset{H}{\underline{H}}^{aro}-C^q-C=N$	7,73 (d, 1H)	7,65 (d, 1H)
$\underline{C}H^{aro}-C^q-C=N$	121,60	121,04
$-C\overset{H}{\underline{H}}^{aro}-C^q-CH_2$	7,40 (d, 1H)	7,34 (d, 1H)
$-\underline{C}H^{aro}-C^q-CH_2$	125,62	126,18
$-C\overset{H}{\underline{H}}^{aro}-CH^{aro}-C-CH_2$	7,29 (td, 1H)	7,32 (td, 1H)
$-\underline{C}H^{aro}-CH^{aro}-C-CH_2$	130,43	130,15
$-CH^{aro}-C\overset{H}{\underline{H}}^{aro}-C^q-C=N$	7,26 (td, 1H)	7,23 (td, 1H)
$-CH^{aro}-\underline{C}H^{aro}-C^q-C=N$	127,02	127,28
$CH_2-C\overset{H}{\underline{H}}_2-C=N$	3,02 (m, 2H)	2,80 (m, 2H)
$CH_2-\underline{C}H_2-C=N$	25,98	26,04
$Ph-C\overset{H}{\underline{H}}_2-CH_2-$	3,11 (m, 2H)	2,99 (m, 2H)
$Ph-\underline{C}H_2-CH_2-$	28,53	28,40
$\underline{C}^{qua}-C=N$	135,94	137,06
$\underline{C}^{qua}-CH_2$	148,46	148,12
$C=N-O\overset{H}{\underline{H}}$	9,27 (s large, 1H)	10,85 (s fin, 1H)
$\underline{C}=N-OH$	164,06	161,49
$C=\underline{N}-OH$	-	-31,25

Conditions d'analyses : Spectromètre AV400, 25°C.

CPG : $t_R = 12,6$ min (**Méthode 7**).

GC-MS EI(+) : $t_R = 13,86$ min (**Programme 2**), $m/z = 147$ (M^{++}).

IR (pastille KBr) : $\nu_{C=N} = 1650$ cm^{-1} , $\nu_{O-H} = 3750$ cm^{-1} .

RX : L'étude RX de monocristaux obtenus permet de conclure que le seul isomère présent est l'isomère Z.

II.5.4 (R) et (S)-1-aminoindane

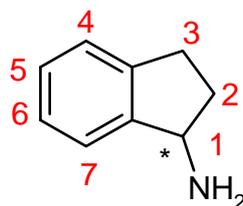


Figure IV-27 : Structure de la 1-aminoindane.

La (R) et (S)-1-aminoindane sont des produits ACROS Organics de pureté 99 % et d'excès énantiomérique 99 %. Ce sont des liquides incolores de masse molaire 133,19 g/mol de formule $C_9H_{11}N$.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 1,64 (dddd avec effet de toit, 1H, $C^{(2)}H$), 2,45 (dddd avec effet de toit, 1H, $C^{(2)}H$), 2,77 (dddd avec effet de toit, 1H, $C^{(3)}H$), 2,914 (dddd avec effet de toit, 1H, $C^{(3)}H$), 4,31 (t, 1H, $C^{(1)}H$), 7,18 (m, 3H, CH^{aro}), 7,29 (m, 1H, $C^{(7)}H^{aro}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75,47 MHz) : 30,04 ($C^{(2)}H_2$), 37,23 ($C^{(3)}H_2$), 57,14 ($C^{(1)}NH_2$), 123,26 ($=C^{(7)}H$), 124,59 ($=C^{(4)}H$), 126,41 ($=C^{(5)}H$), 127,11 ($=C^{(6)}H$), 142,97 ($=C^{(8)-}$), 147,33 ($=C^{(5)-}$).

RMN ^{15}N ($CDCl_3$, 40,55 MHz) : -342,4 ppm, déterminé par HMQC ^{15}N - 1H .

CPG : $t_R = 9,12$ min (**Méthode 7**).

GC-MS TOF EI(+) : $t_R = 10,54$ min (**Programme 3**), $m/z = 132,0562$ (M^{++}).

II.5.5 N-Indanyl-1-indanylimine

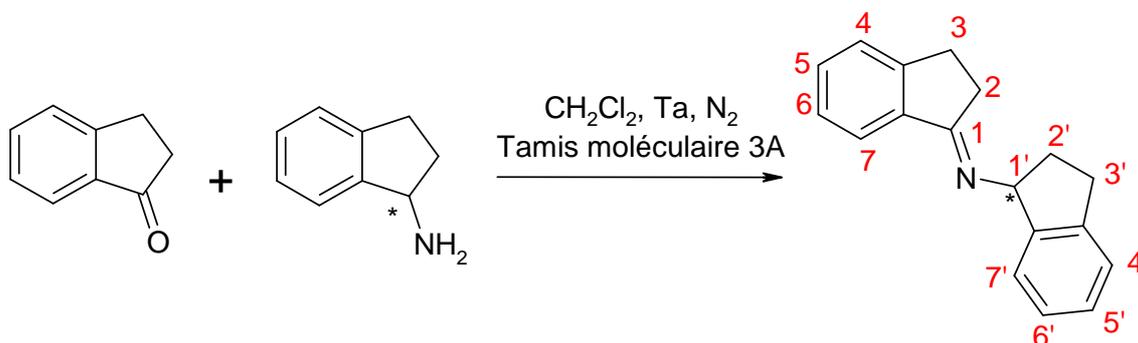


Figure IV-28 : Synthèse de l'imine, sous-produit d'hydrogénation.

Dans un ballon Schlenk inerté à l'azote on introduit sous azote 56,5 mg de 1-indanone (soit 0,43 mmol), 55,4 mg de 1-aminoindane (soit 0,42 mmol, 0,97 équivalent), 1,5 ml de dichlorométhane et le tamis moléculaire 3Å comme indiqué dans le **Protocole 2**.

Seuls les déplacements chimiques en ^1H et ^{13}C caractéristiques de l'imine sont mentionnés ci-dessous.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 5,15 (dd, 1H, C(^1H)).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) : 67,45 (C(^1H) $_2$), 173,74 ($^1\text{=N}$).

RMN ^{15}N (CDCl_3 , 40,55 MHz) : -70,0 ppm, déterminé par HMQC ^{15}N - ^1H .

CPG : t_{R} = 21,12 min (Méthode 7).

GC-MS TOF EI(+) : t_{R} = 22,11 min (Programme 3), m/z = 247,1373 (M^+) et fragments à 132,0803 et 117,0703.

III. Protocoles des synthèses inorganiques et caractéristiques des réactifs et des produits obtenus

III.1. Références et caractérisations techniques et analytiques des composés commerciaux

Les sels métalliques sont des produits Johnson&Matthey. Le trichlorure de rhodium trihydraté, $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, de titre en rhodium de 41,92% (lot 201000) est une poudre brune fine (de masse $209,29 + 18 \times 3$ g/mol). Le diacide d'hexachlorure de l'iridium(III) monohydrate, $\text{IrH}_2\text{Cl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Le complexe dimère l'acide hexachloroiridique hexahydraté [$\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$], (MW = 671,71 g/mol) est acheté également chez Strem, il s'agit d'une poudre rouge-orange foncée de pureté 99 %.

Le 1,5-cyclooctadiène, liquide incolore, de densité 0,880 et de masse molaire 108,18 g/mol est conservé à température ambiante. Le 1,4-norbornadiène, liquide incolore, de densité 0,906 et de masse molaire 92,14 g/mol est conservé à +4°C.

Les sels d'argent, l'hexafluorophosphate d'argent et le tétrafluoroborate d'argent, sont des produits ACROS de pureté 98%.

Les ligands mis en œuvre au cours de ce travail sont tous d'origine commerciale. Le dppe et le dppb de pureté 98% sont des produits ACROS ORGANICS. La (R)-(+)-BINAP et la (S)-(-)-BINAP de pureté 97%, sont des produits ALDRICH. La (R,R)- et la (S,S)-DIOP de pureté 99,5%, la (R)-TolBINAP de pureté 98%, la (R,R)- et la (S,S)-MeDUPHOS et le (R,R)- et le (S,S)-BPE de pureté 98% sont des produits STREM.

III.2. Protocoles généraux

III.2.1 Synthèse des dimères précurseurs

(1) Synthèse du précurseur dimère²⁷⁰ du rhodium, le [di- μ -chloro-bis(η^4 -1,5-cyclooctadiène)dirhodium(I)] ou $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$:

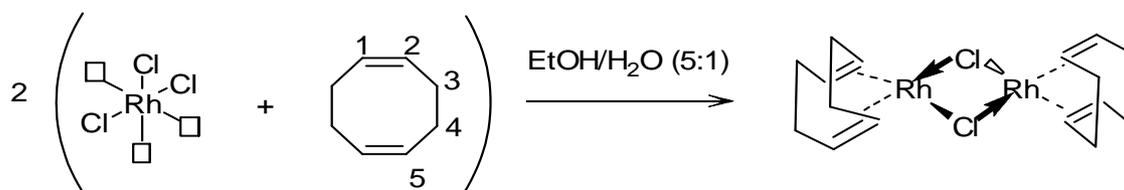


Figure IV-29 : Synthèse du dimère du rhodium.

²⁷⁰ [a] 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 ; [b] J. Chatt, L.M. Venanzi, *Nature (London)*, **1956**, 177, 852 ; [c] J. Chatt, L.M. Venanzi, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4735 ; [d] G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 218 ; [e] G. Giordano, R.H. Crabtree, *Inorg. Synth.*, **1990**, 28, 88.

Dans un ballon tricol de 100 ml, surmonté d'un réfrigérant à boules équipé d'un bulleur, on introduit sous atmosphère contrôlée : 2,0 g de rhodium trichlorure trihydrate (soit 7,6 mmol) puis 20 ml du mélange éthanol/eau (5:1) et 3 ml de 1,5-cyclooctadiène préalablement désoxygénés. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux (environ 70°C) durant 18 heures durant lesquelles le produit précipite sous forme d'un solide jaune orangé.

Le milieu réactionnel est refroidi et immédiatement filtré. 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 composé obtenu est une poudre orangée de masse moléculaire 493,08 g/mol, stable à l'air.

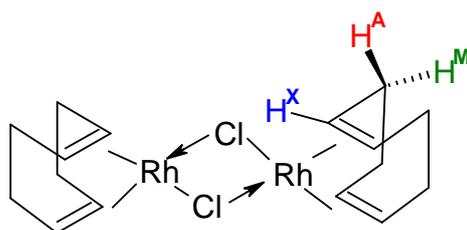


Figure IV-30 : Complexe dimère du rhodium, $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4,23 (s, 8H ; =C- $\underline{\text{H}}^{\text{X}}$) ; 2,51 (m, 8H ; - $\underline{\text{C}}^{\text{H}}^{\text{M}}$) ; 1,76 ppm (m, 8H ; -CH- $\underline{\text{H}}^{\text{A}}$).

IR (pastille KBr) : 2950 cm^{-1} ; 975 cm^{-1} .

MS FAB positif ($[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClRh}]_2$, masse calculée : 493,08 g/mol) masse obtenue : $m/z = 493,0$.

Structure RX :

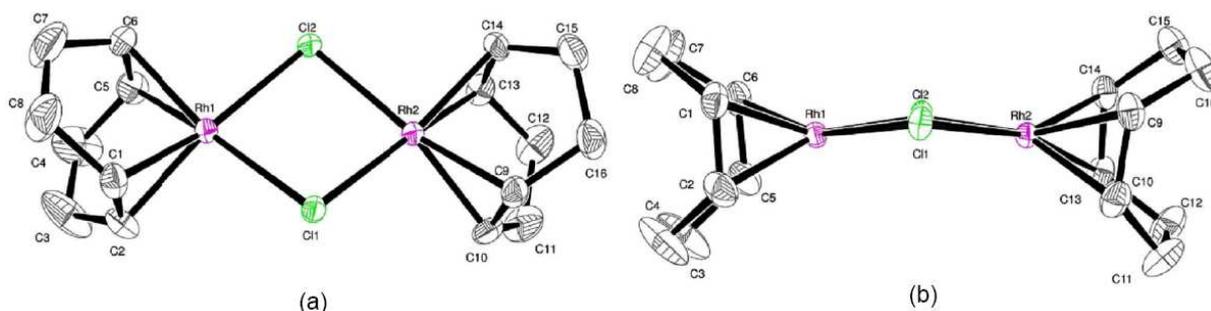


Figure IV-31 : Diagramme ORTEP du complexe neutre dimère du rhodium $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$ avec des ellipsoïdes de 50% (a) vue générale (b) vue de côté. Liaisons (Å) et angles ($^\circ$) sélectionnés : Rh(1)-C(1) : 2,098(2), Rh(1)-C(2) : 2,104(2), Rh(1)-C(5) : 2,097(2), Rh(1)-C(6) : 2,201(2), C(1)-C(2) : 1,390(3), C(5)-C(6) : 1,391(3), Rh(2)-C(9) : 2,1000(19), Rh(2)-C(10) : 2,098(2), Rh(2)-C(13) : 2,0982(19), Rh(2)-C(14) : 2,0937(18), C(1)-C(2) : 1,399(3), C(5)-C(6) : 1,399(3), Rh(1)-Cl(1) : 2,412(7), Rh(1)-Cl(2) : 2,403, Rh(2)-Cl(1) : 2,424(7), Rh(2)-Cl(2) : 2,402(8).

(2) Synthèse du précurseur dimère du rhodium, le [di- μ -chloro-bis(η^4 -(1,4)-norborniène)dirhodium(I)] ou $[\text{RhCl}(\text{nbd})]_2$:

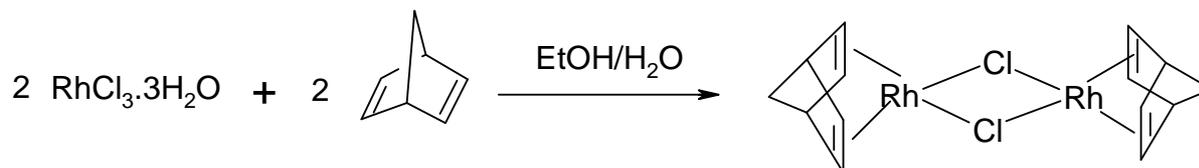


Figure IV-32 : Synthèse du complexe $[\text{RhCl}(\text{NBD})]_2$.

Dans un ballon tricol de 250 ml surmonté d'un réfrigérant à boules équipé d'un bulleur, on introduit sous atmosphère contrôlée : 4,0 g de rhodium trichlorure trihydrate (soit 15,2 mmol) puis 41 ml du mélange éthanol/eau (5:1) et 5 ml de 1,5-cyclooctadiène préalablement désoxygénés. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux (environ 85°C) sous atmosphère d'argon durant 18 heures durant lesquelles le produit précipite sous forme d'un solide jaune orangé.

Le milieu réactionnel est refroidi et immédiatement filtré. Le produit est lavé trois fois avec 10 ml de pentane puis trois fois avec 10 ml de mélange méthanol-eau (1:5). Le produit est séché sous vide. Le composé obtenu est une poudre brune orangée stable à l'air.

IR (pastille KBr) sélection de bandes les plus intenses en cm^{-1} : 3055-2822, 1633, 1392, 1304, 1169, 794, 498.

MS FAB positif ($[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClRh}]_2$, masse calculée : 460,997 g/mol) masse obtenue : $m/z = 460$.

(3) Synthèse du précurseur dimère : di- μ -chloro-bis(η^4 -1,5-cyclo octadiène)diiridium(I) ou $[\text{IrCl}(1,5\text{-COD})]_2$:

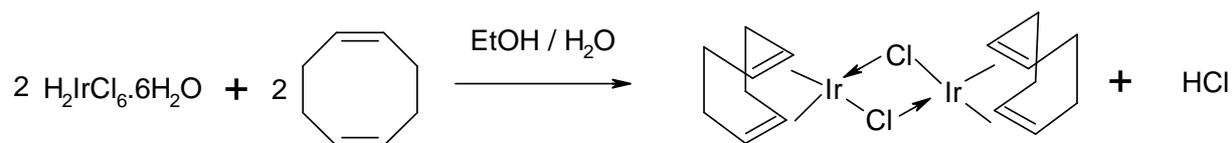


Figure IV-33 : Synthèse du précurseur dimère : di- μ -chloro-bis(η^4 -1,5-cyclooctadiène)diiridium(I)

Dans un Schlenk de 100 ml inerté à l'azote, on introduit sous azote 8,3 ml d'éthanol, 4,9 ml d'eau, 2,3 ml de 1,5-cyclooctadiène (soit 0,0187 mol ou 2,25 équivalents par rapport au métal) afin de dégazer les solvants et réactifs liquides par bullage d'azote. Dans un tricol de 100 ml, muni d'un robinet pour l'atmosphère d'azote, d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, on introduit 2,1437 g de $\text{H}_2\text{IrCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (515,03 g/mol), soit 0,0042 mol. On introduit les solvants dégazés sous atmosphère d'azote et sous agitation sur le précurseur métallique. En fin d'addition, le milieu est porté à reflux ($T_c = 80^\circ\text{C}$). Après 4 heures de chauffage à reflux, il évolue d'une solution noire violette vers une solution orangée avec des masses rouge. Après refroidissement jusqu'à température ambiante et une nuit passée au congélateur, le milieu présente une solution orangée jaune et un solide orangé rouge. La solution surnageante est extraite par canulation à température ambiante. Le solide est

lavé trois fois avec 5 ml de méthanol dégazé et introduit par transfert sous azote. Il est ensuite séché durant cinq heures à la rampe à vide. Le solide obtenu se présente sous la forme d'une poudre rouge orangée stable à l'air. On isole 0,5984 g de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ soit un rendement global de 43%.

MS FAB positif ($[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClIr}]_2$, masse calculée : 671,339 g/mol) masse obtenue : $m/z = 672,0$.

IR (pastille KBr) sélection de bandes les plus intenses en cm^{-1} : 3008-2882, 2258, 1630, 1475, 1436, 1339, 1324, 875, 490,29.

III.2.2 Synthèse et caractérisation des complexes cationiques du rhodium mettant en jeu des ligands diphosphines bidentes

(1) Synthèse des complexes cationiques du rhodium

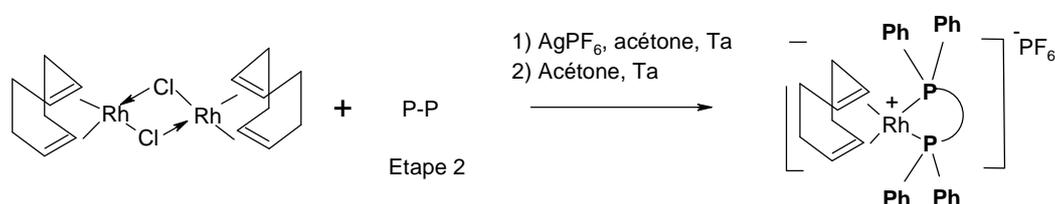


Figure IV-34 : Schéma gnéral de synthèse des complexes cationiques.

Dans un premier Schlenk inerté à l'argon, on introduit 0,1500 g, soit 0,3 mmol du précurseur dimère de rhodium, $[\text{RhCl}(\text{1,5-COD})]_2$, sous flux d'argon qu'on solubilise dans 5 ml d'acétone dégazé par bullage d'argon (Figure IV-35). On introduit, sous argon et sous agitation, 2 équivalents d'hexafluorure de phosphate ou AgX ($\text{X} = \text{PF}_6$ ou BF_4), soit 0,1538 g et 5 ml d'acétone. Un précipité blanc de chlorure d'argent, (AgCl) se forme immédiatement. Le Schlenk est isolé sous argon et sous agitation durant 1 heure. On arrête l'agitation et on laisse décanter le milieu.

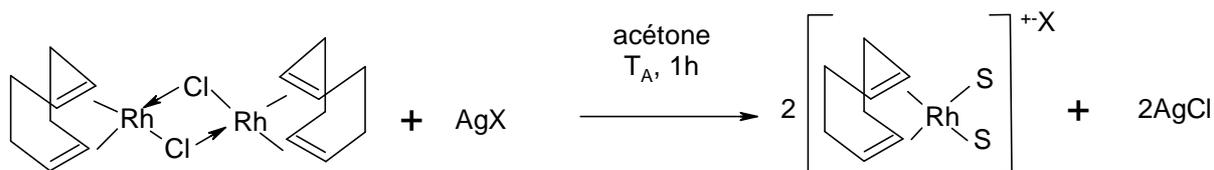


Figure IV-35 : Etape 1, substitution nucléophile (S =acétone).

La solution surnageante est canulée sous argon vers un second Schlenk préalablement taré et inerté à l'argon. On introduit sous argon 2 équivalents de ligand phosphoré bidenté (Figure IV-36). La solution change de couleur immédiatement : elle passe de jaune à rouge. On laisse le Schlenk isolé sous argon et sous agitation durant deux heures.

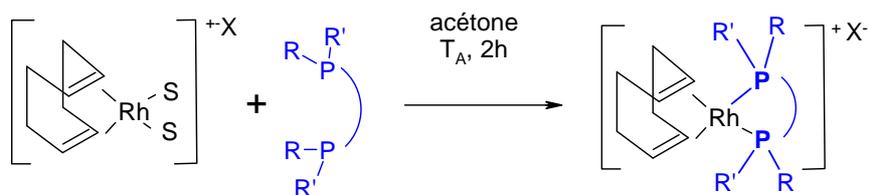


Figure IV-36 : Etape 2, complexation du ligand biphosphine.

La solution orangée obtenue est concentrée sous vide dans le Schlenk : un précipité jaune orangé apparaît. Le solide est tiré sous vide durant 12 heures pour éliminer les traces de solvant piégé.

Le solide jaune orangé, obtenu avec un rendement de produit isolé de 77%, est recueilli en flacon conservé à température ambiante et sous azote.

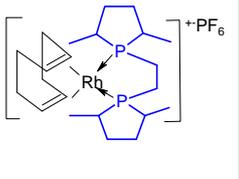
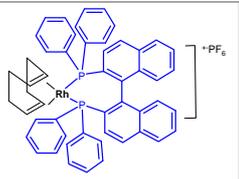
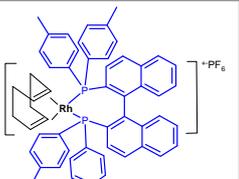
(2) Complexes cationiques du rhodium

Les différents catalyseurs mis en œuvre (Tableau IV-10) sont synthétisés au laboratoire à partir de sels de rhodium selon le même protocole décrit ci-dessous.

La partie cationique des complexes a été caractérisée en spectrométrie de masse par électrospray positif (ESI positif). Le contrôle en électrospray négatif (ESI négatif) permet de vérifier pour chacun des complexes la présence du contre anion PF_6^- avec une masse détectée m/z de 145,3 conforme à celle attendue.

Tableau IV-10 : Complexes du rhodium étudiés et masses détectées par ESI positif.

Entrée	Formule brute	Structure	Masse moléculaire (g/mol)	m/z calculée	m/z détectée
1	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppb}][\text{PF}_6]$		782,51	637,5	637,5 (529,2)
2	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\text{dppe}][\text{PF}_6]$		754,51	609,2	609,5
3	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$		854,58	709,2	709,3 (601,2)
4	$[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{(R,R)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$		662,40	517,5	517,5 (533,3, 549,3)

5	[Rh(1,5-COD){(R,R)-MeBPE}][PF ₆]		614,10	469,2	463,9 (485,5)
6	[Rh(1,5-COD){(S)-BINAP}][PF ₆]		978,72	833,7	833,7 (849,7, 865,7)
7	[Rh(1,5-COD){(S)-TolBINAP}][PF ₆]		1034,84	889,8	889,8 (905,7)

Les complexes cationiques du rhodium ont été caractérisés en RMN ¹H, ¹³C et ³¹P et ¹⁰³Rh. Les déplacements caractéristiques ³¹P et ¹⁰³Rh des différents complexes sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau IV-11 : Valeurs des déplacements chimiques ³¹P et ¹⁰³Rh des complexes [Rh(1,5-COD){P-P}][PF₆] et constante de couplage.

