



**HAL**  
open science

## Apport de la modélisation en organocatalyse : sélectivités, mécanismes et propriétés.

Julien Pastor

► **To cite this version:**

Julien Pastor. Apport de la modélisation en organocatalyse : sélectivités, mécanismes et propriétés.. Chimie. École polytechnique, 2014. Français. NNT: . tel-01089342

**HAL Id: tel-01089342**

**<https://pastel.hal.science/tel-01089342v1>**

Submitted on 1 Dec 2014

**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.



École doctorale de l'École Polytechnique

## THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE**

**Spécialité CHIMIE**

par

**Julien PASTOR**

# **Apport de la Modélisation en Organocatalyse : Sélectivités, Mécanismes et Propriétés**

### **Rapporteurs :**

M. Paul FLEURAT-LESSARD      Maître de conférences – ENS de Lyon  
M. Jean-Marc SOTIROPOULOS      Directeur de recherches au CNRS - Université de Pau

### **Examineurs :**

M. Étienne DÉRAT      Maître de conférences - Université Pierre et Marie Curie  
M. Vincent LEVACHER      Directeur de recherches au CNRS - Université de Rouen  
Mme Angela MARINETTI      Directrice de recherches au CNRS - ICSN Gif-sur-Yvette

### **Directeur de thèse :**

M. Gilles FRISON      Chargé de recherches au CNRS - École Polytechnique

Laboratoire de Chimie Moléculaire (LCM)  
UMR N° 9168 CNRS – École Polytechnique  
91128 Palaiseau Cedex France





École doctorale de l'École Polytechnique

## THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE**

**Spécialité CHIMIE**

par

**Julien PASTOR**

# **Apport de la Modélisation en Organocatalyse : Sélectivités, Mécanismes et Propriétés**

### **Rapporteurs :**

M. Paul FLEURAT-LESSARD      Maître de conférences – ENS de Lyon  
M. Jean-Marc SOTIROPOULOS      Directeur de recherches au CNRS - Université de Pau

### **Examineurs :**

M. Étienne DÉRAT      Maître de conférences - Université Pierre et Marie Curie  
M. Vincent LEVACHER      Directeur de recherches au CNRS - Université de Rouen  
Mme Angela MARINETTI      Directrice de recherches au CNRS - ICSN Gif-sur-Yvette

### **Directeur de thèse :**

M. Gilles FRISON      Chargé de recherches au CNRS - École Polytechnique

Laboratoire de Chimie Moléculaire (LCM)  
UMR N° 9168 CNRS – École Polytechnique  
91128 Palaiseau Cedex France



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Gilles Frison de m'avoir accueilli au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire en 2011 (Laboratoire des Mécanismes Réactionnels à mon arrivée), ce qui m'a permis de découvrir le monde de la chimie théorique que je ne connaissais pas à cette époque. Merci d'avoir pris le temps de m'apprendre à utiliser tous ces logiciels, à comprendre les résultats et surtout de m'avoir encadré au cours de ces trois années. Toutes nos discussions scientifiques ainsi que ton ouverture d'esprit m'ont beaucoup apporté et j'en garderai un excellent souvenir.

Un grand merci également à Angela Marinetti avec qui j'ai eu l'opportunité de collaborer tout au long de ma thèse. Nos réunions ont toujours été très intéressantes et fructueuses, aussi bien au niveau scientifique qu'au niveau humain. Cette collaboration m'a permis de réaliser un stage de quelques mois à l'ICSN durant lequel j'ai été encadré par Jean-François Betzer que je tiens également à remercier chaleureusement.

Je souhaite remercier Paul Fleurat-Lessard et Jean-Marc Sotiropoulos d'avoir accepté d'évaluer mes travaux en étant rapporteurs de ma thèse. Ma gratitude va aussi aux examinateurs, Étienne Derat et Vincent Levacher. L'intérêt porté à mon travail par ce jury a été un honneur pour moi.

Mes sincères remerciements vont également à tous mes amis et collègues du laboratoire pour l'accueil que j'ai reçu. Tout d'abord Edith, un énorme merci à toi pour ta bonne humeur, ton soutien et pour toute l'aide que tu m'as apportée au cours de ma thèse. Nos moments passés ensemble ainsi que tes « À taaable ! » vont beaucoup me manquer et je te souhaite sincèrement tout le bonheur que tu mérites pour la suite.

Un immense merci à Eli sans qui ma thèse n'aurait pas été la même. Ton aide, ton soutien continu et ta participation au projet ont été très précieux et je te remercie sincèrement pour ça. J'espère que tu pourras poursuivre tes nombreux projets et trouver le travail que tu souhaites en Espagne. Je tiens également à adresser un grand merci à Carine avec qui j'ai partagé mon bureau près de la moitié

de mon temps au laboratoire. Merci pour ta bonne humeur au quotidien, tes nombreux conseils et ton soutien ainsi que nos nombreuses discussions autour d'un café.