Entrée	Complexes	δ _P (ppm)	δ _{Rh} (ppm)	¹ J _{Rh-P} (Hz)
1	[Rh(1,5-COD)dppb][PF ₆]	24,19	-8576	144
2	[Rh(1,5-COD)dppe][PF ₆]	56,20	-8809	149
3	[Rh(1,5-COD){(R,R)-DIOP}][PF ₆]	12,74	-8555	145
4	[Rh(1,5-COD){(R)-BINAP}][PF ₆]	25,41	-8397	146
5	[Rh(1,5-COD){(R)-TolBINAP}][PF ₆]	24,01	-8389	146
6	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeDUPHOS}][PF ₆]	75,99	-8756	148
7	[Rh(1,5-COD){(S,S)-MeBPE}][PF ₆]	76,26	-8799	146

Conditions Opératoires : solvant d'analyse : CDCl₃, T = 25°C, ν_P = 161,97 MHz et ν_{Rh} = 12,75 MHz.

III.2.3 Synthèse et caractérisation des complexes cationiques de l'iridium mettant en jeu des ligands diphosphines bidentes

Les complexes cationiques de l'iridium sont synthétisés selon le protocole décrit au paragraphe III.2.2.(1) à partir du dimère de l'iridium, [IrCl(1,5-COD)]₂. Les complexes obtenus, [Ir(1,5-COD){P-P}][PF₆] ont été caractérisés en RMN ¹H et ³¹P et en spectrométrie de masse par électrospray positif pour la partie cationique. Le contrôle en électrospray négatif (ESI négatif) permet de vérifier la présence du contre anion PF₆ avec une

masse détectée m/z de 145,3 conforme à celle attendue. La RMN des noyaux ^{31}P et ^{19}F conduit respectivement à un déplacement de -144,28 ppm et 73,38 ppm dans CDCl_3 à 25°C sur le spectromètre DPX300.

Tableau IV-12 : Complexes de l'iridium étudiés, masses détectées par ESI positif et déplacements chimiques ^{31}P .

Entrée	Formule brute	Masse Mol. (g/mol)	m/z calculée	m/z détectée	δ_{P} (ppm)
1	$[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\text{dppb}][\text{PF}_6]$	872,18	727,3	727,5	14,06
2	$[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$	943,66	799,2	799,5	2,71
3	$[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{(S,S)\text{-MeDUPHOS}\}][\text{PF}_6]$	751,71	607,2	607,5	51,10
4	$[\text{Ir}(1,5\text{-COD})\{(R)\text{-BINAP}\}][\text{PF}_6]$	1068,04	923,3	923,6	15,05

Conditions Opératoires : solvant d'analyse RMN : CDCl_3 , $T = 25^\circ\text{C}$, $\nu_{\text{P}} = 121,49$ MHz.

IV. Protocoles des essais d'hydrogénation

IV.1. Appareillage d'hydrogénation

La première partie des essais d'hydrogénation est menée dans un autoclave en inox de 100 ml.

La seconde partie est menée dans un autoclave en Hastelloy (HB3) de chez TOP INDUSTRIE de volume 100 ml.

Chacun des autoclaves est muni d'un thermocouple placé dans un doigt plongeur, d'un manomètre à aiguille, d'un système d'agitation. Le système d'agitation est composé d'un moteur dont la fréquence de rotation est réglée par un potentiomètre et refroidi par un circuit d'eau. Le réacteur est alimenté en hydrogène en début de réaction, en utilisant une capacité intermédiaire munie d'un manomètre. Les prélèvements sur le milieu réactionnel sont rendus possibles par une vanne de prélèvement en haut du volume réactionnel. Le réacteur est purgé en début et en fin de réaction grâce à une vanne de purge. Le milieu réactionnel est maintenu à température constante grâce à un cordon chauffant contrôlé par un boîtier externe.

L'autoclave en inox est caractérisé par un système de fermeture par six boulons, une mise en température et un retour à température ambiante assez long, une agitation contrôlée par un potentiomètre numéroté de 0 à 12.

L'autoclave en Hastelloy est doté d'un système de fermeture par pas de vis, une contrôle de température, de pression de consigne et effective numérique. La vitesse d'agitation se règle par un potentiomètre avec un affichage numérique. Il est possible de suivre et d'enregistrer via un boîtier mobile d'enregistrement des données le *datalogger* SEFRAM de la série 1500. La température extérieure de la capacité intermédiaire (de volume 50 ml) et la pression interne de cette capacité.

Tous les essais d'hydrogénation catalytique sont suivis par chromatographie en phase gazeuse. Les prélèvements sont réalisés sur le milieu sous pression, à température de réaction et sous agitation. Le volume de milieu réactionnel prélevé varie entre 0,5 et 1 ml. Pour les essais en milieu biphasique, on attend, avant injection, que la décantation liquide ionique / phase organique isopropanol ait eu lieu avant de procéder à l'injection.

IV.2. Description des protocoles généraux des essais

IV.2.1 Protocole des essais en milieu homogène

Dans un ballon Schlenk, on dégaze le substrat, solubilisé dans 30 ml du solvant de la réaction, l'isopropanol, par bullage d'argon. On introduit rapidement dans le réacteur le substrat solubilisé dans l'isopropanol, une masse du complexe métallique équivalente à 1% molaire par rapport au substrat (soit un rapport S/C =100) et on complète avec 10 ml d'isopropanol.

Le réacteur est fermé puis purgé 8 fois sous agitation (1200 tr/min), avec 3 bar d'hydrogène. Le réacteur est ensuite laissé sous 2 bar d'hydrogène et sous agitation 1200 tr/min, le temps que la température du milieu réactionnel atteigne la température de consigne de 60°C. Une fois la température stabilisée (après 10 à 15 minutes), on pressurise l'autoclave à la pression de réaction désirée, 70 bar. On prend le t_0 .

On suit la réaction par prélèvement et injection en CPG. On s'affranchit des problèmes de volumes morts en effectuant le prélèvement en deux temps : on prélève environ 0,5 ml qu'on met de côté et on prélève environ 0,5 ml du milieu réactionnel qu'on analyse en CPG et GC-MS.

En fin de réaction, on règle la température de consigne à 20°C et on laisse diminuer la température sous agitation. Lorsqu'on atteint 23-25°C dans l'autoclave, on dépressurise puis on arrête l'agitation. L'autoclave est ouvert. Un prélèvement est réalisé sur le milieu. La solution selon les cas, filtrée sur une colonne d'alumine basique puis évaporée soit directement évaporée. L'évaporation est effectuée à l'évaporateur rotatif avec un bain à 40°C maximum, puis évaporé à la rampe à vide.

La cuve et les parties fixes de l'autoclave sont nettoyées à l'acétone, L'acétone a été choisie car elle permet une excellente solubilisation des différents réactifs et produits et ce, quelle que soit la température. L'autoclave est ensuite rempli avec 60 ml d'acétone puis pressurisé avec 5 à 10 bar d'hydrogène et laissé 40 minutes environ sous agitation. Le système de prélèvement est rincé en effectuant des prélèvements d'acétone de l'autoclave sous pression d'hydrogène.

IV.2.2 Protocole des essais en milieu biphasique

(1) Caractérisation du liquide ionique

Les liquides ioniques, 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluorophosphate, [BMIM][PF₆] et 1-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate, [BMIM][BF₄], sont des produits Solvionic de pureté 99% de masse moléculaire respective 284,18 g/mol et 226,06 g/mol.

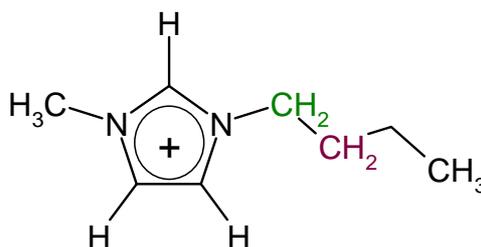


Figure IV-37 : Structure du cation du liquide ionique [BMIM][X].

RMN ¹H (acétone-*d*₆, 300 MHz) : 0,97 (t ; 3H ; ³J_{H-H} = 7,4 Hz ; -CH₃ du n-butyl) ; 1,36 (m ; 2H ; -CH₂-CH₃) ; 1,92 (m ; -CH₂-CH₂-CH₂) ; 4,04 (s ; 3H ; CH₃-N=) ; 4,34 (t ; 2H ; ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; CH₂-N=) ; 7,66 (t ; 1H ; ³J_{H-H} = 1,7 Hz =CH-N) ; 7,72 (t ; 1H ; ³J_{H-H} = 1,8 Hz ; -CH=N), 8,91 (s ; 1H ; N-CH-N).

RMN ¹³C{¹H} (acétone-*d*₆, 75,47 MHz) : 12,76 (CH₃) ; 19,05 (CH₂) ; 31,79 (CH₂) ; 35,68 (CH₃-N), 49,32 (N+-CH₂) ; 122,4 (N-C=C), 123,86 (C=C-N), 136,45 (N-C=N).

RMN ^{15}N (acétone- d_6 , 40,55 MHz) : -209,51 ($\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{N}}=$) et -197,26 ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{N}}=$) déterminés par HMQC $^{15}\text{N}\text{-}^1\text{H}$.
Pour [BMIM][PF $_6$] : RMN ^{31}P (acétone- d_6 , 121,49 MHz) : -144,27 ppm (septuplet, $^1J_{\text{P-F}} = 708 \text{ Hz}$, $\underline{\text{P}}\text{F}_6$).

(2) Protocole opératoire

Dans le cadre d'un essai en milieu biphasique, on introduit dans l'autoclave, 3 g d'énamine (3 g, 279,39 g/mol, 0,0107 mol), 50 ml d'isopropanol et 0,1% molaire de catalyseur soit 93 mg de $[\text{Rh}(1,5\text{-COD})\{\text{dppb}\}][\text{PF}_6]$ (soit 0,11 mmol) et 5 g (soit 3,8 ml) de 1-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate, $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$. Le protocole expérimental est identique en tout point à celui décrit au paragraphe précédent. En fin de réaction le milieu extrait de l'autoclave est placé dans une ampoule à décanter de 100 ml et les phases organique (phase supérieure) et liquide ionique (phase inférieure), contenant le complexe métallique, sont séparées et traitées.

IV.2.3 Protocole des essais « One Pot »

Dans un essai *One Pot*, on introduit en début de réaction la cétone (1 équivalent) et l'amine (1,2 équivalent) en temps que substrat. On met en œuvre le protocole opératoire décrit dans le paragraphe IV.2.1.

IV.3. Application des protocoles généraux des essais

IV.3.1 Hydrogénation Projet I

On utilise les protocoles opératoires décrits précédemment en mettant en œuvre les quantités appropriées.

(1) Hydrogénation Homogène

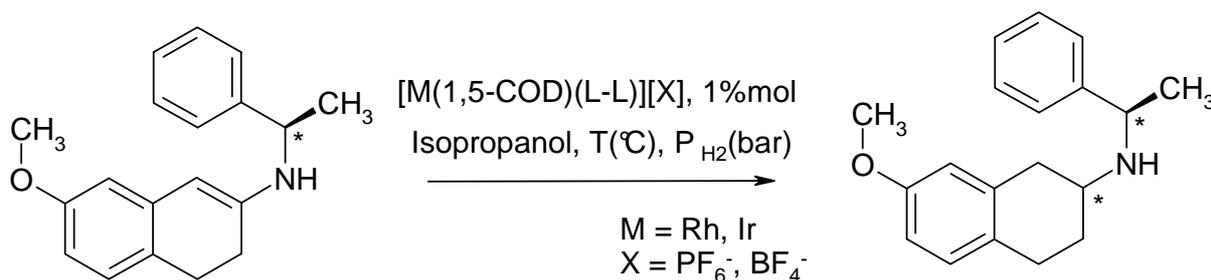


Figure IV-38 : Hydrogénation de la *N*- α -méthylbenzylamine-7-méthoxy-2-tétraline en milieu homogène.

Dans un essai type classique en milieu homogène, on introduit dans l'autoclave 3 g (soit 0,0114 mol) de *N*- α -méthylbenzylamine-7-méthoxy-2-tétraline, 50 ml d'isopropanol et 91,8 mg de $[\text{Rh}(\text{COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ (soit 1% molaire). L'autoclave est ensuite fermé, pressurisé à 5 bar et purgé et ce, trois fois puis pressurisé à 5 bar. Le milieu est alors porté à 60°C sous agitation, Une fois la température désirée

atteinte, on complète en hydrogène jusqu'à obtenir la pression nominale de 60 bar. La réaction est suivie en effectuant des prélèvements sur le milieu sous agitation.

(2) Hydrogénation en milieu biphasique

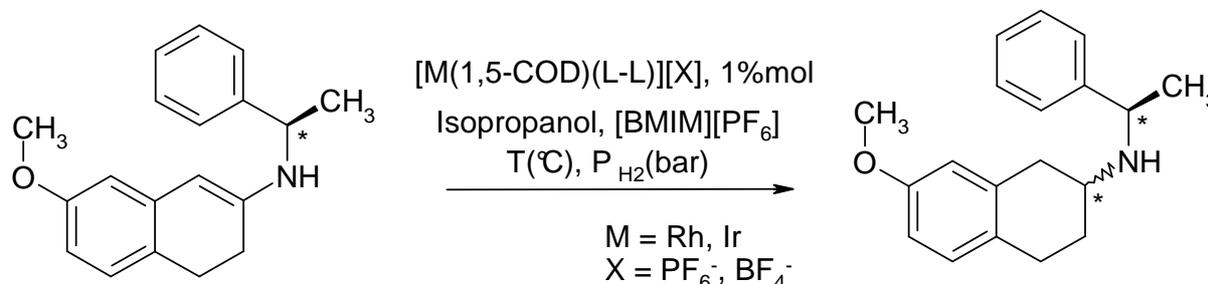


Figure IV-39 : Hydrogénation de la *N*- α -méthylbenzylamine-7-méthoxy-2-tétraline en milieu liquide ionique.

Dans un essai type en milieu biphasique, on introduit dans l'autoclave 3 g (soit 0,0114 mol) de *N*- α -méthylbenzylamine-7-méthoxy-2-tétraline, 50 ml d'isopropanol et 91,8 mg de $[Rh(COD)\{(R,R)\text{-DIOP}\}][PF_6]$ (soit 1% molaire) et 5 g (soit 3,8 ml) de 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate, $[BMIM][PF_6]$. Le protocole expérimental est identique en tout point à celui décrit au paragraphe précédent.

En fin de réaction, le milieu réactionnel sorti de l'autoclave est placé dans une ampoule à décanter de 100 ml et les phases organique (phase supérieure) et liquide ionique (phase inférieure contenant le complexe métallique) sont séparées ; la phase liquide ionique est lavée avec de l'isopropanol.

IV.3.2 Hydrogénation Projet II

(1) Hydrogénation Homogène

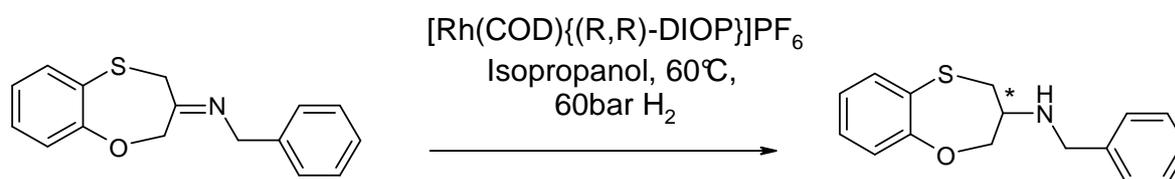


Figure IV-40 : Equation bilan de l'hydrogénation en milieu homogène de l'intermédiaire HLS0010-005.

Dans un essai type classique en milieu homogène, on introduit dans l'autoclave 2 g de substrat HLS0010-005 (soit 0,0075 mol), 45 ml d'isopropanol et 99,9 mg de $[Rh(COD)\{(R,R)\text{-DIOP}\}][PF_6]$ (soit 1% molaire). L'autoclave est ensuite fermé, pressurisé à 5 bar et purgé et ce, trois fois puis pressurisé à 5 bar. Le milieu est alors porté à 60°C sous agitation. Une fois la température désirée atteinte, on complète en hydrogène jusqu'à

obtenir la pression nominale de 60 bar, La réaction est suivie en effectuant des prélèvements sur le milieu sous agitation.

(2) Hydrogénation en milieu biphasique

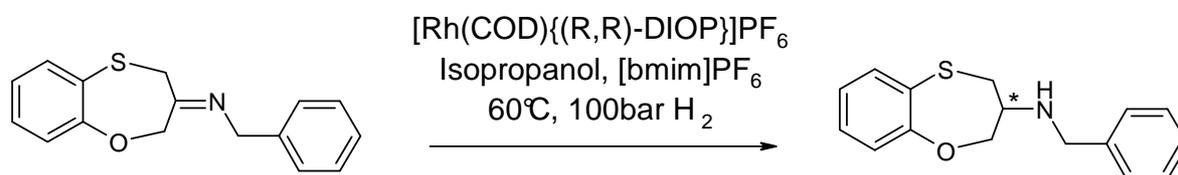


Figure IV-41 : Equation bilan de l'hydrogénation en milieu biphasique de l'intermédiaire HLS0010-005.

Dans un essai type en milieu biphasique, on introduit dans l'autoclave 3,2732 g de HLS0010-010 (soit 0,0115 mol), 50 ml d'isopropanol et 98,8 mg de $[\text{Rh}(\text{COD})\{(R,R)\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ (soit 1% molaire) et 5,4806 g (soit 4 ml) de 1-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate), $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$. Le protocole expérimental est identique en tout point à celui décrit au paragraphe précédent.

En fin de réaction, le milieu réactionnel sorti de l'autoclave est placé dans une ampoule à décanter de 100 ml et les phases organique (phase supérieure) et liquide ionique (phase inférieure contenant le complexe métallique) sont séparées ; la phase liquide ionique est lavée avec de l'isopropanol.

(3) Hydrogénation One Pot

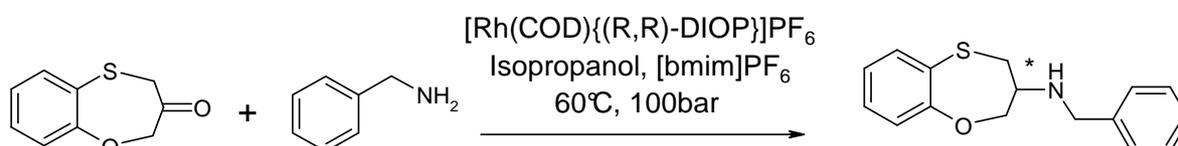


Figure IV-42 : Equation bilan de l'hydrogénation One Pot en milieu biphasique à partir de l'intermédiaire HLS0010-003.

Dans un essai *One Pot*, on introduit en début de réaction 2,0017 g de HLS0010-003 (soit 0,0111 mol) et 1,2101 g de benzylamine (soit 0,0113 mol ou 1,02 équivalent). L'hydrogénation est ensuite conduite comme dans l'essai décrit au paragraphe précédent.

(4) Séparation sur colonne d'alumine

La phase organique évaporée puis solubilisée dans un mélange acétate d'éthyle / cyclohexane est déposée sur la colonne préparée par voie humide avec le cyclohexane (0,500 g de phase organique pour 50 g d'alumine basique). Les fractions collectées manuellement ont un volume moyen de 3 ml. La séparation est suivie par dépôt en CCM sur plaques d'alumine avec pour solvant d'éluion un mélange 50/50 en volume d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

Les essais de gradient d'élution montrent qu'une séparation est obtenue avec un gradient :

- Eluant 1 : en volume 50/50 = acétate d'éthyle / cyclohexane
- Eluant 2 : en volume 60/40 = méthanol / cyclohexane

L'éluant 1 permet la séparation des produits majoritaires de la réaction d'hydrogénation. L'éluant 2 permet le décrochage des produits colorés ayant une forte affinité pour la phase stationnaire et restant en haut de la colonne dans les premiers temps de l'élution.

IV.3.3 Hydrogénation Projet III

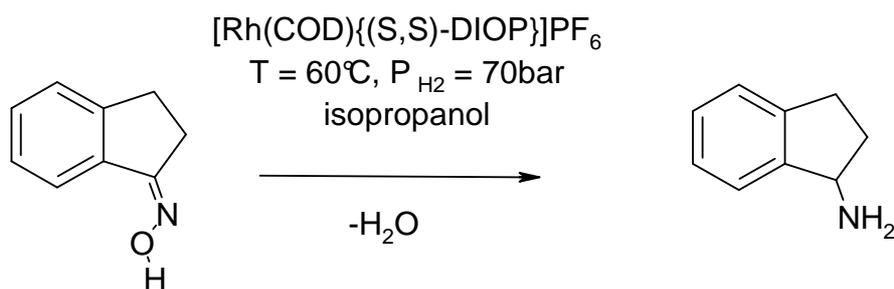


Figure IV-43 : Hydrogénation de l'oxime de la 1-indanone.

Dans un essai type classique en milieu homogène, on introduit dans l'autoclave 0,500 g (soit 0,0034 mol) de l'oxime de la 1-indanone, 40 ml d'isopropanol et 29,0 mg de $[\text{Rh}(\text{COD})\{(\text{R,R})\text{-DIOP}\}][\text{PF}_6]$ (1% molaire). L'autoclave est ensuite fermé, pressurisé à 5 bar et purgé et ce, trois fois puis pressurisé à 5 bar. Le milieu est alors porté à 60°C sous agitation. Une fois la température désirée atteinte, on complète en hydrogène jusqu'à obtenir la pression nominale de 60 bar. La réaction est suivie en effectuant des prélèvements sur le milieu sous agitation.

V. Protocoles des analyses RMN sous pression

V.1. Analyses sous pression en tube Saphir 10 mm

V.1.1 Description du tube RMN 10 mm

Le tube RMN saphir sous pression est un tube de 10 mm pouvant supporter une pression de 100 bar et une gamme de température de -80°C à 90°C .

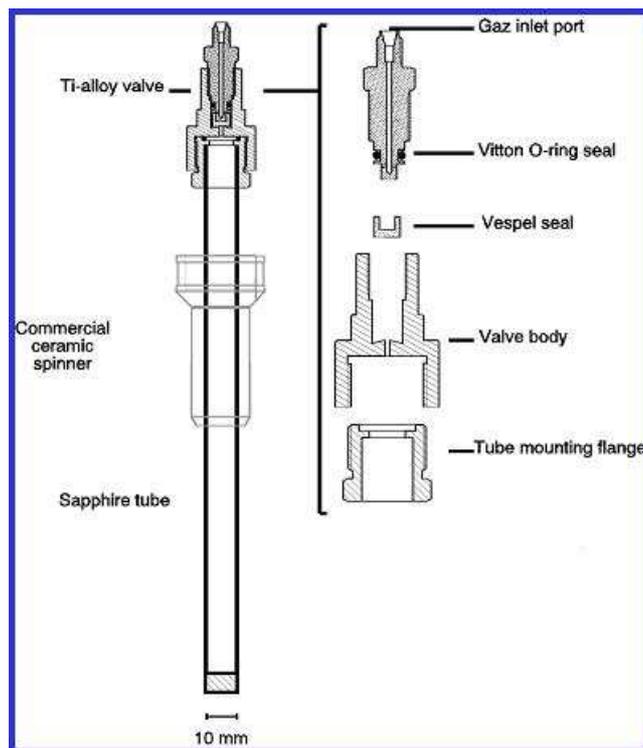


Figure IV-44 : Structure et détails du tube RMN de 10 mm en saphir.

V.1.2 Sonde utilisée

Les analyses sous pression sont réalisées en tube RMN saphir de 10 mm de diamètre sur un spectromètre Bruker AV400 équipé d'une sonde TBO 10mm. Il s'agit d'une sonde 3 canaux X {H}{P} qui permet des analyses des noyaux ^1H , ^{31}P et ^{13}C .

V.1.3 Protocole des analyses en tube de 10 mm

La première série d'analyses est réalisée dans un tube en saphir de 10 mm. Ce tube peut être directement raccordé à la vanne de prélèvement de l'autoclave : il n'y a donc aucun contact avec l'air et le tube est pressurisé à la même pression que celle de l'autoclave. Le tube de 10 mm présente l'avantage d'une bonne diffusion du gaz dans la solution mais les analyses peuvent être limitées par la faible résolution due à

l'usinage des parois du tube. Le chargement du tube se fait à température ambiante. Le transport du tube de l'autoclave au spectromètre se fait à température ambiante dans un réceptacle adapté. Le tube est ensuite placé dans le spectromètre, des analyses sont réalisées à 25°C puis le spectromètre est refroidi à -50°C.

V.2. Protocole des analyses en tube de 5 mm

V.2.1 Sonde utilisée

Les analyses pour l'*interception* des espèces catalytiques et la détermination des déplacements chimiques du rhodium sont réalisées sur un spectromètre Bruker AV400 équipé d'une sonde TBI 5mm. Il s'agit d'une sonde 3 canaux H {P} {X}. La fréquence pour le noyau rhodium-103 est de 12,6351806 MHz.

V.2.2 Protocole des analyses en tube de 5 mm

La seconde série d'analyses est réalisée dans un tube RMN 5 mm rodé classique. A l'extrémité de la vanne de prélèvement, on adapte un dispositif permettant de charger le tube à travers le septum, en évitant les risques de surpression ; le tube étant plongé dans un mélange d'azote liquide et d'éthanol. Durant le transport de l'autoclave au spectromètre, le tube est placé dans un Dewar refroidi de la même manière. Il est ensuite placé dans le spectromètre refroidi à -50°C.



Figure IV-45 : Schéma général du montage de prélèvement.



Figure IV-46 : Détail du tube RMN.

Annexes

Annexe 1 : Article publié dans *Coord. Chem. Rev*

« Mechanistic analysis of the transition metal-catalyzed hydrogenation of imines and functionalized enamines » **Amandine FABRELLO**, Alice BACHELIER, Martine URRUTIGOÏTY, Philippe KALCK, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 273-287, doi: 10.1016/j.ccr. 2009.09.002.

Annexe 2 : Article soumis dans *Magn. Res. Chem.*

« Probing the stereo-electronic properties of cationic rhodium complexes bearing chiral diphosphine ligands by ^{103}Rh NMR » **Amandine FABRELLO**, Chiara DINOI, Lionel PERRIN, Philippe KALCK, Laurent MARON, Martine URRUTIGOÏTY, Odile DECHY-CABARET, article soumis dans *Magnetic Resonance in Chemistry*, ID : MRC-10-0034.



Review

Mechanistic analysis of the transition metal-catalyzed hydrogenation of imines and functionalized enamines

Amandine Fabrello^{a,b}, Alice Bachelier^{a,b}, Martine Urrutigoity^{a,b,*}, Philippe Kalck^{a,b,*}^a CNRS, LCC UPB 8241 (Laboratoire de Chimie de Coordination), 205 route de Narbonne, F-31077 Toulouse, France^b Université de Toulouse, UPS, INPT, LCC, F-31077 Toulouse, France

Contents

1. Introduction.....	273
2. Imines.....	274
2.1. Mechanism of the H ₂ hydrogenation of imines.....	274
2.2. Mechanism of the ruthenium H ₂ hydrogenation of imines.....	278
2.3. Mechanism of the titanocene-catalyzed hydrogenation of imines.....	280
2.4. Miscellaneous metal-catalyzed asymmetric hydrogenations.....	282
3. Enamides.....	283
4. Conclusion.....	286
References.....	286

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2009

Accepted 3 September 2009

Available online 9 September 2009

Keywords:

Homogeneous catalysis

Metal-catalyzed hydrogenation

Hydrogenation mechanism

Chiral ligands

Rhodium catalysts

Iridium catalysts

Asymmetric induction

Ruthenium Shvo's catalyst

ABSTRACT

The asymmetric hydrogenation of prochiral imines has been mainly studied on cationic rhodium or iridium complexes and involves the coordination of the nitrogen atom on the metal centre. Oxidative addition of dihydrogen followed by one hydride transfer onto the carbon atom produces a σ -bonded nitrogen-metal intermediate from which reductive elimination occurs with the second hydride to produce the amine. From all these reactivity studies we propose that in an early step a hydrogen atom transfer could occur on the nitrogen atom to generate an iminium species which coordinates the metal centre through the C=N double bond. The Shvo catalyst, an active neutral ruthenium(II) complex, presents the particularity to transfer almost simultaneously a proton from the hydroxycyclopentadienyl ligand and a hydride bonded to the metal center. In this case too, we suggest the first proton transfer generates an iminium species.

Moreover, a few titanium complexes have been shown to catalyze the hydrogenation of imines.

Concerning enamines, literature is rather scarce on catalytic success. On the contrary, many studies focused on hydrogenation of enamides, which represent functionalized enamines, and enantiomeric excesses very close to 100% have been obtained. Extensive studies of the effect of the (chiral diphosphine)Rh⁺ framework on the asymmetric induction have shown that several reversible steps can occur related to the oxidative addition of dihydrogen before or after the coordination of the enamide; the irreversible step directly connected to the asymmetric induction is the formation of the chiral alkyl-rhodium species.

© 2009 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Asymmetric catalysis represents an elegant way to directly produce chiral compounds by functionalization of a prochiral sub-

strate. Many catalytic reactions have proven to be efficient, in particular the hydrogenation of alkenes or ketones, and enantioselectivities resulting in enantiomeric excess (e.e.) values near to 100% have been reached [1,2]. During the past decades numerous chiral ligands have been designed and synthesized so that transition metal/chiral ligand pairs can be found to transform selectively a given substrate combining high rates and chemo- as well as regioselectivities. Most of the ligands contain two donating phosphorus atoms coordinated to late transition metals. Generally, in these complexes, the chiral information arises either from

* Corresponding authors at: ENSIACET, 118 route de Narbonne, 31077 Toulouse Cedex 4, France. Tel.: +33 562 885698/690; fax: +33 562 885600.

E-mail addresses: martine.urrutigoity@ensiacet.fr (M. Urrutigoity), philippe.kalck@ensiacet.fr (P. Kalck).

stereogenic phosphorus atoms or the carbon backbone, or from atropoisomerism as well as planar chirality [3–7]. More recently, mixed ligands containing phosphorus and nitrogen atoms and monodentate ligands [8,9], including carbenes [10], have also proven to be efficient.

Chiral amines represent an important class of molecules in fine chemistry since they are useful building blocks to synthesize agrochemical and pharmaceutical active products. However, asymmetric hydrogenation of imine and enamine functionalities remains a significant challenge as far as activity and enantioselectivity are concerned [11]. Prochiral imines and protected enamines such as enamides can be now efficiently hydrogenated [12], but the direct transformation of an enamine is only illustrated in a few recent reports [13–16]. Attractive results have been reported by the research groups of Andersson [14], Zhou [15], and Pfaltz [16] on enamines using new generations of chiral P-N ligands or spirophosphonites. N-acyl groups or oxygen-containing substituents in α - or β -position on the enamine substrate appear to play a prominent role in forming a chelating ligand on the metal center, and inducing good reactivity associated to high e.e. values [17–19].

In order to have a complete insight into the synthesis of chiral amines by asymmetric hydrogenation of unsaturated substrates, it appears crucial to possess the mechanistic knowledge of the full catalytic cycle. More especially it is important to understand how the substrate coordinates the metal center and how the hydrogen atoms are transferred to either the C=N unsaturation for imines, or the C=C bonds for enamines. This review is devoted to the studies conducted on the reactivity of prochiral imines, enamines and extended to amides because they represent a protected and activated form of this latter substrate leading to enhanced activities. We will particularly focus our analysis on the mechanisms by which these substrates undergo selective and more particularly enantioselective reduction.

2. Imines

The first hydrogenation of a prochiral imine dates from 1975 when a Rh/(DIOP) complex was shown to hydrogenate slowly Ph-C(Me)=NCH₂Ph with a 20% e.e. [20,21]. Ten years later, improvements were modest since the e.e. values reached only 60–70%. Many efforts have been done to improve the enantiomeric

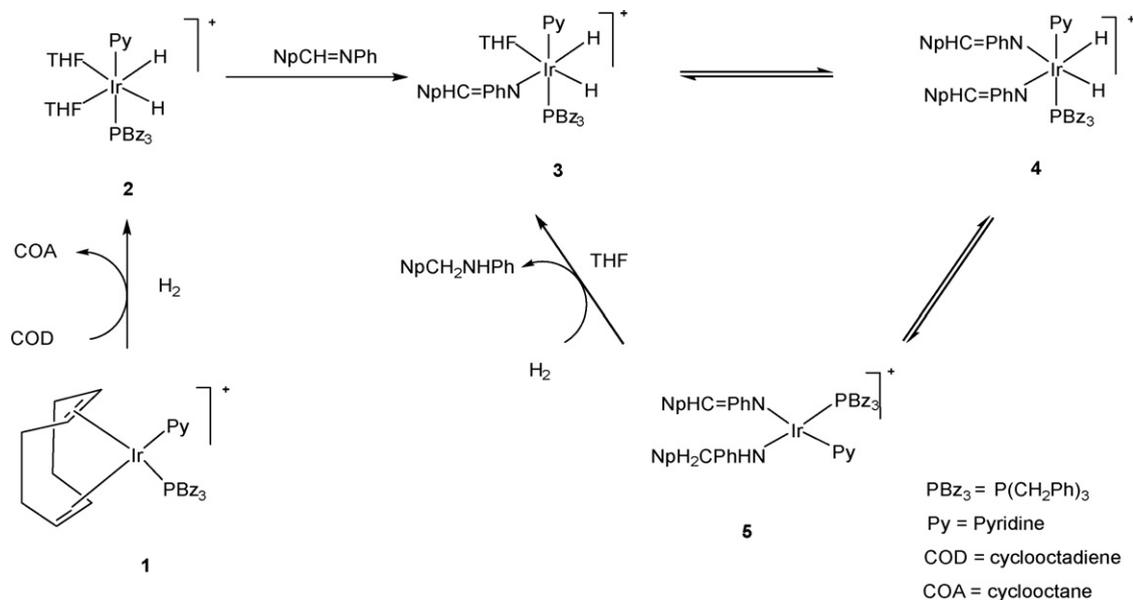
excess as well as the catalytic performance, i.e. not only the turnover number but also the turnover frequency. The most recent reports show that, either by hydrogenation with dihydrogen or through hydrogen transfer from an alcohol or an organic acid (in this case for the iminium salt and not for imine), this goal can be achieved [22,23].

We will focus our attention on recent papers that explore and provide deeper insight into the hydrogenation mechanisms of various types of imines.

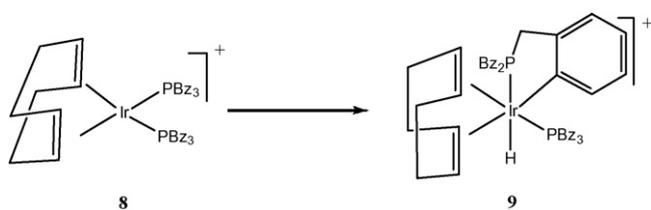
2.1. Mechanism of the H₂ hydrogenation of imines

Recent studies have been devoted to the reactivity of cationic iridium or rhodium complexes in the hydrogenation of imines, giving insight into the mechanism of the reaction. These reports by James [24–33], Bianchini [34,35], Oro [36–39] and their research teams, show that a dihydrido complex containing the imine coordinated via the nitrogen atom plays a key role in the catalytic cycle. Bianchini et al. reported the reaction of [Ir(μ -Cl)(η^4 -C₈H₁₂)₂] with the P(CH₂Ph)₃ ligand affording [IrCl(η^4 -C₈H₁₂){P(CH₂Ph)₃}], followed by addition of pyridine and [NH₄][PF₆] in methanol leading to the salt [Ir(η^4 -C₈H₁₂)(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺[PF₆]⁻ **1**. The cation readily reacts with dihydrogen in a coordinating solvent such as THF to provide the dihydride [Ir(H)₂(THF)₂(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺ **2**. The two hydride ligands are in mutual *cis*-position, two coordinated solvent (THF) molecules are present, the cyclooctadiene ligand being first hydrogenated and removed as cyclooctane. In situ NMR experiments show that addition of the imine N-(β -naphthylmethylene)aniline (NpCH=NPh) substitutes progressively the two THF molecules, providing at first [Ir(H)₂(THF)(NpCH=NPh)(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺ **3**, and then [Ir(H)₂(NpCH=NPh)₂(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺ **4** in the presence of an excess of imine. As shown by kinetic studies, a reversible transfer of the two hydrides takes place to produce an iridium(I) intermediate containing all the four pyridine, phosphine, imine and amine ligands, i.e. [Ir(NpCH=NPh)(NpCH₂-NHPh)(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺ **5**. The oxidative addition of dihydrogen, followed by release of the amine and coordination of THF, can be considered as the rate determining step which restores complex **3** (Scheme 1).

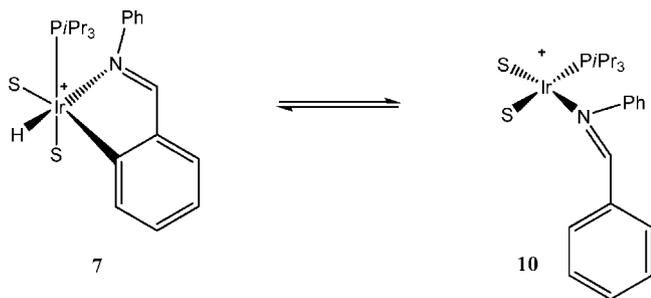
The question arises about the intimate mechanism of the hydride transfer in **4** to produce species **5**. The imine molecule



Scheme 1. Catalytic cycle from the precursor [Ir(η^4 -C₈H₁₂)(NC₅H₅){P(CH₂Ph)₃}]⁺[PF₆]⁻, adapted from Ref. [35].



Scheme 2. Equilibrium between $[(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})\text{Ir}(\text{PBz}_3)_2]^+$ **8** and the corresponding ortho-metallated complex **9**, adapted from Ref. [35].

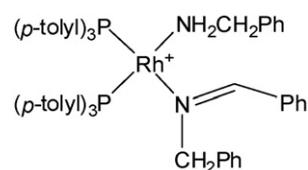


Scheme 3. Equilibrium between **7** and **10**.

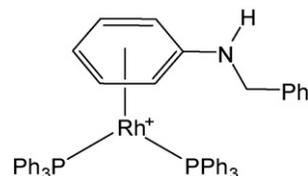
might be coordinated to the metal center either through the lone pair of the nitrogen atom or by the C=N double bond in a η^2 -mode. It is important to mention at this point the intermediate complex characterized by Oro et al. [36,37], after reaction of benzylideneaniline ($\text{PhN}=\text{CHPh}$) with the solvated complex $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{CH}_3\text{CN})_3\{\text{P}(\text{iPr})_3\}][\text{BF}_4]$ **6** which affords $[\text{Ir}(\text{H})\{\text{PhN}=\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{-}\kappa^2\text{N,C}\}(\text{CH}_3\text{CN})_2\{\text{P}(\text{iPr})_3\}][\text{BF}_4]$ **7**. In this complex the imine is coordinated through the lone pair of the nitrogen atom and an orthometallation has occurred on the phenyl substituent. A similar stabilization by orthometallation reported by Bianchini and al. [35] occurs in the complex $[(\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})\text{Ir}(\text{PBz}_3)_2]^+$ **8**. In CHCl_3 , at room temperature, it generates spontaneously the hexacoordinated iridium(III) species **9** (Scheme 2) with the two phosphine ligands in *cis*-position.

If we consider the two observations, we can conclude that an imine approaches the iridium centre by the nitrogen atom and that the active species should be the square planar species **10** (Scheme 3) on which oxidative addition of H_2 can occur.

Thus, from all these studies, we suggest (Scheme 4) that the mechanism could consist in an intramolecular nucleophilic attack of a hydride ligand onto the imine carbon atom, either involv-



Scheme 5. Representation of complex **11**, adapted from Ref. [27].



Scheme 6. Complex **12**, adapted from Ref. [24].

ing **4** or **4'** (for the η^2 -mode). From the intermediate species **4[‡]**, reductive elimination could occur to give the amine $\text{HN}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{Np}$ coordinated to give the iridium(I) complex **5**.

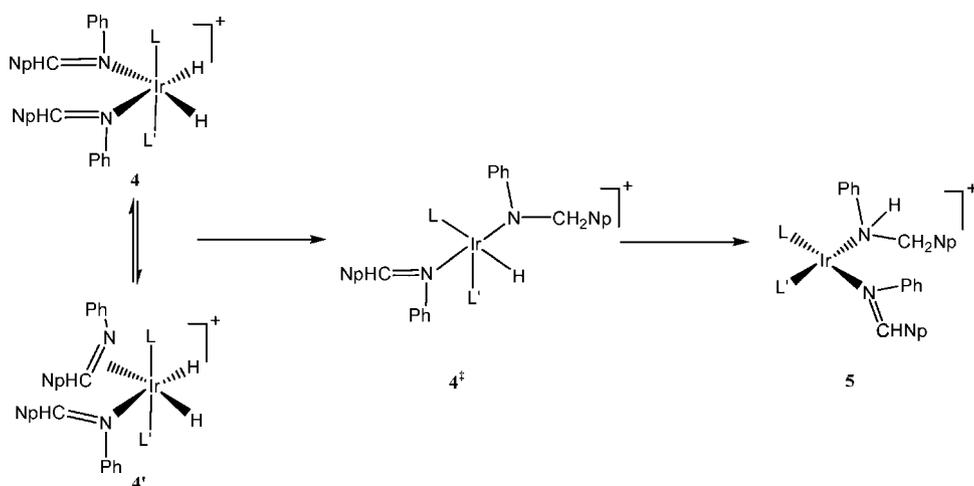
Moreover, James and coworkers isolated the cationic rhodium(I) complex **11** in which the imine is N-coordinated [27]. The coordination sphere is completed by two tris(*p*-tolyl)phosphine ligands and by benzylamine arising from the hydrolysis of the imine (Scheme 5).

Previous studies by the same research group showed that the inhibiting effect produced by the amine after hydrogenation of the imine catalyzed by $[\text{Rh}(\text{MeOH})_2(\text{PPh}_3)_2]^+$ does result from the coordination of the amine [24]. In fact, the X-ray crystal structure shows that coordination occurs through the phenyl ring of phenylbenzylamine, as represented for **12** (Scheme 6).

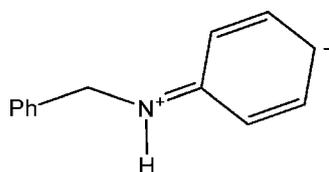
By NMR spectroscopy the authors detected two isomers for complex **12** before it dissociates amine. The first isomer possesses the structure shown in Scheme 6, whereas the geometry of the second one is unclear and from the spectroscopic data the authors propose that the $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_2]$ moiety coordinates the ionized form of the amine, i.e., that one shown in Scheme 7. Thus such a coordination mode would involve an iminium cation.

This coordination was evidenced in the case of an iridium complex by an X-ray crystal structure determination, showing that the phenyl ring is η^5 -bonded to the iridium center as shown for **13**, an 18e complex (Scheme 8) [38].

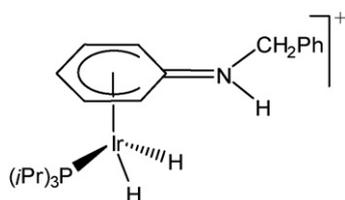
This schematic representation is consistent with the five Ir–C bond lengths which present the same order of magnitude, the sixth carbon atom (C=N double bond) being not coordinated. At low



Scheme 4. Mechanism leading from **4** or **4'** to **5** through **4[‡]**.



Scheme 7. Ionic form of phenylbenzylamine, adapted from Ref. [24].



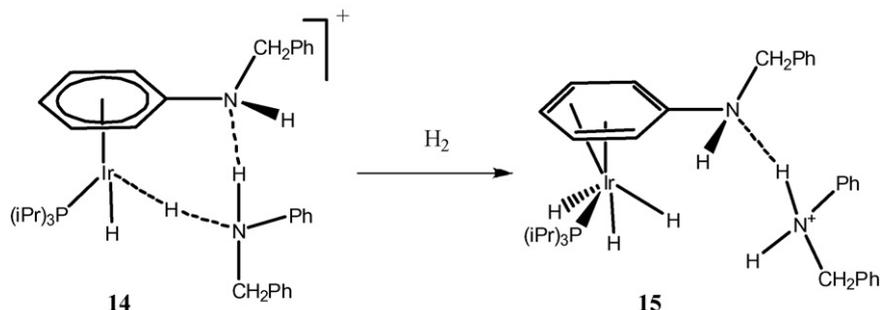
Scheme 8. Complex 13, adapted from Ref. [38].

amine concentration this ligand can be displaced by the solvent and a fortiori by the imine, which undergoes orthometallation. Species **13** was recognized as the resting state by reactivity studies; Oro et al. observed two Ir–H signals at ca. -17 ppm for this complex, clearly pointing their hydridic character. The mechanism they suggested supposes the interaction of an extra amine molecule with **13** (complex **14**), based on NMR studies, deuteration experiments and DFT calculations. They consider a further intermediate (complex **15**) in which one hydride ligand has been transferred from the iridium center and H₂ oxidative addition has occurred. This mechanism is shown in Scheme 9.

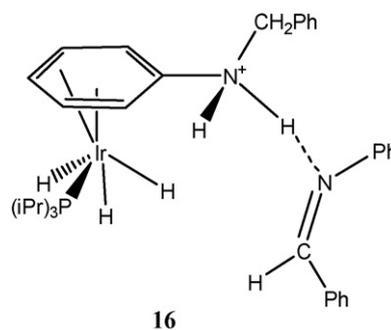
Thus in the η^5 -coordinated amine in **13**, the approach of the amine shifts the phenyl coordination in a η^6 -mode to give **14**. In this latter species the incoming amine interacts through hydrogen bonds both with one hydride ligand and the nitrogen atom of the coordinated amine. In **15**, after the oxidative addition of H₂, the incoming amine has been transformed in an ammonium species hydrogen-bonded to the coordinated amine. Then, this hydrogen atom is transferred to the η^4 -C₆H₅-coordinated amine to provide a η^4 -C₆H₅-ammonium ligand. The approach of an imine ligand substitutes the amine ligand and provides **16** (Scheme 10).

Formally, simultaneous transfer of a proton from the η^4 -C₆H₅-ammonium ligand and a hydride from the iridium center can occur. Another mechanistic pathway could be proposed in which the first proton transfer produces the iminium substrate coordinating iridium through the C=N double bond, complex **17** as shown in Scheme 11. Then, an intramolecular nucleophilic attack of a hydride ligand on the carbon atom gives σ -bonded Ir–N ammonium species from which decoordination leads to the NHPH(CH₂Ph) amine and the cationic iridium dihydride.

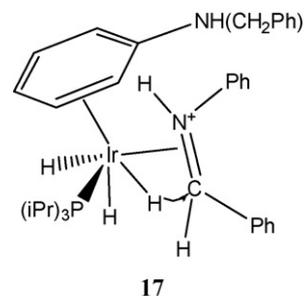
The hydrogenation of imines has been also achieved by the use of a dinuclear iridium cationic precursor [39]. It results from the pro-



Scheme 9. Representation of complexes **14** and **15**.



Scheme 10. Complex **16**.