Un grand merci également à Yannick mon compère « geek » avec qui nous n'avons pas souvent parlé de science... ainsi qu'à toutes les autres personnes que j'ai rencontrées au cours de ma thèse : Thérèse pour nos pauses cigarette, Gilles pour son écoute en tant que tuteur, Florian, Aziz, Ashwani, Vanessa, Jana, Manjeet, Stéphane, Sophie, Christophe, Ophélie, Éléonore, Martin, Julien... Je n'oublie évidemment pas mes amis de l'ICSN : mon vieux pote Greg, Sophie, Kevin, Tuan, Camille, ainsi que mes collègues du labo du fond du couloir : Paul et Fred, on a bien rigolé pendant ces quelques mois. J'ai rencontré de nombreuses personnes au cours de ces trois années et je vais forcément oublier de citer quelques noms, mais je vous remercie tous vivement d'avoir été présents.

Enfin je tiens à remercier mes parents Pascale et Erick sans qui je n'aurais jamais pu aller aussi loin. Merci de m'avoir permis de réaliser ces études, de m'avoir encouragé et soutenu toutes ces années. Merci également à ma sœur Marion, mes grands-parents Ghislaine et Dédé et toute ma famille pour leur présence et leur soutien constant. Je n'oublie pas non plus mes amis d'enfance qui sont toujours là aujourd'hui, en particulier Thibaud et Geoffroy (Zbra !).

Une mention spéciale à Éva pour son amour et tous ses encouragements depuis notre rencontre, merci pour tout.

Merci à tous.

## Abbréviations

Ac	Acétyle
AP	Acide phosphorique
Ar	Groupe ment aromatique
BINOL	1,1'-binaphtyl-2,2'-diol
Boc	tert-Butoxycarbonyle
Bu	Butyle
Cy	Cyclohexyle
d.r.	Rapport diastéréomérique
DCA	Acide dichloroacétique
DCM	Dichlorométhane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMAP	Diméthylaminopyridine
DMP	Periodinane de Dess-Martin
DMSO	Diméthylsulfoxyde
e.e.	Excès énantiomérique
ē.ē	Excès énantiomérique algébrique
eq.	Équivalent
Et	Éthyle
EH	Ester de Hantzsch
GEA	Groupe ment électro-attracteur
GP	Groupe ment protecteur
iPr	iso-Propyle
IRC	Coordonnée intrinsèque de réaction
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
MBH	Réaction de Morita-Baylis-Hillman

Me	Méthyle
Ms	Mésyle
NCI	Interactions non-covalentes
PCM	Modèle du continuum polarisable
Ph	Phényle
RMN	Résonance magnétique nucléaire
t.a.	Température ambiante
TADDOL	$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol
TBDPS	tert-Butyldiphénylsilyle
tBu	tert-Butyle
TBS	tert-Butyldiméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TOF	Efficacité catalytique
Ts	Tosyle
TS	État de transition
Z	Groupement électro-attracteur

## Table des matières

<b>Chapitre 1. Introduction Bibliographique</b>	<b>1</b>
<b>1.A/ Organocatalyse</b>	<b>2</b>
<b>1.A.1/ Généralités</b>	<b>2</b>
<b>1.A.2/ Bases de Lewis</b>	<b>4</b>
<b>1.A.3/ Acides de Lewis</b>	<b>7</b>
<b>1.A.4/ Bases de Brønsted</b>	<b>9</b>
<b>1.A.5/ Acides de Brønsted</b>	<b>10</b>
<b>1.B/ Calculs en organocatalyse</b>	<b>14</b>
<b>1.B.1/ Mécanismes réactionnels</b>	<b>15</b>
<b>1.B.2/ Énantiosélectivité</b>	<b>19</b>
<b>1.B.3/ Réactivité</b>	<b>25</b>
<b>1.B.4/ Conception</b>	<b>28</b>
<b>Chapitre 2. Méthodes de calcul</b>	<b>35</b>
<b>2.A/ Introduction</b>	<b>36</b>
<b>2.B/ Théorie de la fonctionnelle de la densité</b>	<b>37</b>
<b>2.B.1/ Généralités</b>	<b>37</b>
<b>2.B.2/ Approximation de la Densité Locale (LDA)</b>	<b>40</b>
<b>2.B.3/ Approximation du Gradient Généralisé (GGA)</b>	<b>41</b>
<b>2.B.4/ Meta-GGA</b>	<b>41</b>
<b>2.B.5/ Fonctionnelles hybrides</b>	<b>42</b>
<b>2.B.6/ Fonctionnelles Meta-GGA hybrides et fonctionnelles         du Minnesota</b>	<b>43</b>
<b>2.C/ Bases d'orbitales de Pople</b>	<b>44</b>
<b>2.D/ Modèles de solvatation</b>	<b>46</b>
<b>2.E/ Choix de la méthode et précision</b>	<b>47</b>
<b>2.F/ Méthode NCI</b>	<b>50</b>
<b>2.G/ Énergie libre de Gibbs et surestimation de l'entropie</b>	<b>52</b>
<b>2.H/ États de transition et méthode IRC</b>	<b>54</b>