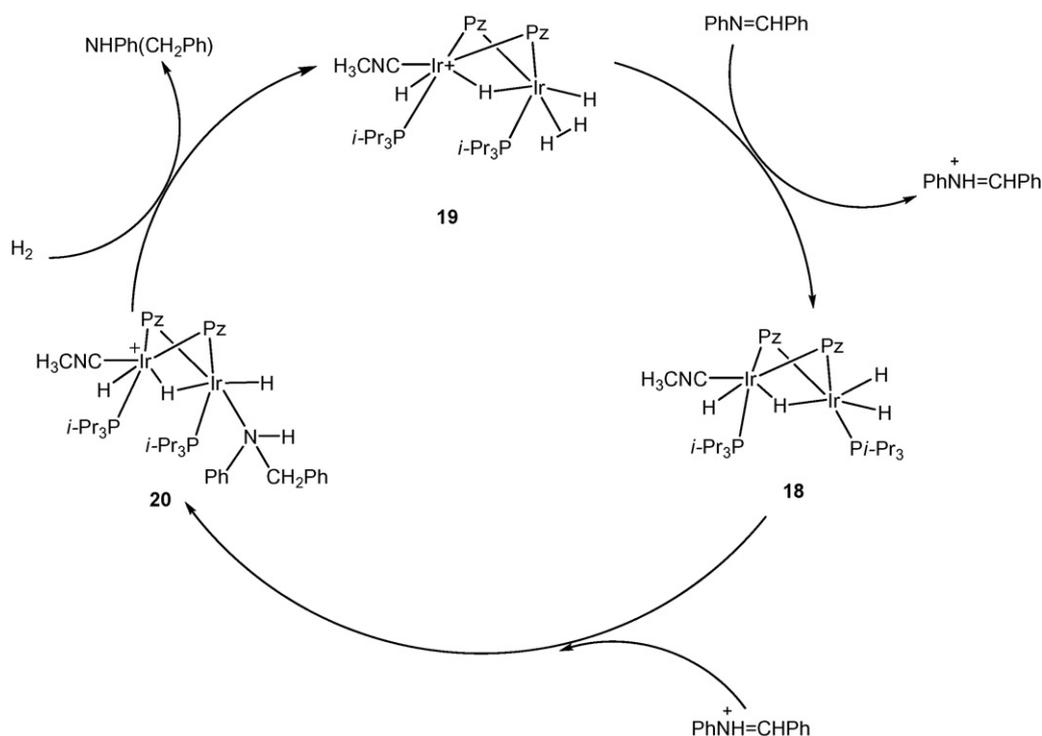
Scheme 11. Complex **17**.

tonation by HBF₄ of the neutral tetrahydride complex [Ir₂(μ -H)(μ -pyrazol)₂(H)₃(CH₃CN){P(iPr)₃}₂] **18** (pyrazol = N₂C₃H₃ or pz), giving the formula [Ir₂(μ -H)(μ -pz)₂(H)₂(η^2 -H₂)(CH₃CN){P(iPr)₃}₂]⁺ **19**. Aryl- or alkylimines are easily protonated by **19** even at low temperatures, and restore complex **18**. This latter complex hydrogenates the resulting iminium molecule affording [Ir₂(μ -H)(μ -pz)₂(H)₂(CH₃CN){ κ^1 -NHPH(CH₂Ph)}{P(iPr)₃}₂]⁺ **20**. From the isolation and characterization of these complexes, the authors proposed the simplified catalytic cycle shown in Scheme 12 [39].

An alternative pathway could be to substitute the imine substrate to the amine ligand in complex **20** to produce the cationic complex **21**. Then hydride transfer generates the η^2 -coordinated iminium species **22**.

Coordination of H₂ followed by its oxidative addition provides the intermediate **23**. The hydride transfer provides species **20** and the last step does in fact involve the amine substitution for the imine.

In addition, Oro et al. have studied the reactivity of the neutral triflate species **24** [Ir₂(μ -H)(μ -pz)₂(H)₂(CH₃CN){ κ -OSO₂CF₃}{P(iPr)₃}₂] [39]. They have substituted acetonitrile with L=CO, η^2 -C₂H₄ or pyridine and evidenced on the catalytic hydrogenation rates a strong influence of the L ligand in trans-position to the bridging hydride.

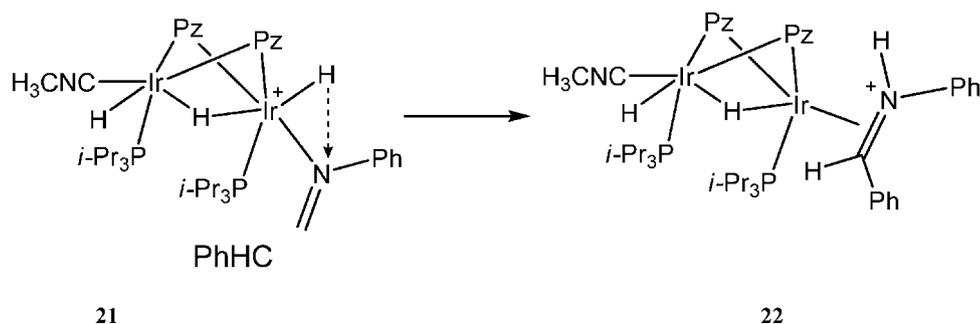


Scheme 12. Catalytic cycle adapted from Ref. [39].

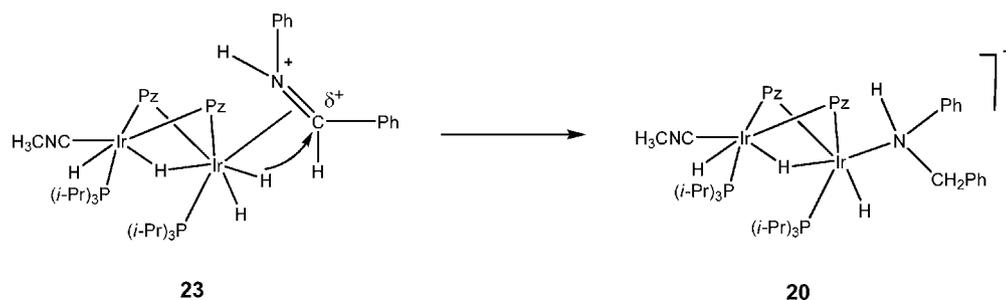
From kinetic measurements and NMR observations, Bianchini and co-workers have proposed that the complex $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{NpCH}=\text{NPh})_2\{\text{P}(\text{CH}_2\text{Ph})_3\}_2]^+$ **25** undergoes intramolecular hydride transfer to give the iridium(I) intermediate $[\text{Ir}(\text{NpCH}=\text{NPh})(\text{NpCH}_2\text{NHPH})\{\text{P}(\text{CH}_2\text{Ph})_3\}_2]^+$ **26** containing both coordinated the imine and the corresponding amine [35]. The rate-determining step is the activation of dihydrogen by **26**, producing $[\text{Ir}(\text{H})_2(\text{NpCH}=\text{NPh})(\text{NpCH}_2\text{NHPH})\{\text{P}(\text{CH}_2\text{Ph})_3\}_2]^+$ **27**.

In this case too the incoming imine substitutes the coordinated amine, thus restoring complex **25**. As we have done previously (Schemes 13 and 14), we propose a two step hydride transfer from **25** to **26**, as shown in Scheme 15.

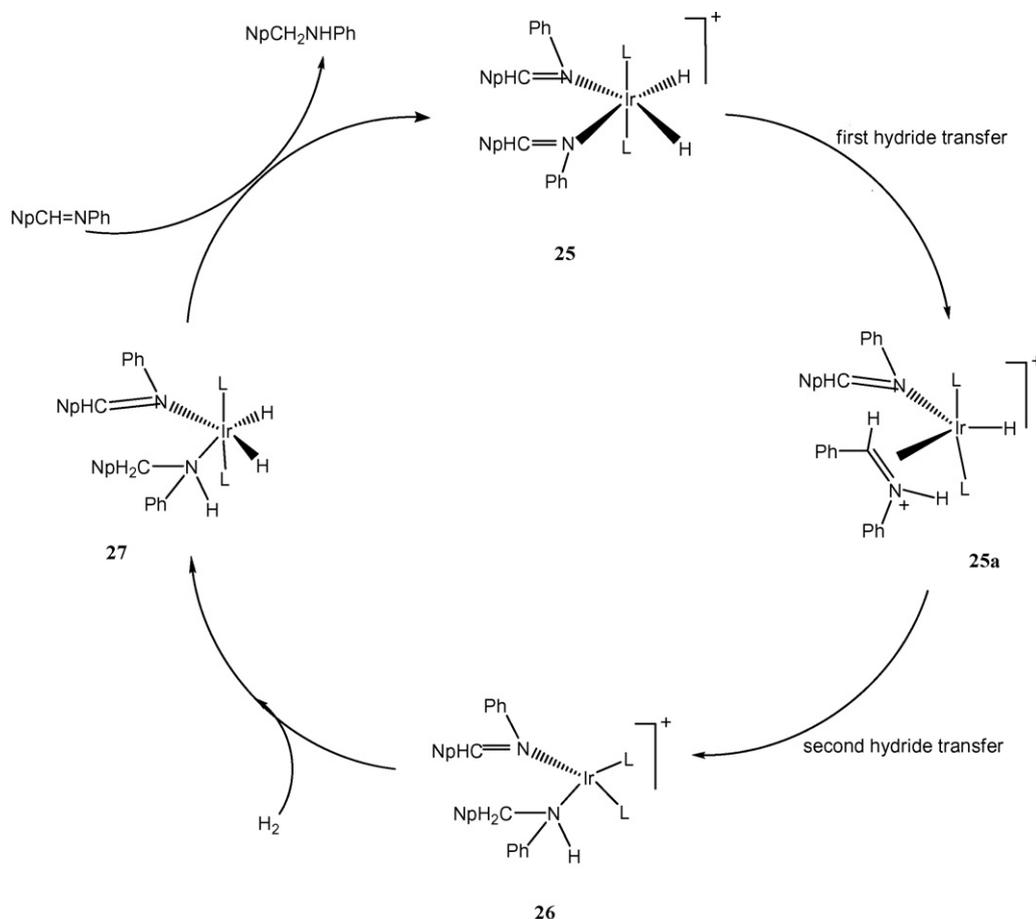
The first hydride transfer should occur on the coordinated nitrogen atom. The resulting intermediate **25a** shows the iminium molecule coordinated in a η^2 -mode, and the second hydride transfer provides **26**. In this catalytic cycle the rate determining step



Scheme 13. Hydrogen atom transfer in species **21** to produce **22**.



Scheme 14. Hydride transfer to iminium intermediate **23**.



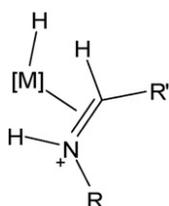
Scheme 15. Catalytic cycle adapted from Ref. [35], **25a** has been added and $L=P(CH_2Ph)_3$.

concerns the oxidative addition of dihydrogen to provide **27**. Then, a fast replacement of the amine by an imine molecule restores the active species **25**.

In conclusion, from all the previous mechanistic approaches, we can propose that the intimate hydrogenation mechanism involves the key short-lived intermediate **A** containing a hydride ligand and the η^2 -iminium ligand as schematically displayed in **Scheme 16**.

This proposal is supported by the observation of Oro et al. who showed that the *t*-butyl imine ${}^tBuN=CHPh$ can also be hydrogenated [39]. At low temperature ($-78^\circ C$), this imine reacts with complex **19** to deprotonate it, producing the neutral species **18** and the iminium cation $[{}^tBuNH=CHPh]^+$. At $-20^\circ C$ this cation interacts with **18** to give **20**, containing the coordinated tBuNHCH_2Ph amine ligand.

It is worth noting that coordination of phenyl ring as in **13** or orthometallation as observed in **7** or **9** can presumably afford stable species, representative of the relevant resting states. According to the nature of the imine ligands, the relative reaction rates of the various catalytic steps can notably differ. How-



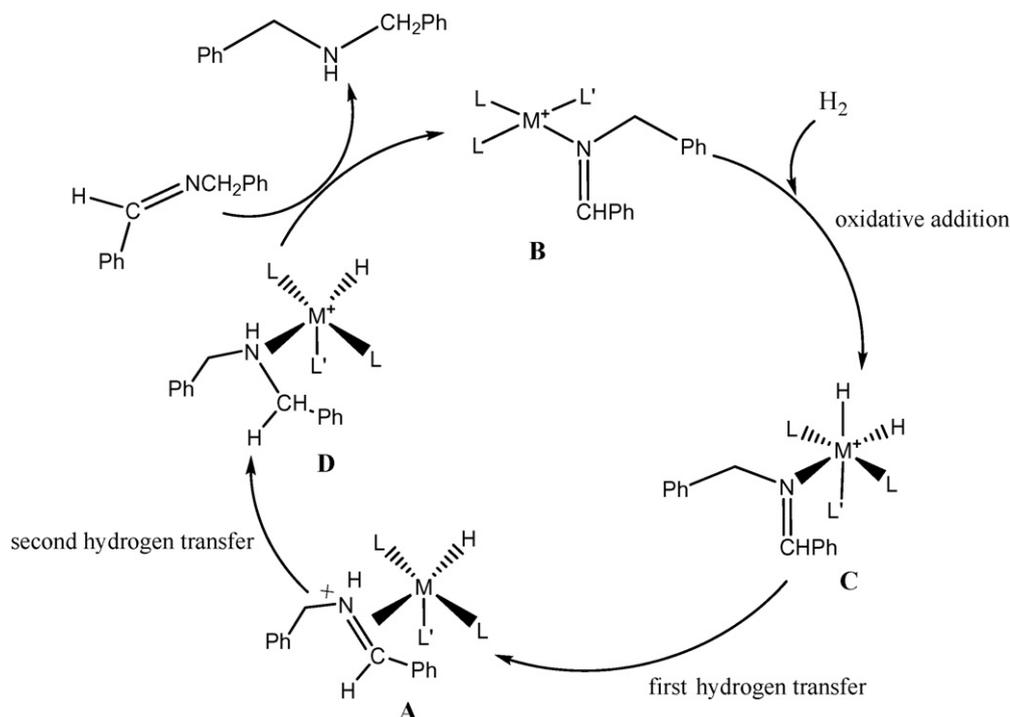
Scheme 16. Key intermediate **A**.

ever, the key species appears to be the intermediate **A** in which the $[M]-H$ ligand reacts very quickly to produce the expected amine.

Thus, the active species is a rhodium or an iridium cationic complex in which the metal center is coordinated by two phosphine ligands, the imine and, according to the electron density, either a solvent molecule or a strong amine resulting either from the imine hydrogenation or eventually the imine hydrolysis. The key step is the oxidative addition of dihydrogen to this **B** intermediate to produce the dihydride complex **C** (**Scheme 17**). The first hydrogen atom transfer occurs on the nitrogen atom of the imine which results in the formation of the η^2 -iminium intermediate **A**, the cationic charge being localized on the nitrogen atom. The second hydrogen atom transfer is an intrasphere nucleophilic attack on the carbon atom of the $N^+=C$ double bond resulting in the pentacoordinated $Rh(I)$ or $Ir(I)$ complex **D**. The last step of this catalytic cycle is the release of the expected amine and the coordination of the incoming imine to produce again **B**. If the reaction rates of the four main steps are not very high, side-complexes which are most often in equilibrium with **B**, **C**, or **D**, can appear with the coordination of an arene ring (η^4 or η^6 -mode) or with an orthometallation of a side phenyl group.

2.2. Mechanism of the ruthenium H_2 hydrogenation of imines

In 1985 Shvo reported a dinuclear ruthenium hydride complex, which can hydrogenate alkenes, aldehydes and ketones under rather mild conditions (33 bar, $145^\circ C$) with good turnover frequencies [40,41]. The X-ray crystal structure of this precursor was solved

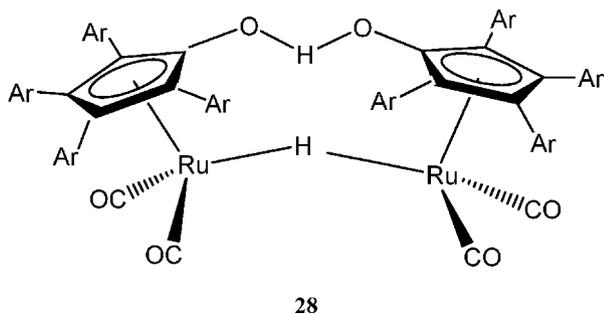


Scheme 17. General catalytic cycle showing the main intermediates during rhodium- or iridium-catalyzed imine hydrogenation.

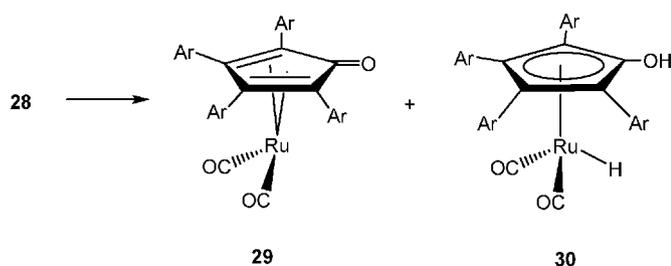
for this 34e dimer and the hydride ligand bridges the two ruthenium metal centers **28** (see Scheme 18) [41].

Show proposed that two ruthenium monomeric complexes are involved along the catalytic cycle resulting from the dissociation of **28** in solution (Scheme 19):

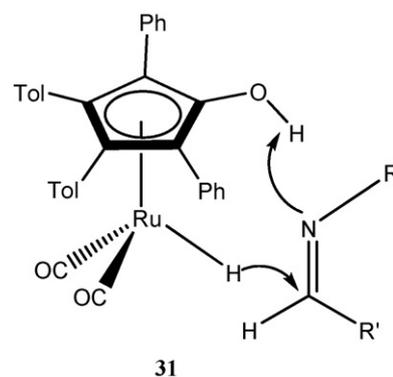
The 16e complex **29** provides **30** by activation of dihydrogen, and can also dehydrogenate a hydrogen donor [42]. This particular reactivity led Bäckvall and coworkers to use **28** as a precursor for the hydrogenation of ketones by hydrogen transfer, aerobic oxi-



Scheme 18. Schematic drawing of the $[\text{Ru}_2(\mu\text{-H})(\eta^5\text{-C}_5\text{Ar}_4\text{OHOC}_5\text{Ar}_4\text{-}\eta^5)(\text{CO})_4]$ complex, adapted from Ref. [41].



Scheme 19. Dissociation of complex **28** into two monomeric species, adapted from Ref. [41].



Scheme 20. Representation of the intermediate **31**, adapted from Ref. [48].

ation of alcohols and dynamic kinetic resolution of secondary alcohols [43]. Samec and Bäckvall showed that imines could be hydrogenated when using complex **28** [44,45]. In 2001, Casey et al. [46] have shown that imines are hydrogenated when using an analogue to complex **30** in which the cyclopentadienyl ligand bears two phenyl- and two tolyl substituents. Mechanistic studies and particularly deuterium isotope effects were carried out and a concerted mechanism with no coordination of the imine was proposed. Such a mechanism is equivalent to H^+ transfer from the hydroxycyclopentadienyl ligand and to H^- transfer involving the Ru-hydride bond. The two transfers are considered as simultaneous: such a net situation for aldehydes and ketones [46–48] leads to a similar picture for imines represented as **31** in Scheme 20.

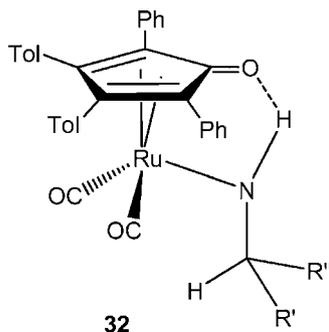
Complex **31** evolves towards η^4 -bonded cyclopentadienone ruthenium complex **32**, with the resulting amine interacting through a hydrogen bond with the O-atom of the cyclopentadienone ligand, as shown in Scheme 21 [48]. For electron-deficient substituted imines formation of **31** is the rate-limiting step, and thus **28** and the resulting amine are observed at the end of the reaction. On the contrary, with electron-donating substituents the rate-limiting step is the coordination of the nitrogen atom to the

ruthenium center, and provides complex **32**. This kinetic behavior results in a reversible hydrogen transfer, and therefore in the imine isomerization, deuterium scrambling and moreover inverse isotopic effects [47,48].

Bäckvall and his group started also from complex **30**, for which the hydroxycyclopentadienyl ligand is bearing four phenyl substituents, and performed also mechanistic studies on the imine hydrogenation mechanism. The first intermediate initially proposed has the imine coordinated to ruthenium through the nitrogen atom, in which the two hydrogen atoms are quasi-simultaneously transferred to give the same species as **32** [49]. Recent DFT calculations complete the full mechanism and show that a first intermediate is formed in which an OH–hydrogen bond interacts between the hydroxyl substituent and the imine-nitrogen atom [50].

The two research groups demonstrate that the hydrogen transfer from the OH group and another one from the hydride require almost the same energy and are, from a kinetic point of view, quasi-simultaneous. Bäckvall et al. propose an inner-sphere mechanism, whereas Casey et al. consider an outer-sphere mechanism. Indeed, in the latter case no vacant coordination site can be created, the imine does not coordinate to ruthenium and in a concerted process the hydride ligand attacks the carbon atom of the imine group and the OH group transfers its proton to nitrogen. The resulting isolated complex is **32**. For their part, Bäckvall et al. propose that a first interaction occurs between the nitrogen atom and the hydroxyl group, before to have the nitrogen coordination and then the hydride transfer. In this case the coordination of the nitrogen atom is possible because the phenyl substituents assist the ring slippage of the cyclopentadienyl ligand from η^5 - towards η^2/η^3 -hapticity.

The two groups of Casey and Bäckvall have studied the isotopic effects, performed trapping experiments and made DFT calculations [48,50–54]. The electronic effects of the substituents borne by the imine induce differences in both O–H and Ru–H transfer rates. Similarly, the same electronic effects play a determinant role in the trapping of the resulting amine by coordination to ruthenium. Gas phase DFT calculations led Casey et al. to conclude that an outer sphere mechanism is occurring, whereas similar calculations carried out by Bäckvall et al. with a continuum solvent model are consistent with an inner sphere process. The main disagreement between the two proposals is related to the coordination of the imine to ruthenium, through the nitrogen atom. In fact, this coordination can occur if a vacant position is open on ruthenium by ring slippage of the substituted-Cp moiety. Bäckvall et al. have shown that this situation does occur provided solvated species are introduced in the calculations. However, Casey et al. interpret their trapping experiments of the resulting amine as an evidence of the absence of imine coordination; their results are consistent with the outer-sphere reduction to give the corresponding amine inside a solvent cage, the amine coordination



Scheme 21. Representation of the intermediate **32**, adapted from Ref. [48].

proceeding more rapidly than diffusion from the solvent cage. Indeed, in a **32**-type complex including a labeled diamine, the fast isomerization process for the interaction of one or the other nitrogen atom with the cyclopentadienone would preclude any nitrogen coordination to ruthenium. Recently, Bäckvall et al. have demonstrated that there is no solvent cage effect during the reduction, which would support the outer-sphere mechanism, so that the authors are strengthened in the inner-sphere mechanism [55].

It is worth noting that no deep investigation has been carried out on the intimate mechanism by which the reaction of dihydrogen regenerates species **30**.

If we take into account the various substituents borne by the imine and the electronic properties and the steric hindrance they provide to the substrate, small differences result in the relative heights of the two transition states for the two hydrogen transfers. Thus, we can propose a catalytic cycle (Scheme 22) which would be consistent with the two deep studies carried out by Casey's and Bäckvall's research groups.

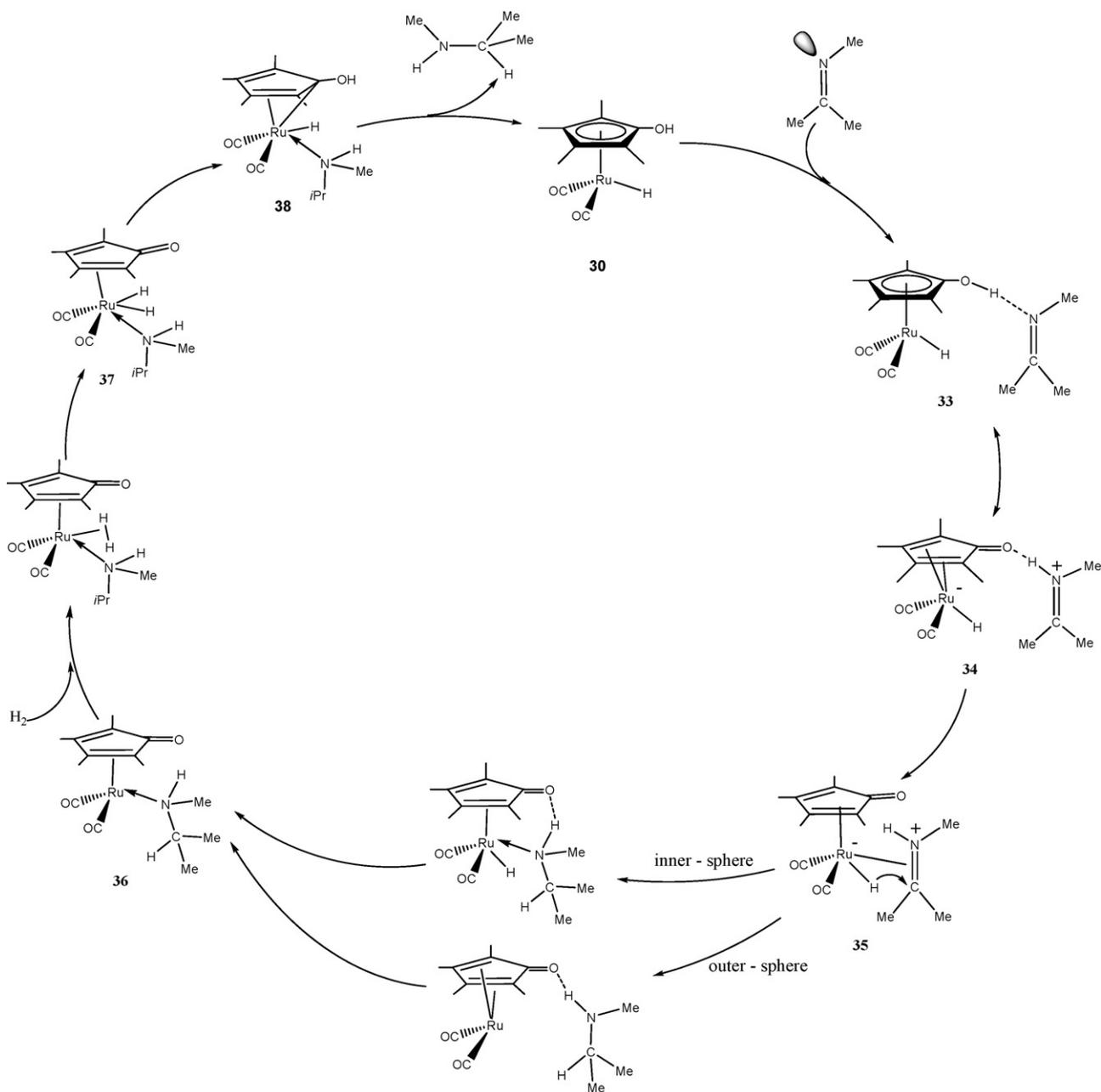
This catalytic cycle deserves some comments. The active species **30** lies the R–N=C(R')(R'') imine by one hydrogen bond between the imine-nitrogen atom and the hydroxyl-hydrogen atom giving the 18e intermediate **33**. The Casey's and Bäckvall's groups consider that presumably a weak hydrogen bond is present. Species **33** evolves toward the 18e intermediate **34** in which the proton has been transferred to the nitrogen atom giving non-coordinated iminium species in a zwitterionic entity where an anionic ruthenium center coordinates the η^4 -cyclopentadienone ligand. Species **34** evolves through a second ring slippage toward complex **35** whose structure has been proposed from DFT calculations carried out in solvent medium [50]: in this zwitterionic species the ruthenium metal binds the iminium C=N double bond, the coordination sphere being completed to 18e by the η^2 -cyclopentadienone ligand. The fundamental 1,2-*cis*-migration step in which the hydride ligand attacks the carbon atom, and then the nitrogen atom coordinates the ruthenium center, produces the 16e species **36** in which we have maintained a η^2 -coordination mode for the cyclopentadienone ligand. Thus, the catalytic cycle can be pursued by η^2 -coordination of dihydrogen as usual in the ruthenium chemistry, followed by the oxidative addition reaction giving **37**. Hydride transfer to the C=C double bond of the cyclopentadienone gives presumably the intermediate **38** after isomerization through a keto-enolic process. Elimination of the amine restores the active species **30**. In a very recent theoretical analysis, Lledós et al. show that, if they take into account the solvent effects and the presence of the phenyl substituents on the hydroxycyclopentadienyl ligand, the two hydrogen transfers become asynchronous in the transition state, the proton being transferred first. A 4 kcal gain is in favor of the outer-sphere mechanism [56].

The two activation energies for the **34** → **35** and **35** → **36** steps should be relatively close and their differences should be due to the nature of various imine substituents. Thus, the catalytic cycle proposed in Scheme 22 should reconcile the two mechanisms.

2.3. Mechanism of the titanocene-catalyzed hydrogenation of imines

An interesting approach was done by Buchwald and Willoughby by using titanium(III) complexes [57,58,2,3]. Various acyclic and cyclic imines can be hydrogenated under medium to high pressures (5–170 bar), mainly in the asymmetric mode. We will analyze first the mechanism of the hydrogenation reaction before to consider its enantioselectivity.

The authors start from the Brintzinger *ansa*-diindenylchloro (or binaphtolato) titanium(IV) complexes [4]. After removal of the chloro or binaphtolato ligands, they react them with phenylsilane



Scheme 22. Catalytic cycle based on the Casey's and Bäckvall's studies.

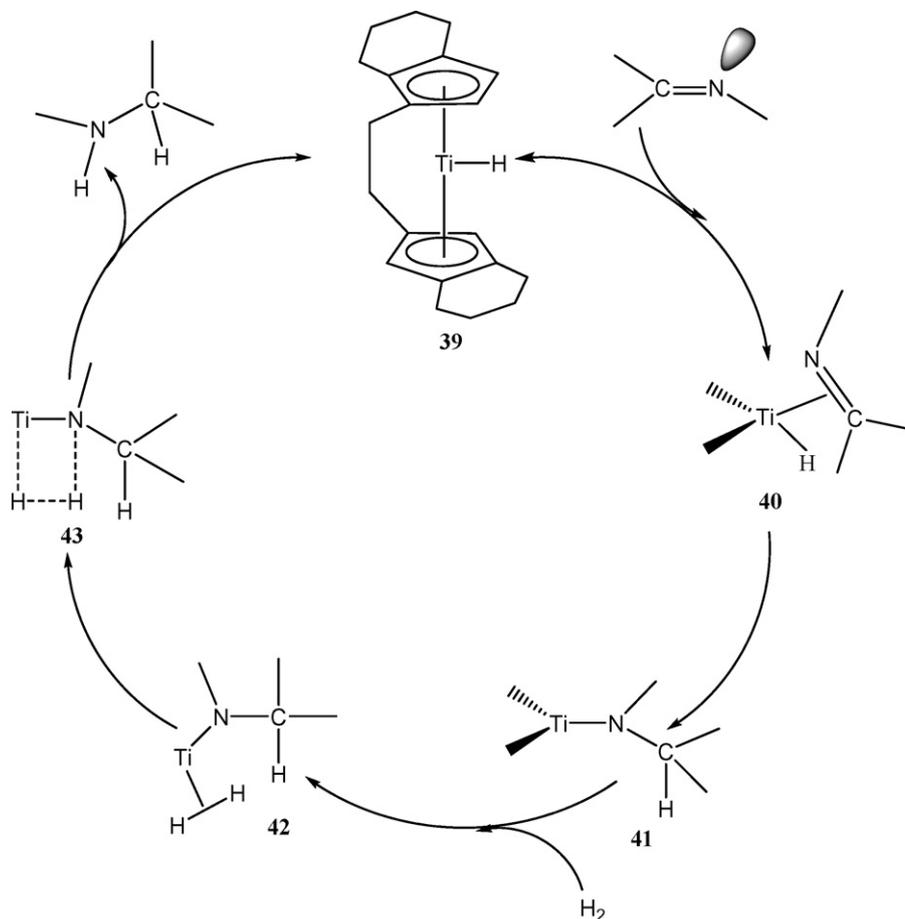
to end up with an active hydrogenation catalyst which is presumably a Ti(III)-hydride species of the type Cp_2TiH **39**. Coordination of the imine through the $\text{C}=\text{N}$ bond to **39**, giving **40**, followed by the 1,2-hydride migration on the carbon atom leads to the amidotitanium(III) complex **41** (Scheme 23).

Species **41** further coordinates dihydrogen in a η^2 -mode (**42**). The four-center intermediate **43**, which is classically proposed in the chemistry of early transition metals, can evolve towards complex **39** by elimination of the corresponding amine.

Concerning the asymmetric hydrogenation version, the study of Willoughby and Buchwald focused on imines bearing various substituents [57,58,2,3]. An enantiomeric excess as high as 99% can be achieved for cyclic imines, such as 2-phenylpyrroline, at 45 °C, under medium pressures ranging between 15 and 55 bar, for {substrate/catalyst} ratios of 20, by using complex **39** issued from the (*R,R,R*)-titanium(IV) complex (Scheme 24).

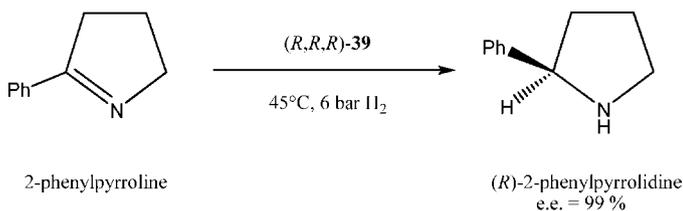
Concerning acyclic imines some crucial differences have been observed for the enantioselectivity which depend on the hydrogen pressure, and to a less extent on the solvent. The hydrogenation of *N*-(1-cyclohexylethylidene)benzylamine is representative of this behavior (Scheme 25) since the e.e. is reduced to 81%.

Reactivity studies have shown that the imine is hydrogenated in a relatively fast step by a 1,2-hydride-migration reaction; then a slow hydrogenolysis step operates to regenerate **39** and to produce the chiral amine. Kinetic studies have evidenced the formation of an aldimine in few amounts arising from an isomerization reaction involving a β -H elimination process after the first hydride transfer. In addition, a slow interconversion occurs between the two *syn*- and *anti*-isomers of the starting acyclic imine, and the *syn*-isomer coordinates faster to the hydride-titanium active species. These two cumulative effects play a significant role in the reaction performances.

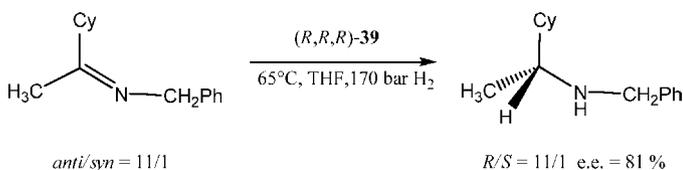


Scheme 23. Catalytic cycle for the hydrogenation of imines by titanium, adapted from Ref. [3].

The β -H elimination, which involves a hydrogen atom on one of the two α -carbon atoms bonded to the nitrogen atom and produces the aldimine or back the imine, is consistent with the η^2 -coordination of the C=N double bond onto the titanium center (**40**). Willoughby and Buchwald transpose the model calculated by Lauher and Hoffmann [59] for the coordination of an alkene ligand on d^0 , d^1 or d^2 metal centers to propose the intermediate **40** and its further reaction to give species **41** by 1,2-*cis*-migration of the hydride ligand onto the coordinated imine. In species **40**



Scheme 24. Hydrogenation of 2-phenylpyrroline by species **39**, adapted from Ref. [3].



Scheme 25. Hydrogenation of N-(1-cyclohexylethylidene)benzylamine, adapted from Ref. [3].

the imine ligand would probably not be coordinated by the nitrogen lone pair, because the carbon atom, non-bonded to titanium, would not be enough electrophilic to be attacked by the hydride ligand.

This C=N coordination explains also the enantiofacial discrimination for the approach of the imine, and rationalization of the origin of the enantioselectivity has been done. In fact, the substituent on the nitrogen atom appears to play the main role in the steric interactions with the tetrahydroindenyl ligand. The *anti*-imine is shown to coordinate titanium in such a way that the (*R*)-amine is produced. Similarly, on the same (*R,R,R*)-**39** complex the *syn*-imine isomer leads to the expected (*S*)-amine. In addition to the size of the nitrogen-substituent, the presence of significantly large groups on the carbon atom plays a secondary role in promoting this enantioselectivity.

The mechanism of the hydrogenolysis step has not been explored in details since the authors focused their studies on the determining steps governing the enantioselectivity. To the best of our knowledge, no further investigations have been carried out.

2.4. Miscellaneous metal-catalyzed asymmetric hydrogenations

A few palladium precursors have been tested in the hydrogenation of imines. Starting from bis(trifluoroacetato)palladium and adding (*R*)-BINAP in fluoroalcohol medium, various fluorinated iminoesters have been hydrogenated at 100 bar and room temperature [60,61]. Good yields, ranging from 70 to 99% can be reached, and e.e.'s up to 91% in trifluoroethanol have been obtained. The exact role of the fluorinated solvent remains to be elucidated.

More recently, N-tosylimines have been successfully hydrogenated by electron-donating rigid diphosphines, especially the (*S,S,R,R*)-TangPhos ligand in which the two phosphorus atoms are chiral [62]. The cationic rhodium complexes, produced by addition of one equivalent of the diphosphine ligand to the bis(η^4 -cyclooctadiene) precursor $[\text{Rh}(\text{COD})_2][\text{BF}_4]$, are characterized by good conversions and e.e.'s ranging from 61 to 94%. Moreover, among several palladium complexes, the $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{TangPhos}$ system, under 75 bar H_2 pressure and at 40 °C, for 12 h, with $S/C=100$, gives rise to the most satisfactory results: 99% conversion of (N-tosyl)(methylbenzyl)imine and 99% e.e. In these N-tosylimines the phenyl group can be replaced by various aryl and even alkyl substituents, and except for a cyclopropyl group-containing substrate, high e.e.'s are still attained.

The weakly coordinating trifluoroacetato anion appears to play a significant role in this palladium system, provided H_2 high pressures are maintained. Although this latter catalytic system seems to be attractive, no mechanism has been proposed yet to have a clear understanding of the role played by the electron-withdrawing tosyl group and the trifluoroacetato ligand.

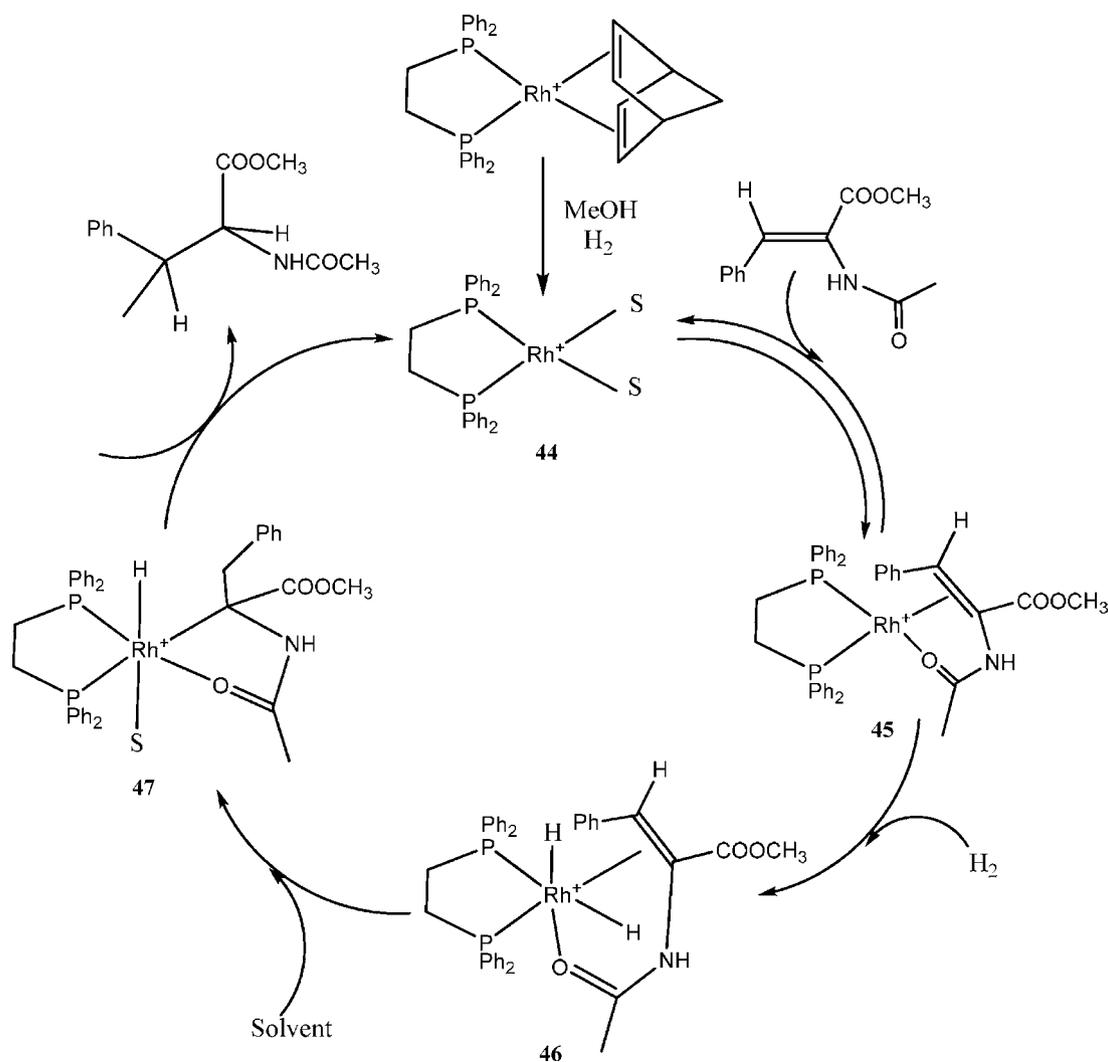
3. Enamides

It seemed to us of interest to extend the analysis of the hydrogenation mechanism of imines to that of functionalized prochiral

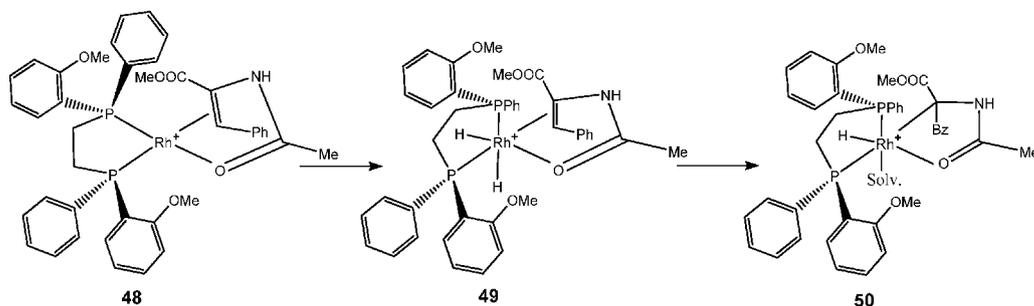
enamines, especially N-acylenamines, since many studies have been devoted to the mechanistic aspects which govern the enantioselectivity of this reaction.

Prochiral acetamidoesters have been studied as early as in the 1970s and many cationic rhodium complexes containing diphosphine ligands have been investigated. Most of the leading works on the mechanism of these substrates are due to the pioneering studies carried out by Brown and Halpern and their research groups [63–69].

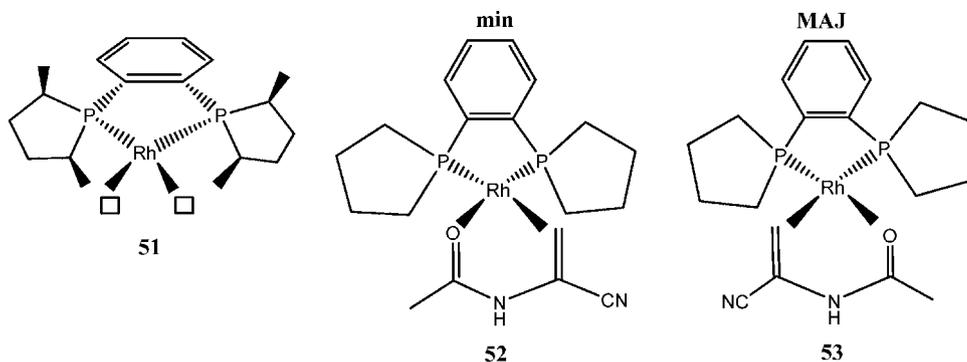
Preliminary studies on non-chiral diphosphine ligands led Halpern [65] to identify that the active species is a cationic rhodium(I), $[\text{Rh}(\text{diphos})(\text{solvent})_2]^+$ complex **44**, in which the acetamidoester substitutes the two solvato ligands, the solvent being methanol, and coordinates the metal centre in a chelating mode, both by the carbon–carbon double bond and the oxygen atom of the acetamido function but not by the ester oxygen atom (complex **45**). This step was considered the only one being reversible in the catalytic cycle. As shown in Scheme 26 where the main steps of catalysis are displayed, the activation of dihydrogen, giving **46**, is followed by the first hydride transfer onto the terminal β -carbon atom producing a benzyl group and the simultaneous bonding of the chirogenic α -carbon atom to the metal centre (species **47**). Then, reductive elimination occurs to produce the corresponding amine and restore the active species **44** in its di-solvated form.



Scheme 26. Catalytic cycle of the hydrogenation of an enamide, adapted from Ref. [65].



Scheme 27. Chiral intermediates, adapted from Ref. [69].

Scheme 28. Representation of species **46**, and the two **min** (**52**) and **MAJ** (**53**) diastereomers resulting from the coordination of the enamide substrate, adapted from Ref. [70].

Further introduction of a chiral diphosphine ligand led Landis and Halpern [69] to investigate in depth the step where the enantioselectivity does occur. Their analysis showed that coordination of the substrate to the rhodium centre proceeds both through the approach of the enantiotopic face of the C=C double bond and the coordination of the acetamido group, such a process precluding the decoordination–rotation–recoordination of the C=C double bond. Scheme 27 presents this coordination as well as the formation of the dihydride species and then the alkyl chiral species according to the Landis and Halpern studies [69].

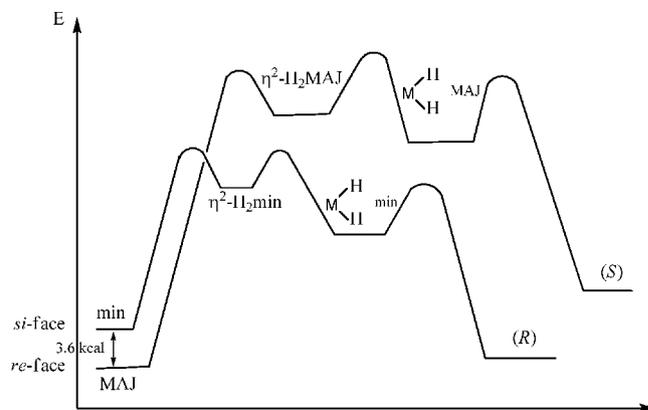
In 2000, Landis and Felgus performed computational calculations, some of them at high level of theory. Thus, they confirmed the unsaturated mechanism in which the $[\text{Rh}(\text{diphos}^*)(\text{acetamido})]^+$ **48** complex is produced first, giving then a more precise insight onto the key intermediates [70,71]. Calculations are fully consistent with several crystal structures on related square planar complexes containing chiral diphosphine ligands, NMR studies and kinetic measurements [64,72,73]. In these calculations the (*R,R*)-Me-DuPHOS ligand was entirely taken in account especially with the four CH₃ groups, whereas the model enamide substrate was chosen as α -formamidoacrylonitrile. The $[\text{RhP}_2]$ core, **51**, is displayed in Scheme 28 with two squares indicating the two vacant positions which will be occupied after coordination by the C=C double bond and the formamide-oxygen atom, either the *re* or the *si* face of the alkene approaching the rhodium atom, and giving the first enantioselection to provide **52** and **53**, respectively.

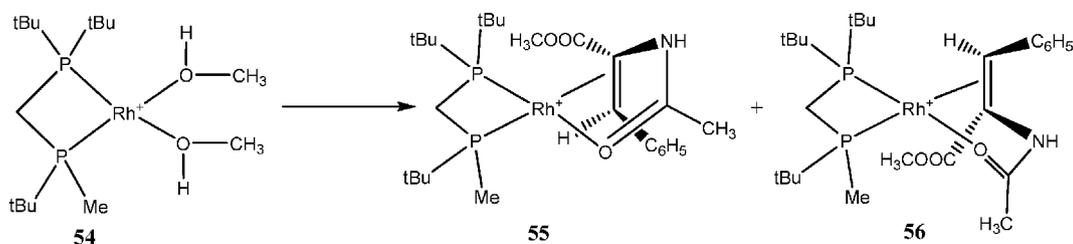
Just after the chelation of the substrate, the next step, which is rate-determining, concerns the approach of dihydrogen followed by its oxidative addition producing a dihydride-species similar to **49**. The $[\text{Rh}(\text{P}^*_2)(\text{formamidoacrylonitrile})(\eta^2\text{-H}_2)]^+$ intermediate adopts a trigonal bipyramidal geometry, and in the more stable isomers, the equatorial plane contains the $\eta^2\text{-H}_2$ ligand, the C=C double bond and one phosphorus atom, whereas the oxygen atom lies in an axial position trans to the second phosphorus atom.