<b>Chapitre 3. Étude de la réaction d'un diène pauvre en électrons avec une imine catalysée par une phosphine</b>	<b>57</b>
<b>3.A/</b> Introduction et rappels bibliographiques	<b>58</b>
<b>3.A.1/</b> Réaction de Rauhut-Currier	<b>59</b>
<b>3.A.2/</b> Réaction de Morita-Baylis-Hillman	<b>61</b>
<b>3.B/</b> Système étudié	<b>64</b>
<b>3.B.1/</b> Diène acyclique	<b>64</b>
<b>3.B.2/</b> Diène cyclique	<b>67</b>
<b>3.B.3/</b> Analyse et questions	<b>70</b>
<b>3.C/</b> Résultats et discussion	<b>72</b>
<b>3.C.1/</b> Niveau de calcul	<b>72</b>
<b>3.C.2/</b> Régiosélectivité dans le cas du diène acyclique D1	<b>73</b>
<b>3.C.2.1/</b> Modélisation du substrat	<b>74</b>
<b>3.C.2.2/</b> Modélisation de l'addition de la phosphine	<b>77</b>
<b>3.C.2.3/</b> Modélisation de l'addition sur l'imine	<b>89</b>
<b>3.C.3/</b> Profils énergétiques	<b>99</b>
<b>3.C.4/</b> Détermination de l'étape limitante de la réaction	<b>104</b>
<b>3.C.4.1/</b> Première méthode de mesure	<b>104</b>
<b>3.C.4.2/</b> Seconde méthode de mesure	<b>109</b>
<b>3.C.5/</b> Modélisation du mécanisme proposé	<b>114</b>
<b>3.C.6/</b> Étude de la régiosélectivité pour le diène acyclique D4	<b>128</b>
<b>3.D/</b> Conclusion	<b>137</b>

<b>Chapitre 4. Étude des propriétés physico-chimiques d'acides phosphoriques chiraux</b>	<b>141</b>
<b>4.A/</b> Introduction et rappels bibliographiques	<b>142</b>
<b>4.B/</b> Analyse de la structure des acides phosphoriques à chiralité planaire	<b>150</b>
<b>4.C/</b> Étude de la chiralité	<b>159</b>
<b>4.D/</b> Acidité des catalyseurs	<b>171</b>
<b>4.E/</b> Conclusion	<b>183</b>

<b>Chapitre 5. Étude de la réaction de réduction de quinoline catalysée par des acides phosphoriques chiraux</b>	<b>185</b>
<b>5.A/</b> Introduction	<b>186</b>
<b>5.B/</b> Système étudié	<b>188</b>
<b>5.C/</b> Résultats et discussion	<b>196</b>
<b>5.C.1/</b> Méthode de calcul	<b>196</b>
<b>5.C.2/</b> Modélisation des états de transition de la réaction	<b>197</b>
<b>5.C.3/</b> Application à tous les substituants	<b>202</b>
<b>5.C.4/</b> Étude globale de la seconde phase du mécanisme réactionnel	<b>211</b>
<b>5.C.4.1/</b> Modélisation du complexe API2	<b>213</b>
<b>5.C.4.2/</b> Modélisation de l'approche de l'ester de Hantzsch	<b>218</b>
<b>5.D/</b> Conclusion	<b>230</b>
<b>Conclusion générale</b>	<b>233</b>

## Introduction générale

Depuis quelques années, la modélisation en chimie quantique est devenue un partenaire privilégié de l'expérience, notamment en apportant des informations importantes sur les propriétés des molécules étudiées et pour expliquer leur réactivité.<sup>1</sup> Ces travaux de modélisation utilisent le plus souvent la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (Density Functional Theory, DFT), en particulier parce que ces méthodes présentent un rapport précision/temps de calculs très favorable par rapport aux autres méthodes de la chimie quantique. L'amélioration continue des fonctionnelles, des algorithmes et de la puissance des ordinateurs permet en effet maintenant d'étudier *in silico* avec les méthodes DFT des systèmes moléculaires réels, incluant les effets de solvation par l'intermédiaire de modèles de continuum polarisable. Il devient ainsi possible par exemple de déterminer l'influence de tous les composants chimiques et de leurs substituants dans un processus catalytique, apportant un complément explicatif aux études expérimentales.

Cependant, les fonctionnelles classiques de la DFT, par exemple la fonctionnelle la plus utilisée B3LYP, souffrent de nombreux défauts qui limitent leur précision. En particulier, ces méthodes sous-estiment systématiquement la hauteur des barrières d'activation et ne décrivent pas bien certaines interactions non-covalentes, en particulier celles liées à la dispersion. Récemment, de nouvelles fonctionnelles, développées par exemple par les groupes de Truhlar (série M06) et Grimme (B97-D et B97-D3), ont montré des améliorations sensibles par rapports aux défauts pré-cités. Ces nouvelles fonctionnelles, disponibles depuis peu dans les logiciels de chimie quantique, permettent ainsi de décrire très précisément des complexes substrat-catalyseur incluant des liaisons hydrogène et/ou des interactions entre groupes alkyles et aryles, et d'obtenir avec une excellente précision des énergies de réaction.

Du fait de la précision attendue de ces méthodes, une nouvelle étape pourrait être franchie dans un proche avenir par la modélisation en chimie quantique : au-delà de la rationalisation des mécanismes de réaction, ces méthodes permettent maintenant d'envisager un rôle prédictif pour la modélisation en chimie quantique.

Plus précisément, s'il ne peut être encore question de prévoir *ex nihilo* la réactivité, il est envisageable par exemple de pouvoir déterminer avec précision la sélectivité d'un catalyseur pour une réaction donnée. Ce projet de thèse vise donc, comme premier objectif, à évaluer la capacité des outils de modélisation à notre disposition à reproduire la réactivité et la sélectivité en chimie. Si la précision obtenue est suffisante, la voie de la prédiction serait alors ouverte. Une telle possibilité permettrait alors de simplifier et réduire significativement le travail exploratoire d'optimisation de catalyseurs en chimie expérimentale, et donc, dans le contexte de la demande sociétale pour une meilleure protection de l'environnement, de minimiser la production associée de déchets chimiques.