Thus among the eight possible diastereomers resulting from the H₂ approach up or down the rhodium square-plane, along the P–Rh–O or the P–Rh–alkene directions, only two six-coordinate isomers are the most stable after the oxidative addition.

Coordination of either the *re* face or the *si* face of the enamide produces the two **MAJ** (**53**) and **min** (**52**) species (MAJOR and minor according to the nomenclature of Landis and Halpern [69]) with a difference of free energy of 4.4 kcal mol⁻¹, corresponding roughly to 99% of the first isomer and 1% of the second. Thus, two parallel pathways are followed during catalysis, the $\{\text{MAJ} + \text{H}_2\}$ system being the zero energy level.

For the **MAJ** isomer the α -carbon atom of the double bond is very close to the coordination plane for electronic reasons, whereas in the **min** isomer the β -carbon lies nearly this plane. However, when the H₂ molecule approaches the rhodium center in the **MAJ** isomer the C=C double bond must rotate significantly so that the

Scheme 29. Simplified free energy diagram displaying the higher reactivity of the **min**-isomer, adapted from Refs. [70,71].



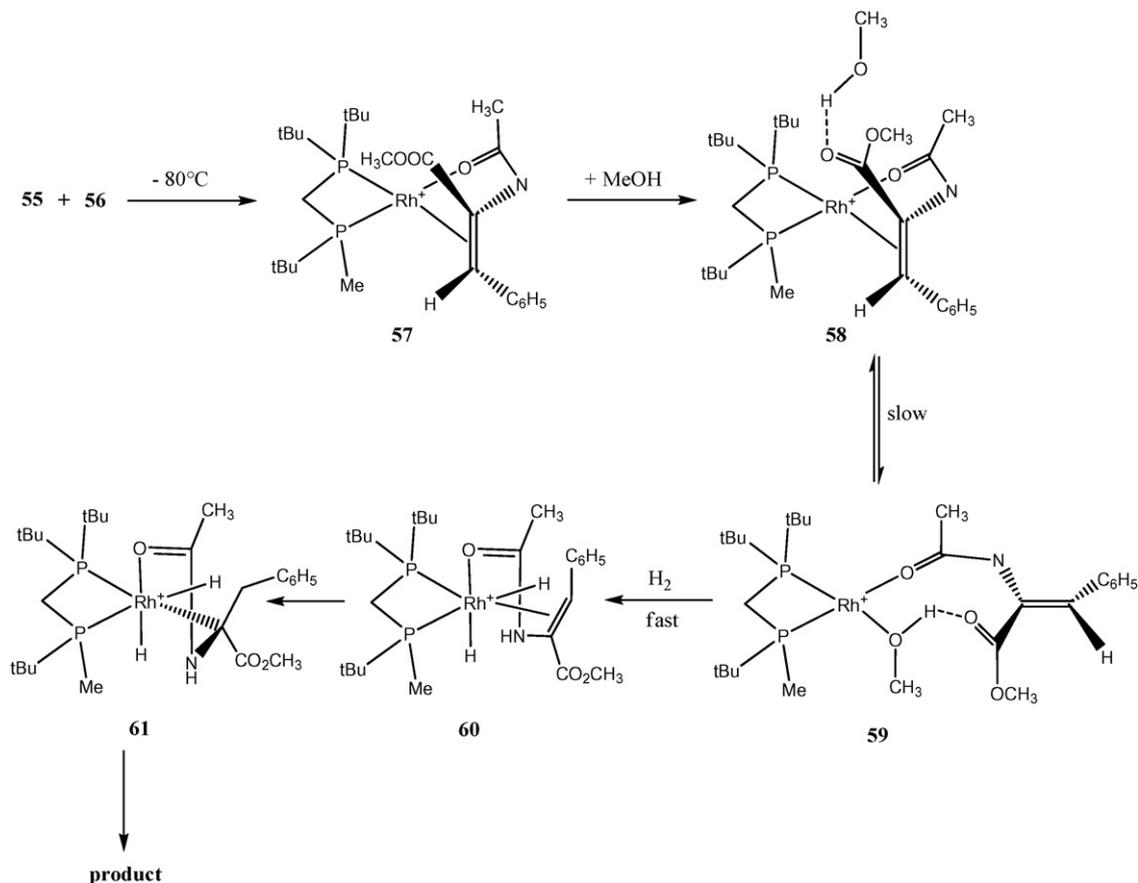
Scheme 30. The two kinetic isomers resulting from the coordination of acetamidocinnamate, adapted from Ref. [75].

electronic benefit is lost and the amido group comes into a hindered quadrant. On the contrary, for the **min** isomer, the distortion is less pronounced and the amido group is then placed in an unhindered quadrant. Thus, the reactivity of the **min**-isomer is largely favored and explains why it is responsible for the 99% enantioselectivity of the hydrogenation reaction (Scheme 29).

Very recent studies carried out by Imamoto and coworkers [74,75] allow to have a deeper insight onto the mechanism of the reaction of H_2 with the $[(\text{diphos}^*)\text{Rh}(\text{substrate})]^+$ intermediates taking into account the crucial role of the solvent. Indeed, starting from the chiral diphosphine ligand $(\text{t-Bu})_2\text{PCH}_2\text{P}^*(\text{CH}_3)(\text{t-Bu})$ which presents a constrained bridge between the two non-equivalent phosphorus atoms, low temperature NMR studies and theoretical calculations of the methanol-solvated species shed light on the intramolecular isomerization process between the two *R* and *S*-(α -acetamidocinnamate complexes to provide an enantiomer with 97% e.e. At -100°C the precursor $[\text{Rh}(1,5\text{-}\eta^4\text{-C}_8\text{H}_{12})\{(\text{t-Bu})_2\text{PCH}_2\text{P}^*(\text{CH}_3)(\text{t-Bu})\}]^+$ reacts in methanol with dihydrogen to produce cyclooctane and $[\text{Rh}\{(\text{t-Bu})_2\text{PCH}_2\text{P}^*(\text{CH}_3)(\text{t-Bu})\}(\text{MeOH})_2]$ **54** (Scheme 30). Then, under argon atmosphere

the substrate reacts to give the two kinetic isomers in which the $\text{C}=\text{C}$ double bond is coordinated from the side of the non-chiral phosphorus atom, $(\text{t-Bu})_2\text{P}$, the oxygen-acetamido atom being coordinated in the fourth position of the square plane (Scheme 30, diastereomers **55** and **56**).

Above -80°C a slow rearrangement occurs during which the $\text{C}=\text{C}$ double bond coordinates from the side of the stereogenic phosphorus ligand, the oxygen-acetamido atom being coordinated along all the process (Scheme 31, species **57**). NMR observations carried out at -80°C in methanol show that the complex in which one solvent molecule is hydrogen-bonded to the ester oxygen atom of the substrate coordinated in a chelate mode (**58**) does not react directly with dihydrogen. In fact, this complex is in a slow equilibrium with an intermediate species containing one methanol molecule bonded to rhodium through the oxygen atom and hydrogen-bonded to the oxygen atom of the ester group of the deoxygenated $\text{C}=\text{C}$ double bond (intermediate **59**). It reacts very quickly with H_2 to provide the dihydrogenated product. DFT calculations confirmed this unexpected pathway and gave validation that the recoordination of the double bond provides the right octa-



Scheme 31. Reaction pathway giving the (*S*)-isomer, adapted from Ref. [75].

hedral stereoisomer **60** which precedes the irreversible migratory insertion step giving species **61** (Scheme 31).

Moreover, using complexes containing the diphosphine ligands where the two phosphorus centers are chirogenic, Imamoto et al. showed that the stereodifferentiation stems from the privileged approach of one enantiotopic face of the double bond to minimize the steric interaction between the phosphorus substituents and the substrate [74].

However, Imamoto and Gridnev [76] carried out mechanistic NMR studies at very low temperature ($-100\text{ }^{\circ}\text{C}$) with several different chiral ligands. They identified that a second pathway could exist in which the active species reacts first with dihydrogen to provide the dihydride $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{diphos}^*)(\text{solv})_2]^+$ intermediate.

The first and this latter pathway have been called the *unsaturated* and the *hydride* ones. Depending on the basicity of the ligand, experimental evidences and DFT theoretical computations have shown that two alternative pathways can compete. The corresponding intermediates have been isolated, characterized by NMR, and their geometry and energy calculated. Electron-donating groups carried by the phosphorus atoms increase the electron density on the rhodium atom and thus privilege the *dihydride* pathway. Thus, the oxidative addition of dihydrogen occurs in the early stage to provide the $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{diphos}^*)(\text{solv})_2]^+$ species to which the substrate will then coordinate.

Whatever the *unsaturated* or the *dihydride* pathway is followed, the same $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{diphos}^*)(\text{substrate})]^+$ complex is formed for which the eight diastereoisomers are expected. Among these eight unstable species, computational studies showed that only two present lower energetic barrier in each mechanism and could explain the observed enantioselection. However, reversible equilibria exist between all these species whatever is the pathway, and the enantioselection occurs when the equatorial hydride ligand is transferred to the C_β carbon atom in the migratory insertion step giving a monohydride rhodium–chiral carbon bond species, as shown in Scheme 31 (species **61**).

In addition, in the diastereoisomeric dihydride complexes in which the oxygen is in an axial position and the double bond in an equatorial position, Imamoto et al. reported that one hydride is axial whereas the second one is equatorial, and established by isotopic studies, mainly involving HD, that the equatorial hydride is transferred to the C_β carbon atom. This is the irreversible stereodetermining step in which a hexacoordinated solvated monohydride species results containing the chiral carbon atom bound to rhodium. The last step is then the reductive elimination providing the chiral amine and the active species [77].

4. Conclusion

The synthesis of precursors of chiral amines by coordination catalysis is still nowadays a subject of great importance and a deep understanding of the mechanisms that govern the enantioselectivity is essential for obtaining efficient catalysts. In the early stage, Brown and then, Landis and Halpern developed pioneering investigations on the hydrogenation of enamides showing that the chelating effect of the substrate assists significantly the asymmetric induction. DFT calculations provided a powerful complement to the low temperatures NMR studies to intercept relevant intermediates in the catalytic cycle. The two pathways which involve the coordination of the enamide to the cationic $[\text{Rh}(\text{diphos}^*)]^+$ entity or the oxidative addition of dihydrogen on it, are in competition before the first irreversible hydride transfer occurs, providing a chiral alkyl group bound to rhodium.

Concerning imines, the catalytic hydrogenation involves mainly rhodium, iridium, ruthenium, and to a lesser extent titanium. The mechanisms involving rhodium and iridium complexes remain of

a great complexity, and recent contribution by Claver and Fernandez [78] shows that this subject is still investigated. Analysis of these mechanisms led us to propose that they should involve the formation of an iminium key intermediate. Concerning the main mechanism on the ruthenium catalyzed-hydrogenation, in the peculiar case of the Shvo's complex, simultaneous transfers of a proton and a hydride occur. The most recent calculations [55,56] demonstrate that, when the solvent is taken into account, these two transfers are no more synchronous. With regard to the two inner- or outer-sphere mechanisms described in the literature, we propose that these two very fast steps involve firstly a proton transfer to produce an iminium species and secondly its coordination to the ruthenium center, before the *cis*-migration of the hydride ligand occurs.

However, regarding enamine substrates, besides titanium and its mechanism investigated, there are few efficient catalytic systems. Recent satisfactory results for producing chiral amines through hydrogenation of substituted enamines are encouraging [15,18].

Although an important library of chiral ligands exists involving not only the traditional diphosphines, but also mixed ligands containing a phosphorus coordinating atom associated with a nitrogen atom, or a carbene donating center, a correct adjustment of the coordination sphere is necessary to maintain simultaneously reactivity, productivity and enantioselectivity.

At the present time the analytical tools to obtain IR, Raman, NMR informations under pressure, in the conditions of catalysis, could contribute highly to design coordination precursors including appropriate ligands. In addition, modern DFT calculations provide complementary information on the intermediate species that allow validating the most probable catalytic pathway since the relative energies of all the intermediates which have been intercepted or imagined, even from kinetic studies, can be calculated with good confidence.

References

- [1] E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1999.
- [2] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 8952.
- [3] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 11703.
- [4] F.R.W.P. Wild, J. Zsolnai, G. Huttner, H.H. Brintzinger, *J. Organomet. Chem.* 232 (1982) 233.
- [5] I. Ojima (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, second edition, Wiley-VCH, New York, 2000.
- [6] F. Agbossou-Niedercorn, in: B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, second edition, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, p. 1014.
- [7] W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3029.
- [8] G. Erre, S. Enthaler, K. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 471.
- [9] A. Grabulosa, J. Granel, G. Müller, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 25.
- [10] M.C. Perry, K. Burgess, *Tetrahedron: Asymm.* 14 (2003) 951.
- [11] D. Baskakov, W.A. Herrmann, E. Herdtweck, S.D. Hoffmann, *Organometallics* 26 (2007) 626, and references quoted.
- [12] F. Spindler, H.-U. Blaser, in: J.G. de Vries, C.J. Elsevier (Eds.), *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH, 2007, p. 1193.
- [13] N. Lee, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 116 (1994) 5985.
- [14] P. Cheruku, T.L. Church, A. Trifonova, T. Wartmann, P.G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 7290, and references quoted.
- [15] G.-H. Hou, J.-H. Xie, P.-C. Yan, Q.-L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 1366, and references quoted.
- [16] A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 2266, and references quoted.
- [17] V.I. Tararov, T.H. Riemeier, J. Holz, A. Börner, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 2351.
- [18] G.H. Hou, J.H. Xie, L.X. Wang, Q.L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 11774.
- [19] H. Brunner, in: B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, second edition, Wiley-VCH, Weinheim, 2002, p. 195.
- [20] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2008.
- [21] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 1998.
- [22] A. Levi, G. Modena, G. Scorrano, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1975) 6.
- [23] A.J. Blacker, in: J.G. de Vries, C.J. Elsevier (Eds.), *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH, 2007, p. 1215.
- [24] P. Marccazan, B.O. Patrick, B.R. James, *Organometallics* 22 (2003) 1177.
- [25] P. Marccazan, B.O. Patrick, B.R. James, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 52 (2003) 2715.

- [26] M.B. Ezhova, B.O. Patrick, B.R. James, M.E. Ford, F.J. Waller, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 52 (2003) 2707.
- [27] P. Marcazzan, C. Abu-Gnim, K.N. Seneviratne, B.R. James, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 4820.
- [28] M.B. Ezhova, B.O. Patrick, B.R. James, M.E. Ford, *J. Mol. Catal.* 224 (2004) 71.
- [29] P. Marcazzan, B.O. Patrick, B.R. James, *Inorg. Chem.* 43 (2004) 6838.
- [30] M.B. Ezhova, B.O. Patrick, K.N. Seneviratne, B.R. James, F.J. Waller, M.E. Ford, *Inorg. Chem.* 44 (2005) 1482.
- [31] P. Marcazzan, B.O. Patrick, B.R. James, *Organometallics* 24 (2005) 1445.
- [32] M.B. Ezhova, B.O. Patrick, B.R. James, *Organometallics* 24 (2005) 3753.
- [33] P. Marcazzan, B.O. Patrick, B.R. James, *J. Mol. Catal.* 257 (2006) 26.
- [34] P. Barbaro, C. Bianchini, A. Meli, M. Moreno, F. Vizza, *Organometallics* 21 (2002) 1430.
- [35] V.R. Landaeta, B.K. Muñoz, M. Peruzzini, V. Murrera, C. Bianchini, R.A. Sanchez-Delgado, *Organometallics* 25 (2006) 403.
- [36] F. Torres, E. Sola, M. Martin, J.A. López, F.J. Lahoz, L.A. Oro, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 10632.
- [37] F. Torres, E. Sola, M. Martin, C. Ochs, G. Picazo, J.A. López, F.J. Lahoz, L.A. Oro, *Organometallics* 20 (2001) 2716.
- [38] M. Martin, E. Sola, S. Tejero, J.L. Andrés, L.A. Oro, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 4043.
- [39] M. Martin, E. Sola, S. Tejero, J.A. López, L.A. Oro, *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 4057.
- [40] Y. Blum, D. Czarkie, Y. Rahamim, Y. Shvo, *Organometallics* 4 (1985) 1459.
- [41] Y. Shvo, D. Czarkie, Y. Rahamim, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7400.
- [42] B. Schneider, I. Goldberg, D. Reshef, Z. Stein, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* 588 (1999) 92.
- [43] J.S.M. Samec, J.-E. Bäckvall, P.G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* 35 (2006) 237.
- [44] J.S.M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* 13 (2002) 2955.
- [45] J.S.M. Samec, L. Mony, J.-E. Bäckvall, *Can. J. Chem.* 83 (2005) 909.
- [46] C.P. Casey, S.W. Singer, D.R. Powell, R.K. Hayashi, M. Kavana, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 1090.
- [47] C.P. Casey, J.B. Johnson, *J. Org. Chem.* 68 (2003) 1998.
- [48] C.P. Casey, J.B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 1883.
- [49] J.S.M. Samec, A.H. Éll, J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* (2004) 2748.
- [50] T. Privalov, J.S.M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Organometallics* 26 (2007) 2840.
- [51] C.P. Casey, J.B. Johnson, *Can. J. Chem.* 83 (2005) 1339.
- [52] J.S.M. Samec, A.H. Éll, J.B. Åberg, T. Privalov, L. Eriksson, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 14293.
- [53] C.P. Casey, G.A. Bikzhanova, Q. Cui, I.A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 14062.
- [54] C.P. Casey, T.B. Clark, I.A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 11821.
- [55] J.B. Åberg, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 9169.
- [56] A. Comas-Vives, G. Ujaque, A. Lledós, *Organometallics* 27 (2008) 4854.
- [57] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 7562.
- [58] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 58 (1993) 7627.
- [59] J.W. Laucher, R. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1729.
- [60] H. Abe, H. Amii, K. Uneyama, *Org. Lett.* 3 (2001) 313.
- [61] A. Suzuki, M. Mac, H. Amii, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* 69 (2004) 5132.
- [62] Q. Yang, G. Shang, W. Gao, J. Deng, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 3832.
- [63] J. Halpern, D.P. Riley, A.S.C. Chan, J.J. Pluth, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8055.
- [64] A.S.C. Chan, J.J. Pluth, *J. Halpern, Inorg. Chim. Acta* 37 (1979) L477.
- [65] A.S.C. Chan, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 838.
- [66] J.M. Brown, D. Parker, *Organometallics* 1 (1982) 950.
- [67] J.M. Brown, L.R. Canning, A.J. Downs, A.M. Forster, *J. Organomet. Chem.* 255 (1983) 103.
- [68] J.M. Brown, P.J. Maddox, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 1276.
- [69] C.R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1746.
- [70] S. Felgus, C.R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 12714.
- [71] C.R. Landis, S. Felgus, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39 (2000) 2863.
- [72] A.S.C. Chan, J.J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5952.
- [73] B. McCulloch, J. Halpern, M.R. Thompson, C.R. Landis, *Organometallics* 9 (1990) 1392.
- [74] I.D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* 37 (2004) 633.
- [75] I.D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 2560.
- [76] I.D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 5268.
- [77] T. Imamoto, T. Itoh, K. Yoshida, I.D. Gridnev, *Chem. Asian J.* 3 (2008) 1636.
- [78] C. Claver, E. Fernandez, in: P.G. Andersson, I.J. Munslow (Eds.), *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH, Verlag, Weinheim, 2008, p. 237.



Probing the stereo-electronic properties of cationic rhodium complexes bearing chiral diphosphine ligands by ¹⁰³Rh NMR

Journal:	<i>Magnetic Resonance in Chemistry</i>
Manuscript ID:	Draft
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	
Complete List of Authors:	Fabrello, Amandine; LCC-ENSIACET Dinoi, Chiara; LPCNO Perrin, Lionel; LPCNO Kalck, Philippe; LCC-ENSIACET Maron, Laurent; LPCNO Urrutigoity, Martine; LCC-ENSIACET Dechy-Cabaret, Odile; LCC-ENSIACET
Keywords:	¹⁰³ Rh NMR, rhodium complexes , diphosphine, IR, DFT



1
2
3 **Probing the stereo-electronic properties of cationic rhodium complexes**
4
5
6 **bearing chiral diphosphine ligands by ^{103}Rh NMR**
7
8
9

10 Amandine FABRELLO^{1,2}, Chiara DINOI³, Lionel PERRIN^{3,*}, Philippe KALCK^{1,2},

11 Laurent MARON³, Martine URRUTIGOITY^{1,2,*}, Odile DECHY-CABARET^{1,2,*}
12

13 ¹ CNRS, LCC UPR 8241 (Laboratoire de Chimie de Coordination), 205 route de
14

15 Narbonne, F-31077 Toulouse, (France), Catalysis and Fine Chemistry Team,
16

17 ENSIACET, 4 allée Emile Monso - BP 44362, F-31432 Toulouse Cedex 4, France
18

19 ² Université de Toulouse, UPS, INPT, LCC, F-31077 Toulouse, France
20

21 ³ Université de Toulouse ; INSA, UPS ; LPCNO (IRSAMC); 135 avenue de Rangueil, F-
22

23 31077 Toulouse, France and CNRS ; UMR 5215 (IRSAMC); F-31077 Toulouse, France
24

25 Corresponding authors: martine.urrutigoity@ensiacet.fr, odile.dechycabaret@ensiacet.fr,
26

27 lionel.perrin@insa-toulouse.fr
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Abstract**

41 ^{103}Rh NMR represents a powerful tool to assess the global electronic and steric
42 contribution of diphosphine ligands on $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]^+$ complexes. In the case of
43 DIOP, BINAP and MeDUPHOS, this approach proved to be more informative than classical
44 CO-stretching frequency measurements. After validation, this method has been extended to a
45 set of seven diphosphines. ^{103}Rh NMR measurements on $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$ lead to
46 the following order of donor properties: $\text{dppe} > \text{MeBPE} > \text{MeDUPHOS} > \text{dppb} > \text{DIOP} >$
47 $\text{BINAP} > \text{Tol-BINAP}$. This trend has been validated by DFT in the case of DIOP, BINAP and
48 MeDUPHOS. In conjunction, ^{31}P NMR chemical shift has been shown to reflect the ring
49 constraints of the Rh-diphosphine scaffold. This contribution is the first step towards a
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 mechanistic investigation of the catalytic hydrogenation of unsaturated substrates by ^{103}Rh
4
5 NMR and DFT.
6
7
8
9

10 **Keywords**

11
12 ^{103}Rh NMR, rhodium complexes, diphosphine, IR, DFT
13
14
15
16

17 **Introduction**

18
19 The design of catalysts to elaborate fine chemicals requires a fine exploration of the chemical
20 diversity of many transition metal complexes before reaching the chemo-, regio- and stereo
21 properties required for the synthesis of pharmaceutical or agrochemical compounds. Although
22 many efficient catalytic systems have been described in the literature, a good knowledge of
23 the active species at work is necessary to adapt their reactivity and selectivity to different
24 families of substrates, according to the rule “one product, one catalyst”. Thereof, to gain
25 insight into the steric and electronic properties of a ligand towards the activity of a catalyst, a
26 set of analytical tools has to be combined to build up a structure-activity relationship. Among
27 these techniques, spectroscopy and quantum chemical modeling bring concepts that help
28 rationalizing and predicting chemical activities.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 Bidentate diphosphine ligands¹ coordinated to the metal center play a major role in
44 homogeneous catalysis since they allow the adjustment of both the steric and electronic
45 features of catalysts. For instance, this approach has been intensively illustrated and studied in
46 homogenous hydrogenation reaction of alkenes, enamides and ketones.² The weak point in the
47 design of these chelating phosphorus-containing ligands is to anticipate the control of the
48 activity and the selectivity of all the species involved in the catalytic process.
49
50
51
52
53
54
55
56

57 Among the different possibilities to probe the stereo-electronic properties of a metal
58 complex,³ the most widely used method is to record the IR frequency of CO analogue of
59
60