Dans cette optique d'une chimie plus « verte », nous nous sommes intéressés pour ce travail de modélisation à l'étude de transformations chimiques dont l'intérêt en termes d'impact environnemental est reconnu : l'organocatalyse. La catalyse avec les métaux de transition et les enzymes a longtemps dominé le champ de la catalyse homogène. Cependant, l'organocatalyse a récemment émergé comme une approche alternative et très prometteuse. Plusieurs raisons expliquent l'enthousiasme généré par cette classe de catalyseurs organiques, comme le fait d'être aisément accessibles, stables à l'air et non toxiques. Ainsi, l'organocatalyse s'insère parfaitement dans le contexte de la chimie verte : absence de déchet métallique, synthèse chimique moins délicate et utilisation de quantités catalytiques, et non stœchiométriques, de réactifs. Dans le but d'accroître le potentiel de l'organocatalyse, la modélisation au cours de cette thèse, couplée avec des travaux expérimentaux, sera effectuée sur des processus organocatalytiques régio- et/ou stéréosélectifs.

Parmi le vaste champ de l'organocatalyse, nous nous sommes intéressés, au cours de cette thèse, en collaboration avec l'équipe expérimentale d'Angela Marinetti à l'ICSN (Gif/Yvette), à l'organocatalyse à l'aide de phosphines et à l'aide d'acides phosphoriques chiraux.

- Les phosphines ont été utilisées pour catalyser la réaction entre un diène appauvri en électrons et une sulfonylimine.<sup>2</sup> Cette méthodologie a permis de synthétiser des pyrrolines avec de bons rendements et une excellente diastéréosélectivité. Cependant, plusieurs aspects de cette réaction n'ont pas

encore été expliqués : une grande régiosélectivité est observée au cours de cette réaction, alors que le substrat de départ offre plusieurs sites réactifs très similaires. De plus, la régiosélectivité observée est inversée en changeant de substrat.<sup>3</sup> L'étude du mécanisme de cette réaction et la compréhension de sa régiosélectivité fait l'objet du chapitre 3 de cette thèse. Outre une majeure partie de travaux théorique, ce chapitre inclut également nos travaux expérimentaux réalisés à l'ICSN sur cette même réaction et qui illustrent la complémentarité expérience/théorie dans la meilleure compréhension des réactions chimique.

- Les acides phosphoriques dérivés du BINOL, utilisés pour la première fois en 2004,<sup>4</sup> ont montré de très bons résultats en organocatalyse, à la fois en termes de conversion et d'énantiosélectivité, pour de nombreuses réactions. L'efficacité de ce type de catalyseur repose sur un certain nombre de paramètres structuraux et électroniques. Dans le cadre de l'ANR CHIRACID à laquelle nous avons participé au cours de cette thèse, l'équipe d'Angela Marinetti développe de nouveaux acides phosphoriques à chiralité planaire. Le chapitre 4 de cette thèse étudie les propriétés structurales et électroniques de ces nouveaux catalyseurs, par comparaison à celles des acides phosphoriques dérivés du BINOL. Enfin, les propriétés catalytiques de ces derniers ont été évaluées dans le chapitre 5. Nous avons modélisé pour cela la réaction de réduction énantiosélective de quinolines par un ester de Hantzsch, développée par l'équipe de Rueping en 2006,<sup>5</sup> avec pour objectif de reproduire et d'expliquer l'induction asymétrique.

La description des résultats obtenus au cours de cette thèse seront précédés d'un chapitre bibliographique traitant de l'organocatalyse et des études théoriques réalisées dans ce domaine (chapitre 1), ainsi que d'un chapitre décrivant les méthodes de calculs que nous avons utilisées (chapitre 2).

Tout au long de ce manuscrit de thèse, nous avons numéroté les molécules de la façon suivante :

- La numérotation des molécules démarre à **1**.
- Dans les systèmes étudiés dans le chapitre 3, la numérotation redémarre à 1, et ces numéros sont précédés de la mention **D**.
- Dans les systèmes étudiés dans les chapitres 4 et 5, la numérotation redémarre à 1, et ces numéros sont précédés de la mention **AP**.
- Les intermédiaires non isolables sont précédés de la mention **I**.
- Les états de transition sont précédés de la mention **TS**.

## Références – Introduction générale

1. Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
2. Schuler, M.; Duvvuru, D.; Retailleau, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4406-4409.
3. Duvvuru, D.; Betzer, J.-F.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A., *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483-493.
4. a) Uraguchi, D.; Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357; b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
5. Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683-3686.

# **CHAPITRE 1**

## **INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE**

# 1.A/ Organocatalyse

## 1.A.1/ Généralités

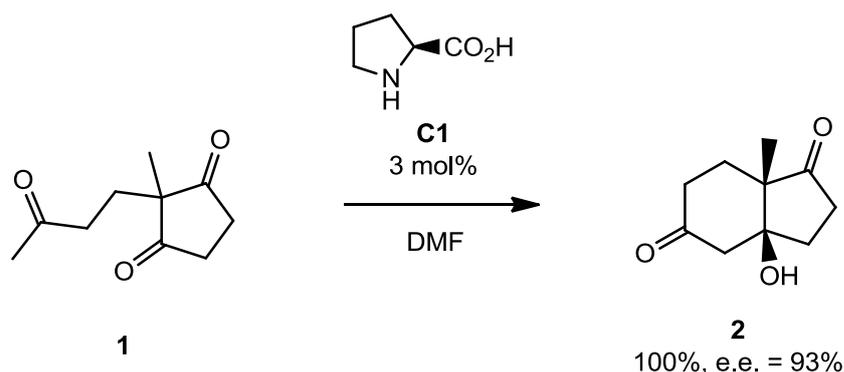
L'organocatalyse est définie comme l'utilisation de petites molécules organiques, ne possédant pas d'atomes métalliques, comme catalyseurs de réaction. Bien que l'utilisation de molécules organiques en tant que catalyseurs soit connue depuis les débuts de la chimie, c'est uniquement au cours de ces dernières décennies que l'organocatalyse s'est démarquée et est devenue un concept à part entière.<sup>6</sup> Elle fait partie des grandes familles de catalyse homogène, aux côtés de la catalyse par les métaux ainsi que la catalyse par les enzymes.<sup>7</sup>

L'organocatalyse présente différents avantages. Les molécules organiques utilisées dans ce type de catalyse ont la plupart du temps une meilleure tolérance à l'eau et à l'air que les composés organométalliques, et sont moins contraignantes que les enzymes vis-à-vis du milieu réactionnel (température, solvant, pH), ce qui les rend plus simples à manipuler.<sup>8</sup> Le catalyseur est de faible poids moléculaire (en comparaison avec les enzymes), et ne contient pas de métaux de transition. Il évite ainsi les problèmes de pollution, de toxicité et de prix que l'on retrouve souvent avec ce type de composé. En lien avec l'intérêt grandissant de la Société pour la préservation de l'environnement, l'utilisation de petites molécules sans métaux semble de plus en plus attendue. Il est crucial de s'intéresser à la réduction de la toxicité des catalyseurs utilisés en synthèse ainsi qu'à leurs conséquences sur l'environnement, qui sont des aspects faisant partie des principes fondateurs de la chimie verte.<sup>9</sup> C'est pourquoi l'organocatalyse occupe une place importante en recherche depuis plusieurs années.

Si l'organocatalyseur est chiral et permet de contrôler la configuration des centres stéréogènes créés lors de la réaction, on parle alors d'organocatalyse asymétrique. Dans cette première partie bibliographique, nous avons choisi de décrire les différentes familles d'organocatalyseurs existantes, ainsi que de nous focaliser sur leur utilisation dans des procédés énantiosélectifs : ceux-ci font partie

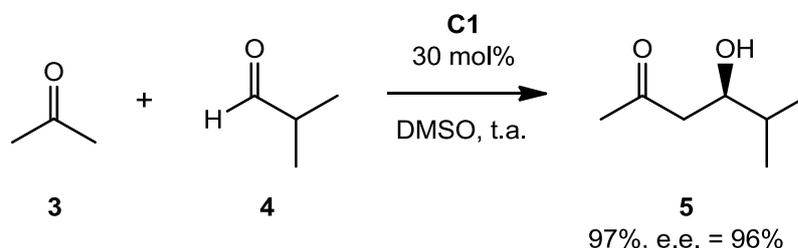
des plus grands challenges en synthèse organique et leur étude est particulièrement intéressante.

C'est en 1974 qu'un des premiers exemples notables d'organocatalyse asymétrique est développé, par Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert (Schéma 1).<sup>10</sup>



**Schéma 1** – Premier exemple d'organocatalyse asymétrique

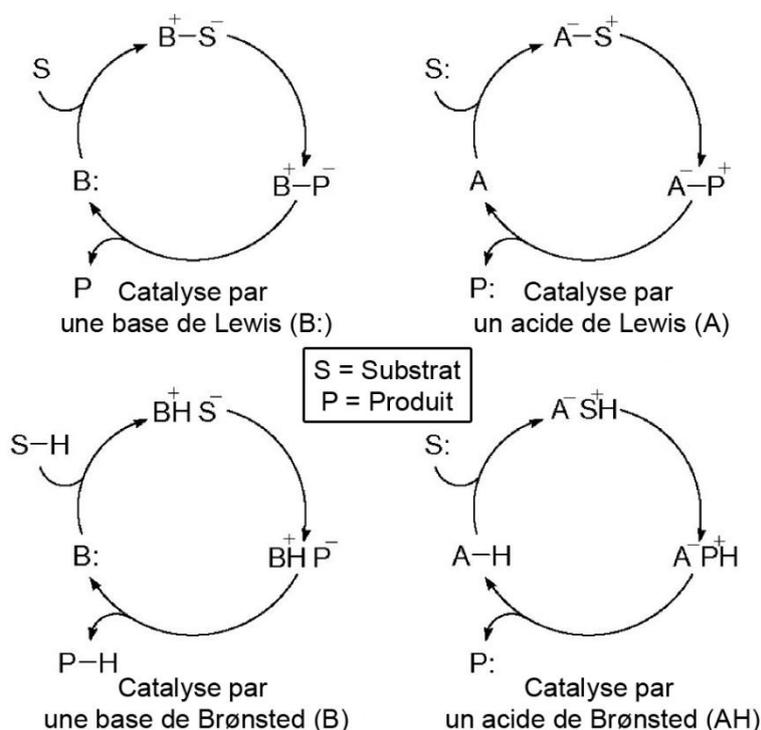
Ce premier exemple montre l'utilisation d'une molécule biologique chirale, la proline **C1**, en tant qu'organocatalyseur d'une réaction d'aldolisation intramoléculaire permettant d'obtenir le bicyclic **2** avec un excellent rendement et excès énantiomérique. Le potentiel de cette découverte n'a cependant pas été révélé avant 2000, avec une étude du groupe de Barbas qui montre que la proline peut également être utilisée dans des réactions d'aldolisation intermoléculaire énantiosélectives en utilisant des substrats assez simples (Schéma 2).<sup>11</sup>