1
2
3 catalysts.⁴ This strategy has been applied by Tolman to quantify the electronic and steric
4 effects of phosphine ligands by measuring and comparing the CO-stretch on a common metal
5 fragment e.g. Ni(CO)₃. Based on the same reference, Tolman extracted a transferable
6 electronic parameter called Tolman Electronic Parameter (TEP). Analogously, IR data for *cis*-
7 [Mo(CO)₄(diphosphine)] were proposed for describing bidentate phosphine electronic
8 effects,⁵ and were shown to correlate very well with the TEP. More recently, donor–acceptor
9 properties of diphosphines were conveniently evaluated by measuring the carbonyl stretching
10 frequency of either [RhH(diphosphine)(CO)]⁶ or [RhCl(diphosphine)(CO)]⁷ complexes by IR
11 spectroscopy.
12

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Another interesting approach to classify ligand effects in a catalyst is to probe the NMR of the
metal center. Indeed, the NMR chemical shift and multiplicity of resonances of a transition
metal is a very sensitive probe⁸ for electron density and geometric changes in the coordination
sphere of the nucleus under scrutiny. It may thus provide information on intermediates in
catalytic cycles, and hence lead to additional insight into the mechanisms of reactions. Among
all the transition metals studied in homogenous coordination catalysis, rhodium presents one
of the greatest interests with respect to its chemical application.⁹ Given the advances in high
field NMR and development of reverse detection methods, acquisition of NMR data of the so-
called low- γ nuclei has been greatly facilitated. This is peculiarly true for ¹⁰³Rh NMR where
improvement in NMR probe and detection field has allowed a better comprehension¹⁰ of the
¹⁰³Rh chemical shifts. A pioneer in this field is von Philipsborn.¹¹ However, the exact relation
between small changes in the complex properties and their resulting effects on the chemical
shift remains difficult to assess. In order to use ¹⁰³Rh as a useful analytical tool, it is first
necessary to determine accurately the ¹⁰³Rh chemical shift within series of complexes
featuring different steric and electronic properties. In addition, the large scale of ¹⁰³Rh

1
2
3 chemical shift, compared to the ^{31}P and ^{13}C NMR domain, is likely to be a well suited tool to
4
5 discriminate fine differential effects between ligands.
6

7
8 Neutral rhodium complexes bearing either bidentate diphosphines
9
10 $[\text{Rh}(\text{hfacac})(\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_n\text{PR}_2)]^{12}$, or monodentate phosphoramidites $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{diene})$
11
12 (phosphoramidite)] 13 were independently studied by different groups. Cationic rhodium
13
14 complexes were also reported. Bühl et al. have shown the hemilability of the OH group 14 by
15
16 comparing $[\text{Rh}(\text{diene})\text{dppbOH}]\text{BF}_4$, $[\text{Rh}(\text{diene})\text{dppb}]\text{BF}_4$ and $[\text{Rh}(\text{diene})\text{DIOP}]\text{BF}_4$
17
18 complexes. 15 In addition, Kumar et al. have reported specifically the influence of the counter-
19
20 anion, $\text{X}^- = \text{BF}_4^-$, PF_6^- , or CF_3SO_3^- in the diphosphine cationic complexes
21
22 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{Biphemp})]\text{X}$. 16 All these studies aimed at identifying the individual contribution of
23
24 various structural parameters of the ligand on the ^{103}Rh chemical shift value.
25
26
27

28
29 In the present work, we report a systematic ^{103}Rh NMR study on representative rhodium
30
31 cationic $[\text{Rh}(\text{diene})(\text{diphosphine})]^+$ complexes bearing bidentate diphosphine ligands which
32
33 have been proved to be efficient in hydrogenation 2 and especially for enamides as
34
35 substrates. 17 This NMR study is compared to the classical IR analysis and completed with
36
37 structural and spectroscopic DFT calculations. All together, these techniques allowed to us to
38
39 characterize precisely the stereo-electronic properties of catalytic species, as well as to derive
40
41 criteria for the design of new asymmetric hydrogenation catalysts.
42
43
44
45
46
47

48 Results

49 Complexes

50
51 The general structure of the cationic $[\text{Rh}(\text{diene})(\text{diphosphine})]\text{X}$ complexes considered in this
52
53 study are shown in Figure 1. Among the classically used diphosphine ligands for
54
55 hydrogenation reaction, we focused our investigation to DIOP, 18 BINAP/TolBINAP, 19 and
56
57 MeDUPHOS/MeBPE. 20 We also included the achiral ddpe and dppb ligands for comparison.
58
59
60

1
2
3 The diene ligand was restricted to 1,5-cyclooctadiene (COD). The counter-ions were the non-
4 coordinating PF_6^- , BF_4^- or tosylate anions.
5
6
7

8 *<insert Figure 1>*
9

10 **IR measurements**

11
12 Following the Tolman approach, we estimate the donor power of diphosphine ligands on
13 dicarbonyl complexes $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$. Both the symmetric and antisymmetric
14 $\nu(\text{CO})$ vibrations in the IR spectrum are reported in Table 1. Compared to the free CO (2143
15 cm^{-1}), the CO frequencies of the complexes are lowered and traduce the classical and
16 synergistic donation-backdonation effect between the metal fragment and carbonyls. For the
17 three complexes considered, no significant trend in the IR symmetric stretching is found.
18
19 Based on that, no clear classification of the diphosphine donor properties can be extracted.
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 *<insert Table 1>*
31

32 **DFT Calculations**

33
34 *Structural analysis.* It is now well established that hybrid DFT calculation on Rh(I)/Rh(III)
35 complexes are reliable and compares well to experimental data.²¹ However, to verify the
36 adequacy of our computational approach we fully optimized the structure of the
37 $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]\text{PF}_6$ compound which we also characterized by X-ray diffraction
38 (Figure 2, ORTEP²² Structure). According to the precision of the method and the thermal
39 factor of the X-ray structure, a good agreement is obtained between the calculated and the
40 experimental geometrical parameters (Table 2). As expected our computational approach is
41 well suited to deal with the electronic properties of this type of complexes. Confidently, we
42 also optimized the corresponding COD analogues for three diphosphine ligands herein
43 considered: BINAP, MeDUPHOS and MeBPE.
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

<insert Figure 2>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

<insert Table 2>

The RX structure and DFT optimized geometries reveal that the two COD double bonds are slightly tilted with regard to the square plane, presumably due to the different orientation of the groups on the chiral diphosphine ligands. Such an observation has already been reported in the literature²³. We can note that the optimized double bond length (around 1.39 Å) is slightly longer than the uncoordinated one (1.34 Å). The C=C and Rh-(C=C) distances are likely not to depend on the nature of the diphosphine present in the complex, their values being very similar in all complexes. On the contrary, the P-Rh-P angle appears to be dependent on the nature of the diphosphine, with values around 83-85° for five-membered P-Rh-P chelate rings and around 90-94° for seven-membered ones.

IR analysis. The CO frequencies of all dicarbonyl complexes described experimentally (see section above) have been computed and compared to the computed frequency of free CO. The $\Delta\nu(\text{CO})$ are -41, -49 and -50 cm^{-1} for DIOP, BINAP and MeDUPHOS complexes respectively. The results obtained match the experimental ones. Although, considering the precision of frequency calculation, we cannot make a distinction between the donor properties of these diphosphine ligands.

Population analysis. In order to highlight a potential direct effect of the diphosphine on the charge distribution on the metal and the atoms directly linked to it, we computed a partial charge analysis at the NBO level on $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]^+$ for the entire set of diphosphines herein considered. The natural charges are presented on Table 3. The variation of charge on the metal is not large enough to be confidently attributed to a donor effect of the diphosphines.

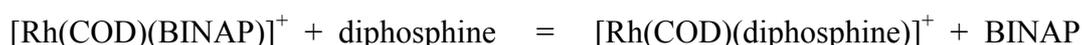
<insert Table 3>

1
2
3 *Charge decomposition analysis.* In order to gain additional insight into the nature of the
4 electronic interactions in the three complexes under study, we utilized Charged
5 Decomposition Analysis (CDA).²⁴ Such a model evaluates the relative importance of the
6 orbital interactions between the diphosphine as a donor ligand, and the Rh(COD) as an
7 acceptor fragment.
8
9

10
11
12
13
14
15 <insert Table 4>
16

17 By this analysis it has been possible to define (i) the interaction among the occupied orbitals
18 of diphosphine and the vacant orbitals of the Rh(COD) fragment as donation, d; (ii) the
19 interaction among the occupied metal-COD orbitals and the vacant diphosphine orbitals as
20 back-donation, b; (iii) the interaction of the occupied orbitals of both fragments as repulsive
21 polarization, r; and (iv) the interaction of the vacant orbitals of both fragments as a rest term,
22 Δ .²⁴ As shown in Table 4, small rest terms ($\Delta \approx 0$) indicate that the electronic structure of the
23 complexes can be described in terms of donor-acceptor interactions between the diphosphine
24 and the acceptor Rh-COD fragment. Based on the donor-acceptor ratio of this decomposition
25 analysis, the donor ability of the diphosphine can be ranked as: MeDUPHOS > DIOP >
26 BINAP.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 *Ligand exchange reactions.* The affinity of the diphosphine ligand to the Rh center has been
44 computed via an isodesmic ligand exchange reaction (Equation 1) as an indicator of the
45 diphosphine donor properties.
46
47
48
49



51
52 **Equation 1.** Isodesmic diphosphine exchange reactions (diphosphine = DIOP, MeDUPHOS)
53
54
55
56
57

58 This calculation has the advantage to take into account the geometrical congestion of the
59 ligand while including the contributions derived from steric constraints. Among the three
60

1
2
3 diphosphines, the BINAP shows the lowest affinity to the Rh(COD) fragment. Displacement
4
5 of BINAP by DIOP (resp. MeDUPHOS) is exergonic by 8.6 kcal mol⁻¹ (resp. 21.0 kcal.mol⁻¹).
6
7
8
9
10
11 Based on these values, the following trend can be proposed for the diphosphine donor
12
13 properties MeDUPHOS >> DIOP > BINAP.

14 15 **NMR studies**

16
17 The electronic and steric contributions of diphosphine ligand on the cationic complexes were
18
19 also investigated through NMR analyses. In addition to the three diphosphines mentioned
20
21 above in the calculations, the set of ligands was extended to other classical achiral and chiral
22
23 diphosphines (dppb, dppe, TolBINAP and MePBE, see Figure 1).
24
25
26

27 **¹³C NMR**

28
29 The effect of the phosphine coordination on the ¹³C chemical shift of the double bond of the
30
31 coordinated COD has been studied (Table 5). Free COD is characterized by a methylenic
32
33 group at 28.05 ppm and an ethylenic carbon at 128.7 ppm. Coordination on the rhodium and
34
35 introducing diphosphine ligands do not induce a significant change on the mean value for the
36
37 CH₂ shift that remains around 30 ppm. However, the ethylenic carbons shift to a mean value
38
39 around 100 ppm for all complexes consistently with a higher electron density on these carbon
40
41 atoms. The MeBPE behavior is slightly different with a mean δ(CH=) around 97 ppm which
42
43 can perhaps be correlated to the unique non-aromatic structure of this ligand. Due to the
44
45 chirality of the diphosphine ligands, the CH= carbons are splitted into two non equivalents
46
47 groups, the values of the splitting being dependent on the nature of the diphosphine. The
48
49 DIOP ligand induces a 2.3 ppm split, close from that of BINAP and TolBINAP that lie around
50
51 5.2 ppm, whereas phospholane MeDUPHOS and MeBPE ligands lead to a larger
52
53 discrimination, 8.5 and 13.3 ppm, respectively. This split is also observed on the CH₂ carbons
54
55 but in a less noticeable extent.
56
57
58
59
60

<insert Table 5>

³¹P NMR

For all complexes, the diphosphine ligand coordination to the rhodium center results in a downfield shift of the ³¹P chemical shift and by the presence of a doublet. The ¹J_{Rh-P} coupling constant lies between 144 and 149 Hz and indicates the rhodium-phosphorus bonds have a similar electronic distribution. The complexes containing diphosphine ligand with a four-carbon linkage (dppb, DIOP, BINAP, and TolBINAP) show a ³¹P downfield shift of ca 40 ppm, whereas diphosphine with a two-carbon linkage (dppe, MeDUPHOS and MeBPE) display a ³¹P downfield shift of 68 to 75 ppm (see Table 6).

<insert Table 6>

¹⁰³Rh NMR

Influence of solvent and temperature. Some preliminary measurements have been done to quantify the influence of analysis parameters such as temperature and solvent on the determination of ¹⁰³Rh chemical shift. For comparison with literature data, both the rhodium dimer [RhCl(COD)]₂ and the cationic complex [Rh(COD)((S,S)-DIOP)]PF₆ were chosen (Table 7).

<insert Table 7>

In CD₂Cl₂ at 298K [RhCl(COD)]₂ has a ¹⁰³Rh chemical shift of -7241 ppm which is consistent with the value reported by Pregosin¹³. Decreasing the temperature by 75K in CD₂Cl₂ leads to an upfield shift of 39 ppm. Similar temperature effects are observed for the cationic complex [Rh(COD)((S,S)-DIOP)]PF₆ in CD₂Cl₂ (upfield of 61 ppm, Table 7).

Changing the NMR solvent at 298K from CDCl₃ to CD₂Cl₂ or acetone-d₆ respectively results in an upfield shift of 29 and 43 ppm respectively for [RhCl(COD)]₂. On the contrary, moving from CDCl₃ to CD₂Cl₂, MeOH-d₄ and acetone-d₆, respectively, results in a downfield shift of 11, 23, and 35 ppm respectively for the cationic [Rh(COD)((S,S)-DIOP)]PF₆ complex.

1
2
3 Noteworthy, repetition of ^{103}Rh chemical shift measurements in two identical samples leads
4
5 to an experimental error of 1 ppm. Based on this NMR method precision, changes of
6
7 temperature and solvents result in modest but significant effects. Thus, variations of ^{103}Rh
8
9 chemical shift within a family of complexes should be recorded in the same solvent and at the
10
11 same temperature to be accurate.
12

13
14 *Influence of counter-anion.* ^{103}Rh chemical shift was measured in CDCl_3 at 298K for three
15
16 complexes based on DIOP ligand and in the presence of different counter-anions. As
17
18 described in Table 8, the ^{103}Rh chemical shift is not strongly affected by the nature of the
19
20 counter-ion with variation below 30 ppm. Accordingly, the $^1J_{\text{Rh-P}}$ coupling constant remains
21
22 unchanged. This traduces the non-coordinative behavior of this set of counter-ion. Reversely,
23
24 a larger influence has been reported in the literature for coordinating counter-ion such as
25
26 triflate²⁵ or BArF²⁶ for which specific interaction with the metal has been identified. PF_6^- was
27
28 chosen as the counter-anion in all the complexes involved in the ^{103}Rh chemical shift study.
29
30
31
32

33
34 *<insert Table 8>*
35

36
37 *Influence of the diphosphine ligand.* We explored the relative influence of the electronic and
38
39 structural parameters of the diphosphine ligand on the ^{103}Rh chemical shift, in a series of
40
41 COD complexes with PF_6^- as a counter-anion (Table 9).
42

43
44 *<insert Table 9>*
45

46
47 On the base of ^{103}Rh chemical shift, three families of ligands can be distinguished: diaryl
48
49 diphosphines (dppb et DIOP) leading to seven-membered chelate rings at around -8600 ppm,
50
51 atropisomeric diphosphines (BINAP et TolBINAP) exhibiting seven-membered chelate rings
52
53 at around -8400 ppm and biphospholane diphosphines (Me-DUPHOS et MeBPE) and achiral
54
55 dppe showing five-membered chelate rings at around -8800 ppm. The influence of the chelate
56
57 ring size on the ^{103}Rh chemical shift has already been reported¹² and shows that geometrical
58
59
60

1
2
3 changes inside a series of homologue complexes lead to large variations of ^{103}Rh chemical
4 shifts.
5
6
7
8
9

10 Discussion

11
12 The monitoring of carbonyl stretching frequency has been proved to be an efficient tool for
13 ranking stereo-electronic effects of phosphine,^{4a} diphosphine⁵ as well as other ligands.²⁷
14
15 However, in the present case, we have shown that this approach fails to clearly discriminate
16 between the donor properties of some chiral diphosphine ligands (DIOP, MeDUPHOS and
17 BINAP) largely employed in catalysis. Based on this observation, the donor ability of these
18 three diphosphines is likely to be similar. This is in contradiction with the catalytic activity
19 observed in series of homologues Rh complexes involving these diphosphines,²⁸ hence
20 suggesting that IR is not sensitive enough to describe properly the electronic properties of
21 these ligands.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33
34 To gain further insight into the electronic description of these systems, we carried out a
35 theoretical investigation. As a first step, we verified the adequacy of the level of theory used
36 to the nature of the systems under study. As shown above, we observed an excellent
37 agreement between X-ray and fully optimized geometrical parameters of $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DIOP})]^+$.
38
39 Based on this correlation, we confidently computed at the DFT-level the IR spectra of the
40 corresponding $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{diphosphine})]^+$ complexes. Although the absolute IR CO stretching
41 values cannot be compared directly, the experimental differences between free and
42 coordinated CO frequency are remarkably well reproduced by DFT. This adequacy supports
43 our IR measurements and highlights the irrelevancy, in the present case, of IR as a screening
44 tool.
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55

56
57 Based on the optimized geometry of $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]^+$, we carried out a structural
58 and a charge analysis but we could not find any significant differences between the
59
60

1
2
3 coordinated ligands, except for the P-Rh-P angle. However, the ratio between donation and
4 back-donation extracted from a charge decomposition analysis (CDA) revealed a marked
5 trend in electronic donor abilities: MeDUPHOS > DIOP > BINAP. This classification has
6 been also confirmed by the thermodynamics of ligands exchange reaction and highlights the
7 enhanced donor ability of the MeDUPHOS with respect to DIOP, compared to the one of
8 DIOP with respect to BINAP.
9

10 Analogously to the IR-based approach, ^{13}C NMR chemical shifts of the COD's ethylenic
11 carbons can be regarded as a probe of the influence of the diphosphine ligand provided the
12 donation-backdonation effect between the metal fragment and COD is sufficiently dependent
13 on the diphosphine nature. Unfortunately, the variations observed on the $\delta(^{13}\text{C})$ of the COD
14 ethylenic carbons in our series of complexes were too small to be significant. Yet, the
15 presence of a chiral ligand in the coordination sphere induced a split into two sets of non-
16 equivalent ethylenic carbons, whose extent could be correlated with the donor power of the
17 phosphine, albeit in a really tiny range (2 to 13 ppm).
18

19 Given a larger chemical shift range, ^{31}P NMR is routinely used to study transition metal
20 complexes bearing diphosphine ligands since the ^{31}P chemical shift is a sensitive tool to
21 characterize the metal-phosphine bond. In our series of complexes, the $\delta(^{31}\text{P})$ variation
22 between the coordinated biphosphine and the corresponding free ligand was shown to be
23 larger for five-membered chelate rings (ca 70 ppm) than for seven-membered chelate rings (ca
24 40 ppm). It is nevertheless not possible to go deeper insight the interpretation of the donor
25 ability of the different ligands since steric contributions of the P-substituents also influence
26 the chemical shift, making the interpretation more difficult.
27

28 Finally, ^{103}Rh NMR emerged as the more sensitive probe for observation of the change in the
29 coordination sphere in our complexes series. We were thus able to class the seven
30 diphosphines through the careful measurement of the $\delta(^{103}\text{Rh})$ of the corresponding
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

[Rh(COD)(diphosphine)]PF₆ cationic complexes in CDCl₃ at 298K, in the following order: dppe > MeBPE > MeDUPHOS > dppb > DIOP > BINAP > Tol-BINAP within a 420 ppm range of chemical shift between -8389 and -8809 ppm, several orders of magnitude larger compared with the scale for ¹³C or ³¹P NMR. Moreover, this order was shown to be consistent with the DFT-validated donor ability of the ligands indicating that analysing the chemical shift of the metal center is the most accurate way to characterize the influence of the ligands.

Conclusion

The present work has shown that ¹⁰³Rh NMR represents a very powerful tool to have an access to the global electronic and steric contribution of the ligands, and particularly diphosphines, on the metal center. In the case of the diphosphine ligands studied in this contribution, especially DIOP, BINAP and MeDUPHOS, this approach appears even more appropriate since the classical measurements of CO-stretching frequency of metal carbonyl fails to distinguish the stereo-electronic properties between the diphosphines herein considered. This method has been initially validated for DIOP, BINAP and MeDUPHOS and then extended to a set of seven diphosphines. By ¹⁰³Rh NMR analysis of [Rh(COD)(diphosphine)]⁺, we can extract the following order of donor properties : dppe > MeBPE > MeDUPHOS > dppb > DIOP > BINAP > Tol-BINAP. This trend has been validated by DFT in the case of DIOP, BINAP and MeDUPHOS. In addition, ³¹P NMR allows a correlation between the ³¹P NMR chemical shift and the ring constraint of the Rh-diphosphine cycle.

These studies represent a preliminary study to identify the active species and intermediates involved in the catalytic cycle of unsaturated substrate hydrogenation. Currently, a joint experimental NMR and theoretical DFT study is in progress to understand the mechanisms by which COD is removed to produce the catalytic active species and to

distinguish between two main mechanisms: primary coordination of the substrate or oxidative addition of dihydrogen.

Experimental

Complexes synthesis

All reactions involving air- or moisture-sensitive materials were performed under argon using standard Schlenk techniques in deoxygenated solvents. Phosphine ligands were purchased from Strem Chemicals or Acros Organics. Silver salt (AgPF_6 , AgBF_4 , AgTosylate) were purchased from Acros Organics or ABCR. Cationic complexes $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{X}$ have been prepared by standard procedures from $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$.²⁹

Carbonyl complex synthesis $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$. In a Schlenk, solid complex $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$ is introduced and solubilized in CH_2Cl_2 under argon flow. The solution is submitted to a CO-bubbling during 1h to 3h depending on the complex. Exchange of (COD) and CO is monitored by liquid IR analysis.

NMR data

General Remarks. Standard NMR spectra were recorded in 5 mm tubes on a Bruker AV400 spectrometer operating at 400,13 MHz, 100,62 MHz, 161,97 MHz for ^1H , ^{13}C , and ^{31}P . Chemical shifts δ are reported in ppm relative to internal, H_3PO_4 for ^{31}P , and TMS for ^1H and ^{13}C . Coupling constants J are given in hertz.

Determination of ^{103}Rh chemical shift. Spectrum were recorded on a Bruker AV400 spectrometer ($B_0 = 9.4 \text{ T}$) at indicated temperature, equipped with a 3 canals probe $\mathbf{H}\{\mathbf{P}\}\{\mathbf{X}\}$ TBI 5mm using concentrated solution between 0.080 mg/ml and 0.170 mg/ml. A preliminary research is lead through $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ inversion ^{103}Rh using a sequence adapted from the literature³⁰ which gives a more narrow range for ^{103}Rh chemical shift. Chemical shifts of ^{103}Rh were measured via an inverse correlation HMQC using both ^{103}Rh - ^1H coupling constant

of around 5 Hz associated with the olefin linkage between the diene and the rhodium center and ^{103}Rh - ^{31}P coupling constant in the range 140-150 Hz. In typical conditions, the total experimental time is ca. 40 min. The ^{103}Rh shifts are given relative to $\Xi(^{103}\text{Rh})$ 3.16 MHz with $\text{Rh}(\text{acac})_3$ in CDCl_3 saturated which lies 8369 ppm (26.447 Hz) as reference compound (IUPAC recommendation³¹) at a corresponding SiMe_4 frequency of 100 MHz.

Crystal Data of $[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S},\text{S})\text{-DIOP})]\text{PF}_6$

Data Collection and Processing. Data were collected at low temperature (193K) on a Bruker-AXS APEX II diffractometer using a graphite-monochromated Mo $K\alpha$ radiation ($\lambda=0.71073\text{\AA}$) and equipped with a Bruker Kryo-Flex Cooler Device.