**Schéma 2** – Réaction d'aldolisation intermoléculaire catalysée par la proline

Ces exemples montrent ainsi l'efficacité que peut avoir l'organocatalyse. De nombreux organocatalyseurs sont aujourd'hui disponibles et proposent différents

modes d'activation, classés en quatre grandes familles aux mécanismes d'action différents (Schéma 3).<sup>7</sup>



**Schéma 3** – Différents modes d'activation en organocatalyse

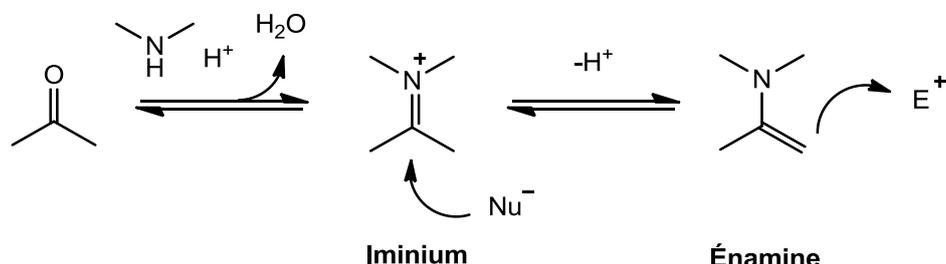
Figure extraite de la référence 7.

### 1.A.2/ Bases de Lewis

La catalyse par les bases de Lewis implique souvent un mécanisme faisant intervenir l'addition nucléophile du catalyseur sur un substrat électrophile. L'adduit produit *in situ* est alors l'espèce réactive et poursuit le cycle catalytique jusqu'à la formation du produit et la régénération du catalyseur. Les catalyseurs nucléophiles utilisés dans ce type de catalyse sont souvent des composés azotés, soufrés, carbonés ou phosphorés.<sup>7</sup>

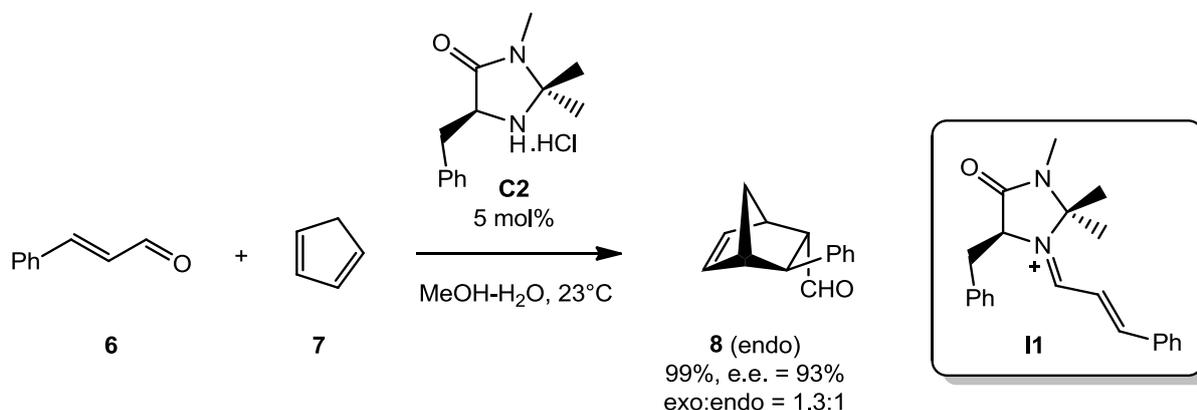
Les exemples montrés dans les schémas 1 et 2 font intervenir la proline, et plus particulièrement sa fonction amine comme catalyseur de type base de Lewis. Pour activer un composé carbonylé, l'utilisation d'une amine fait partie des techniques les plus répandues en organocatalyse. Les dérivés carbonylés peuvent être activés par une amine selon deux voies : la formation d'un intermédiaire

iminium<sup>12</sup> suivie de l'addition d'un réactif nucléophile sur ce composé activé ; ou encore activation par formation d'un intermédiaire énamine<sup>13</sup> qui peut réagir en  $\alpha$  sur un composé électrophile (Schéma 4).



**Schéma 4** – Activation d'un dérivé carbonyle via un intermédiaire iminium / énamine

L'équipe de MacMillan a décrit en 2000 l'activation d'aldéhydes  $\alpha,\beta$  insaturés par un intermédiaire iminium dans des réactions de Diels-Alder hautement énantiosélectives (Schéma 5).<sup>12</sup> Dans ces travaux, MacMillan émet l'hypothèse que la formation d'un intermédiaire iminium permet d'abaisser l'énergie de l'orbitale vacante la plus basse (LUMO), augmentant ainsi la réactivité du substrat vis-à-vis du diène.

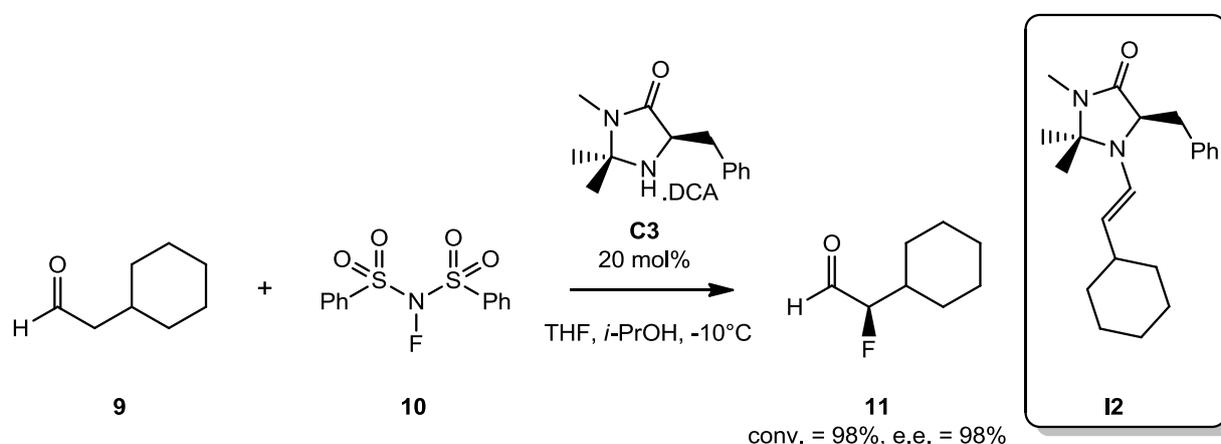


**Schéma 5** – Réaction de Diels-Alder énantiosélective via un intermédiaire iminium

L'utilisation d'un dérivé azoté chiral permet non seulement l'activation, mais également de contrôler la stéréochimie de la réaction. Le sel d'ammonium chiral **C2** a donc été mis en réaction avec l'aldéhyde  $\alpha,\beta$  insaturé **6** et le cyclopentadiène **7** pour former le bicyclic **8** avec d'excellents rendement et excès énantiomérique. C'est

grâce à la formation de l'intermédiaire iminium **11**, à la fois énantio pur et plus réactif que son équivalent aldéhyde **6**, que la réaction est aussi efficace et stéréosélective.

Cette même équipe a décrit en 2005 une méthode d' $\alpha$ -fluorination d'aldéhydes de façon énantiosélective,<sup>13</sup> permettant d'obtenir des synthons fluorés chiraux (Schéma 6). La stratégie employée était celle de la catalyse par énamine, qui est l'autre mode d'activation possible lors de l'utilisation d'une base de Lewis azotée. Le choix du mode d'activation dépend de la nature nucléophile ou électrophile du réactif utilisé : ici il s'agit de l'électrophile **10**.



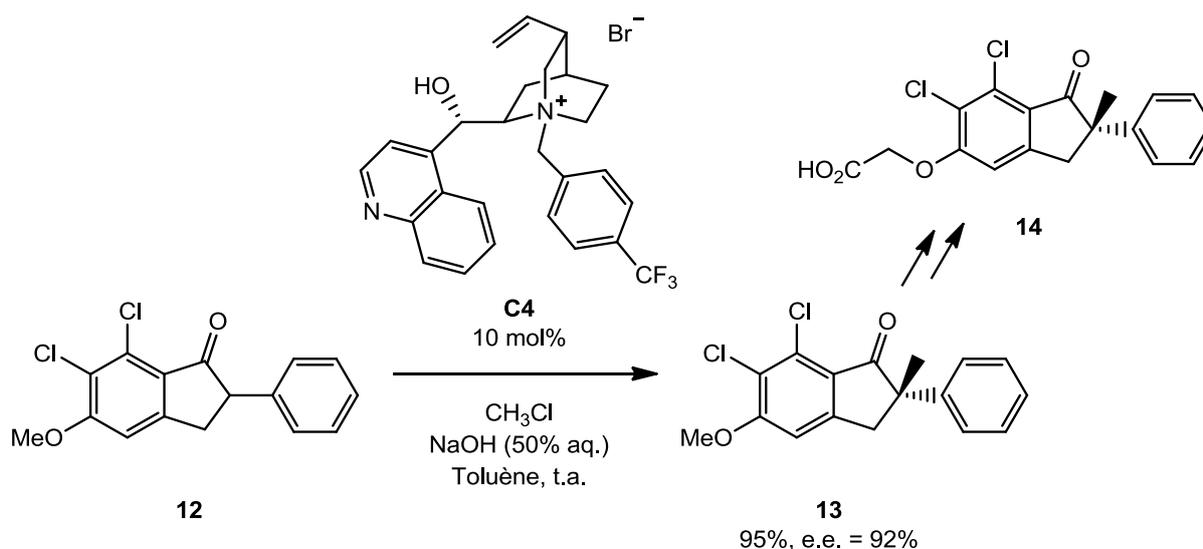
**Schéma 6** – Réaction d' $\alpha$ -fluorination énantiosélective via un intermédiaire énamine

L'intermédiaire énamine **12** alors nucléophile est formé *in situ* par condensation du sel d'ammonium **C3** sur l'aldéhyde **9**. Le NFSI (*N*-fluorobenzènesulfonimide) **10** agit comme source de fluor électrophile dans la réaction, et permet de fonctionnaliser l'intermédiaire dans sa position  $\alpha$ , de façon énantiosélective. L'aldéhyde fluoré **11** est obtenu avec un excès énantiomérique de 98%. Cette méthodologie permet d'accéder à ce type de synthon fluoré, très intéressant dans le domaine de la chimie médicinale.