Structure Analysis and Refinement. The structure has been solved by Direct Methods using SIR92,³² and refined by means of least-squares procedures on F^2 with the aid of the program SHELX97³³ include in the software package WINGX version 1.80.³⁴ The Atomic Scattering Factors were taken from International tables for X-ray crystallography.³⁵ All the hydrogen atoms were located geometrically and refined by using a riding model. All non-hydrogen atoms were anisotropically refined, and in the last cycles of refinement a weighting scheme was used, where weights were calculated from the following formula: $W = 1/[\sigma^2(F_o^2)+(aP)^2+bp]$ where $P = (F_o^2+2F_c^2)/3$

Computational details

Calculations were carried out using Gaussian 03 package at the DFT level by means of the hybrid density functional B3PW91.³⁶ For the Rh^{37} atom, the Stuttgart-Dresden pseudopotentials were used in combination with their associated basis sets augmented by a set of polarization functions (f-orbital polarization exponents of 1.350 for Rh^{38} whereas a d-orbital polarization exponent of 0.387 for P). For the C, O and H atoms the all electron 6-31G(d,p)³⁹ 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 atm. The

1
2
3 geometry optimizations have been achieved without any geometrical constraints. The energy
4
5 data presented correspond to the free enthalpy in gas phase of the computed compounds in
6
7
8 which thermal, vibrational, translational and rotational contributions have been included. For
9
10 the Charge Decomposition Analysis (CDA) study we used the partitioning scheme proposed
11
12 by Frenking and coworkers. This partitioning system involves the fragmentation of the
13
14 molecular orbitals, constructing the wave function of the complex in terms of the linear
15
16 combination of the donor and acceptor fragment orbitals (LCFO)²⁴
17
18

21 22 **Supporting Information Available**

23
24 Computational data are given in a separate document.

25
26
27 CCDC 78005 contains the supplementary crystallographic data for the complex
28
29 [Rh(COD)((S,S)-DIOP)]PF₆. These data can be obtained free of charge from The Cambridge
30
31 Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
32
33

34 35 36 **Acknowledgements**

37
38 The authors thank Francis Lacassin and David Paryl for all ¹⁰³Rh chemical shift acquisition
39
40 and their implication in this work and fruitful discussions. The authors also thank Sonia
41
42 Ladeira and Laure Vendier for the single crystal structure determination. The authors
43
44 gratefully thank Holis Technologies (Toulouse, France) for their financial support.
45
46
47
48
49

50 51 **References**

- 52
53 [1] S. Gladiali, E. Alberico in *Phosphorus ligands in Asymmetric catalysis* (Ed. A. Börner)
54
55 WILEY-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 71-113.
56
57 [2] J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *Handbook of homogeneous Hydrogenation* Vol.1-3,
58
59 WILEY-VCH, Weinheim, **2007**.
60

- 1
2
3 [3] O. Kühl, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 693-704. DOI:10.1016/j.ccr.2004.08.021
4
5 [4] [a] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313-346. DOI: 10.1021/cr60307a002 [b] T.
6
7 Allman, R. G. Goel, *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 716-722.
8
9 [5] D. R. Anton, R. H. Crabtree, *Organometallics* **1983**, 2, 621-627. DOI:
10
11 10.1021/om00077a009
12
13 [6] S. C. van der Slot, J. Duran, J. Luten, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen,
14
15 *Organometallics* **2002**, 21, 3873-3883. DOI: 10.1021/om010760y
16
17 [7] S. Jeulin, S. Duprat de Paule, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, N. Champion, P.
18
19 Dellis, *PNAS* **2004**, 101, 5799-5804. DOI:10.1073/pnas.0307620101
20
21 [8] W. von Philipsborn, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 95-105.
22
23 [9] P. A. Evans *Modern Rhodium-catalyzed Organic Reactions*, WILEY-VCH, Weinheim
24
25 **2007**.
26
27 [10] J. M. Ernsting, S. Gaemers, C. J. Elsevier, *Magn. Reson. Chem.* **2004**, 42, 721-736. DOI:
28
29 10.1002/mrc.1439
30
31 [11] W. von Philipsborn, *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 513-528.
32
33 [12] W. Leitner, M. Bühl, R. Fornika, C. Six, W. Baumann, E. Dinjus, M. Kessler, C. Krüger,
34
35 A. Rufinska, *Organometallics* **1999**, 18, 1196-1206. DOI: 10.1021/om980980
36
37 [13] S. Filipuzzi, E. Männel, P. S. Pregosin, *Organometallics* **2008**, 27, 4580-4588. DOI:
38
39 10.1021/om800082c
40
41 [14] M. Bühl, W. Baumann, R. Kadyrov, A. Börner, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 811-820.
42
43 DOI: 10.1002/(SICI)1522-2675(19990609)82:6<811::AID-HLCA811>3.0.CO;2-O
44
45 [15] A. Börner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 327-337. and reference quoted. DOI:
46
47 10.1002/1099-0682(200102)2001:2<327::AID-EJIC327>3.0.CO;2-A
48
49 [16] P. G. A. Kumar, P. S. Pregosin, T. M. Schmid, G. Consiglio, *Magn. Reson. Chem.* **2004**,
50
51 42, 795-800. DOI: 10.1002/mrc.1406
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 [17] A. Fabrello, A. Bachelier, M. Urrutigoity, P. Kalck, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 273-
4
5 287. DOI:10.1016/j.ccr.2009.09.002
6
7
8 [18] [a] T. P. Dang, H. B. Kagan, *Chem. Comm.* **1971**, 481-482. DOI:
9
10 10.1039/C29710000481 [b] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429-
11
12 6433. DOI: 10.1021/ja00773a028
13
14
15 [19] H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, 61, 5405-5432. DOI:
16
17 10.1016/j.tet.2005.03.022
18
19
20 [20] [a] M. J. Burk, Y. M. Wang, J. R. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5142-5143. DOI:
21
22 10.1021/ja953872n, [b] M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363-372. DOI:
23
24 10.1021/ar990085c
25
26
27 [21] See for example: [a] L. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi *J.*
28
29 *Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2560–2572. DOI: 10.1021/ja076542z [b] Y. Musashi, S. Sakaki *J.*
30
31 *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7588–7603. DOI: 10.1021/ja020063c [c] M. A. Iron, A.
32
33 Sundermann, J. M. L. Martin *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11430–11441. DOI:
34
35 10.1021/ja028489e
36
37
38 [22] ORTEP3- L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565-566.
39
40
41 DOI:10.1107/C0021889897003117
42
43
44 [23] [a] H. Berger, R. Nesper, P. S. Pregosin, H. Ruegger, M. Wörle, *Helv. Chim. Acta* **1993**,
45
46 76, 1520-1538. DOI: 10.1002/hlca.19930760413; [b] N. Feiken, P. S. Pregosin, G.
47
48 Trabesinger, *Organometallics* **1998**, 17, 4510-4518. DOI: 10.1021/om9802008 [c] H.
49
50 Valentini, K. Selvakumar, M. Wörle, P. S. Pregosin, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 587, 244-
51
52 251. DOI : 10.1016/S0022-328X(99)00329-0 [d] D. W. Price, M. G. B. Drew, K. K. Hii, J.
53
54 M. Brown, *Chem. - Eur. J.* **2000**, 6, 4587–4596. DOI: 10.1002/1521-
55
56 3765(20001215)6:24<4587::AID-CHEM4587>3.0.CO;2-6
57
58
59
60

- 1
2
3 [24] S. Dapprich, G. Frenking, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9352-9362. DOI:
4
5 10.1021/j100023a009
6
7
8 [25] C. J. den Reijer, M. Wörle, P. S. Pregosin, *Organometallics* **2000**, 19, 309-316. DOI:
9
10 10.1021/om990714m
11
12 [26] [a] M. Aresta, E. Quaranta, A. Albinati *Organometallics* **1993**, 12, 2032-2043. DOI:
13
14 10.1021/om00030a012 [b] F. Torres, E. Sola, M. Martín, C. Ochs, G. Picazo, J. A. López, F.
15
16 J. Lahoz, L. A. Oro, *Organometallics* **2001**, 20, 2716-2724. DOI: 10.1021/om010024u.
17
18 [27] L. Perrin, E. Clot, O. Eisenstein, J. Loch, R. H. Crabtree, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5806-
19
20 5811. DOI: 10.1021/ic0105258
21
22 [28] J. Cong-Dung Le, B. L. Pagenkopf, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4177-4180. DOI:
23
24 10.1021/jo049723h
25
26 [29] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2397-2407. DOI:
27
28 10.1021/ja00739a006
29
30 [30] A. Bax, *J. Magn. Res.* **1983**, 52, 76-80.
31
32 [31] R. K. Harris, E. D. Becker, S. M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, *Pure*
33
34 *Appl. Chem.* **2001**, 73, 1795-1818. DOI: 10.1006/snmr.2002.0063
35
36 [32] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo and A. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.*
37
38 **1993**, 26, 343-350. DOI: 10.1107/S0021889892010331
39
40 [33] SHELX [Includes SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB] - G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*
41
42 **2008**, A64, 112-122. DOI: 10.1107/S0108767307043930
43
44 [34] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 4, 837-838. DOI: 10.1107/S0021889899006020
45
46 [35] A. J. C. Wilson, Ed., *International Tables for Crystallography, Volume C*, Kluwer
47
48 Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, **1995**.
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 [36] [a] Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh,
4 D. J.; Fiolhais, C., *Phys. Rev. B* **1992**, 46, 6671-6687. DOI:10.1103/PhysRevB.46.6671, [b]
5
6 Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. DOI:10.1063/1.464913
7
8
9
10 [37] D. Andrae, U. Haeussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **1990**, 77,
11 123-141. DOI : 10.1007/BF01114537 [b] J. M. L. Martin, A. Sundermann, *J. Chem. Phys.*
12 **2001**, 114, 3408-3420. DOI: 10.1063/1.1337864 [c] A. Bergner, M. Dolg, W. Kuechle, H.
13 Stoll, H. Preuss, *Mol. Phys.* **1993**, 80, 1431-1441.
14
15
16
17
18
19 [38] A. W Ehlers, M. Boehme, S. Dapprich, A. Gobbi, A. Hoellwarth, V. Jonas, K. F.
20 Koehler, R. Stegmann, A. Veldkamp, G. Frenking, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 208, 111-114.
21
22 DOI: 10.1002/1521-3765(20001215)6:24<4587::AID-CHEM4587>3.0.CO;2-6
23
24
25
26
27 [39] P. C. Harihara; J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, 28, 213-222. DOI:
28
29 10.1007/BF00533485
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Tables

Table 1: ν_{CO} of IR dicarbonyl complexes (uncoordinated CO: $\nu_{\text{CO}} = 2143 \text{ cm}^{-1}$).

Complexes		$\nu_{\text{CO, sym}}$ (cm^{-1})	$\Delta\nu_{\text{CO}}^{(a)}$	$\nu_{\text{CO, asym}}$ (cm^{-1})
[Rh(CO)₂{(S,S)-DIOP}]PF₆	Exp.	2102	-41	2046
[Rh(CO)₂{(R)-BINAP}]PF₆	Exp.	2097	-46	2051
[Rh(CO)₂{(R,R)-MeDUPHOS}]PF₆	Exp.	2089	-54	2045

(a) ν_{CO} sym. vs. 2143 cm^{-1} .

Table 2: Selected X-ray and calculated bond lengths for the [Rh(COD)(diphosphine)]⁺ complexes.

Complex	C1=C2 C3=C4 (Å)	Rh-C1 (Å)	Rh-C2 (Å)	Rh-C3 (Å)	Rh-C4 (Å)	Rh-P (Å)	P-Rh-P (°)
[Rh(COD)((S,S)- DIOP)]PF ₆ (†)	1.364(8) 1.380(7)	2.259(5)	2.204(5)	2.248(4)	2.241(4)	2.3246(16) 2.3292(14)	92.41(4)
[Rh(COD)((S,S)- DIOP)] ⁺ (‡)	1.392 1.392	2.237	2.204	2.189	2.245	2.401 2.383	93.33
[Rh(COD)((R)- BINAP)] ⁺ (‡)	1.392 1.392	2.194	2.244	2.190	2.243	2.400 2.395	90.20
[Rh(COD)((S,S)- MeBPE)] ⁺ (‡)	1.390 1.391	2.197	2.249	2.250	2.198	2.336 2.336	83.47
[Rh(COD)((S,S)- MeDUPHOS)] ⁺ (‡)	1.390 1.390	2.258	2.196	2.198	2.261	2.327 2.330	84.45

(†) Experimental data from X-Ray structure, (‡) Calculated geometrical parameters.

Table 3: Natural charges within diphosphine complexes.

Complex	Rh	P	P
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-BINAP})]^+$	-0.45	1.31	1.31
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]^+$	-0.48	1.30	1.29
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-MeDUPHOS})]^+$	-0.47	1.29	1.29

For Peer Review

Table 4: Charged Decomposition Analysis data

Complex	d	b	d/b	r	Δ
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-BINAP})]^+$	0.508	0.242	2.099	-0.552	-0.097
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]^+$	0.501	0.229	2.187	-0.542	-0.108
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-MeDUPHOS})]^+$	0.640	0.271	2.361	-0.523	-0.044

Table 5: ^{13}C NMR Chemical Shifts of the Coordinated COD in the Diphosphine

Complexes

Complex	CH ₂		CH=	
[Rh(COD)(dppb)]PF ₆	30.33		100.58	
[Rh(COD)(dppe)]PF ₆	30.09		101.38	
[Rh(COD)((S,S)-DIOP)]PF ₆	31.37	29.38	102.37	100.12
[Rh(COD)((R)-BINAP)]PF ₆	32.06	28.49	102.97	97.79
[Rh(COD)((R)-TolBINAP)]PF ₆	32.15	28.45	102.44	97.27
[Rh(COD)((S,S)-MeDUPHOS)]PF ₆	32.22	28.34	106.54	93.27
[Rh(COD)((S,S)-MeBPE)]PF ₆	31.41	29.08	101.56.	93.03

Experimental Conditions: CDCl₃, 400 MHz, 298K.

Table 6: ^{31}P NMR Chemical Shifts and $^1\text{J}(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$

Entry	ligand	δ_{P} (ppm) free ligand	δ_{P} (ppm) coordinated ligand	$\Delta\delta_{\text{P}}$ (ppm)	$^1\text{J}_{\text{Rh-P}}$ (Hz)
1	dppb	-16.13	24.19	40.32	144
2	dppe	-12.51	56.19	68.7	149
3	(S,S)-DIOP	-23.32	12.74	36.06	145
4	(R)-Binap	-15.52	25.41	40.93	146
5	(R)-TolBinap	-16.90	24.01	40.91	146
6	(S,S)-MeDUPHOS	1.35	75.95	74.60	147
7	(R,R)-MeBPE	4.14	76.26	72.12	144

Experimental Conditions: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$, CDCl_3 , 298K

Table 7: ^{103}Rh chemical shift (ppm) in several solvents and at different temperatures.

Solvent	CDCl_3		CD_2Cl_2		CD_3OD	$\text{Acetone-}d_6$
	298	223	298	223	298	298
$[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$	-7212	-	-7241	-7280	-	-7255
$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]\text{PF}_6$	-8555	-	-8544	-8605	-8532	-8520

Table 8: ^{103}Rh chemical shift of different $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DIOP})]\text{X}$ complexes

Entry	Complex	δ_{Rh} (ppm)	$^1\text{J}_{\text{Rh-P}}$ (Hz)
1	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]\text{PF}_6$	-8555	145 Hz
2	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R,R})\text{-DIOP})]\text{BF}_4$	-8547	145 Hz
3	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S,S})\text{-DIOP})]\text{Tosylate}$	-8534	145 Hz

Experimental Conditions: 400 MHz, CDCl_3 , 298K.

Table 9: ^{103}Rh Chemical Shifts of $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$ complexes

Entry	Complex	δ_{Rh} (ppm)
1	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{dppb})]\text{PF}_6$	-8576
2	$[\text{Rh}(\text{COD})(\text{dppe})]\text{PF}_6$	-8809
3	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S},\text{S})\text{-DIOP})]\text{PF}_6$	-8555
4	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-BINAP})]\text{PF}_6$	-8397
5	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{R})\text{-TolBINAP})]\text{PF}_6$	-8389
6	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S},\text{S})\text{-MeDUPHOS})]\text{PF}_6$	-8756
7	$[\text{Rh}(\text{COD})((\text{S},\text{S})\text{-MeBPE})]\text{PF}_6$	-8799

Experimental Conditions: $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$, CDCl_3 , 298K.

Captions

Table 1: ν_{CO} of IR dicarbonyl complexes (uncoordinated CO: $\nu_{\text{CO}} = 2143 \text{ cm}^{-1}$).

Table 2: Selected X-ray and calculated bond lengths for the $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]^+$ complexes.

Table 3: Natural charges within diphosphine complexes.

Table 4: Charged Decomposition Analysis data

Table 5: ^{13}C NMR Chemical Shifts of the Coordinated COD in the Diphosphine Complexes

Table 6: ^{31}P NMR Chemical Shifts and $^1J(^{103}\text{Rh}-^{31}\text{P})$

Table 7: ^{103}Rh chemical shift (ppm) in several solvents and at different temperatures.

Table 8: ^{103}Rh chemical shift of different $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DIOP})]\text{X}$ complexes

Table 9: ^{103}Rh Chemical Shifts of $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{diphosphine})]\text{PF}_6$ complexes

1
2
3
4
5
6 **Figure 1: General structure of cationic complexes and diphosphine ligands used in this**
7
8 **study.**
9

10
11
12 **Figure 2: ORTEP view of the rhodium cationic complex, [Rh{COD}{(S,S)-DIOP}]PF₆,**
13 **with 50% probability displacement ellipsoids. Hydrogen atoms are omitted for clarity.**

14
15 **Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Rh1–P1 2.3292(14), Rh1–P2 2.3246(16), Rh1–**
16 **C32 2.204(5), Rh1–C35 2.248(4), Rh1–C36 2.241(4), Rh1–C39 2.259(5), C32–C39 1.364(8),**
17 **C35–C36 1.380(7), P2–Rh1–P1 92.41(4).**
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

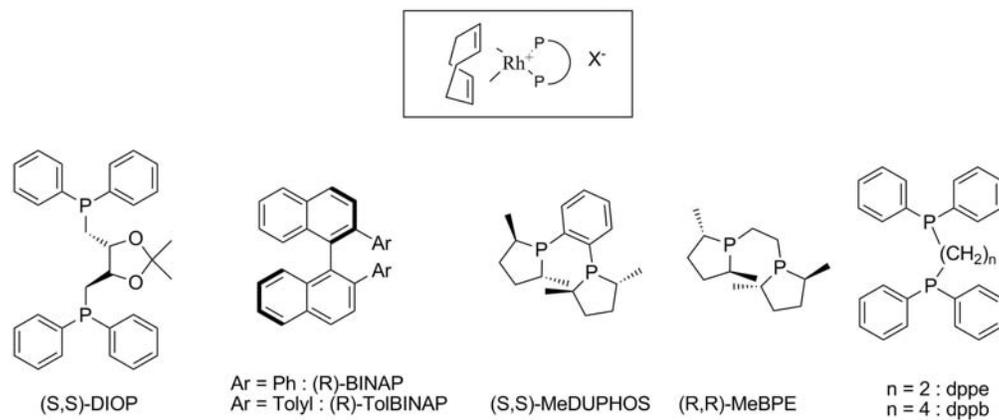


Figure 1: General structure of cationic complexes and diphosphine ligands used in this study.
217x91mm (300 x 300 DPI)

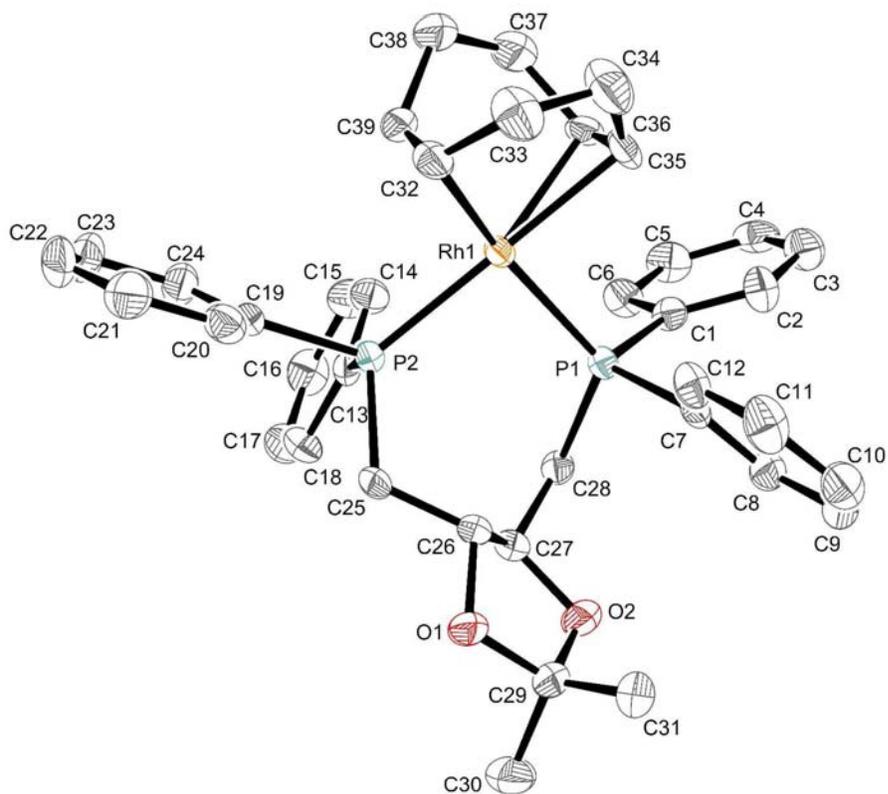
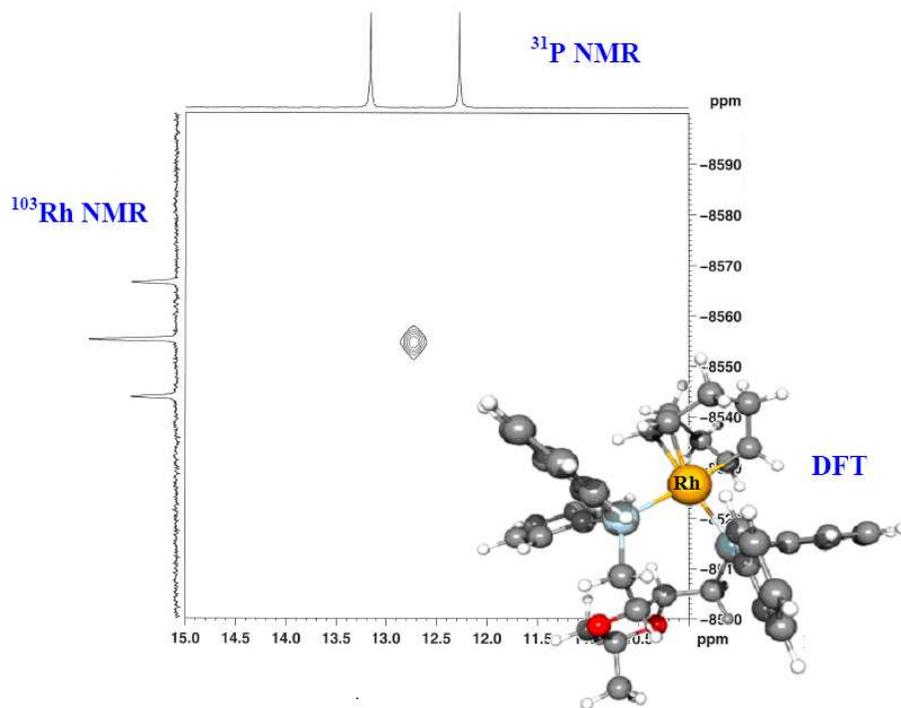


Figure 2: ORTEP view of the rhodium cationic complex, $[\text{Rh}\{\text{COD}\}\{\text{(S,S)-DIOP}\}]\text{PF}_6$, with 50% probability displacement ellipsoids. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Selected bond lengths [Å] and angles [°]: Rh1–P1 2.3292(14), Rh1–P2 2.3246(16), Rh1–C32 2.204(5), Rh1–C35 2.248(4), Rh1–C36 2.241(4), Rh1–C39 2.259(5), C32–C39 1.364(8), C35–C36 1.380(7), P2–Rh1–P1 92.41(4).

719x670mm (120 x 120 DPI)



187x179mm (120 x 120 DPI)