Les composés azotés ne sont pas les seuls catalyseurs de type base de Lewis à avoir été employés. Les sulfures<sup>14</sup> et carbènes<sup>15</sup> ont également été utilisés en organocatalyse, ainsi que les phosphines. La catalyse par ces dernières ayant été au centre d'une des parties de cette thèse, nous nous y intéresserons plus en détail dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

### 1.A.3/ Acides de Lewis

Une autre classe d'organocatalyseurs, les acides de Lewis, sont également couramment utilisés, notamment en tant qu'agents de transfert de phase chiraux. Un des premiers exemples de ce type de catalyse a été décrit en 1984 (Schéma 7).<sup>16</sup>



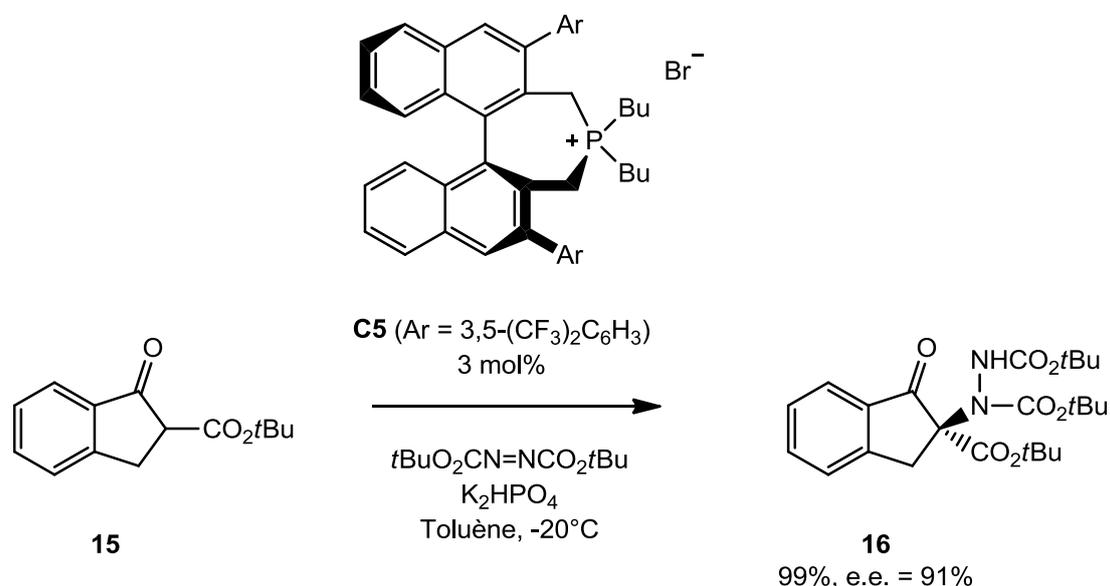
**Schéma 7** – Réaction d' $\alpha$ -méthylation catalysée par transfert de phase chiral

Le bromure de N-benzylcinchonium **C4** est un sel d'ammonium quaternaire chiral qui catalyse ici la réaction entre l'indanone **12** et du chlorure de méthyle, permettant de réaliser une  $\alpha$ -méthylation asymétrique menant au composé **13**. Ce composé est obtenu avec d'excellents rendement et excès énantiomérique, et par plusieurs étapes successives permet d'obtenir le composé naturel énantiopur (+)-Indacrinone **14** avec 63% de rendement.

Un mécanisme spécifique à ce type de catalyse par transfert de phase a ensuite été proposé en 1986<sup>17</sup> et fait état de trois étapes : le substrat est d'abord déprotoné en  $\alpha$  de la fonction cétone par la base à l'interface des phases organique et aqueuse, ce qui forme un carbanion stabilisé qui reste à l'interface à cause du contre-ion sodium. Un échange d'ions s'opère alors entre cette paire d'ions et le sel d'ammonium quaternaire chiral **C4**, ce qui permet le transport dans la phase

organique du carbanion tandis que le contre-ion bromure passe en phase aqueuse. Enfin, l'anion du substrat est alkylé dans la phase organique, ce qui donne le produit de façon stéréosélective grâce à son contre-ion chiral, et ensuite régénère le catalyseur. D'autres exemples utilisant ce type de sels chiraux dérivés de la quinine<sup>18</sup> ou d'autres composés<sup>19</sup> ont par la suite été développés dans des procédés catalytiques asymétriques.

Des sels de phosphonium ont également été utilisés en tant qu'agents de transfert de phase chiraux. En 2008, l'équipe de Maruoka décrit l'utilisation d'un sel de phosphonium chiral possédant un squelette de type binaphtyle **C5** pour réaliser l'amination asymétrique de  $\beta$ -cétoesters (Schéma 8).<sup>20</sup>

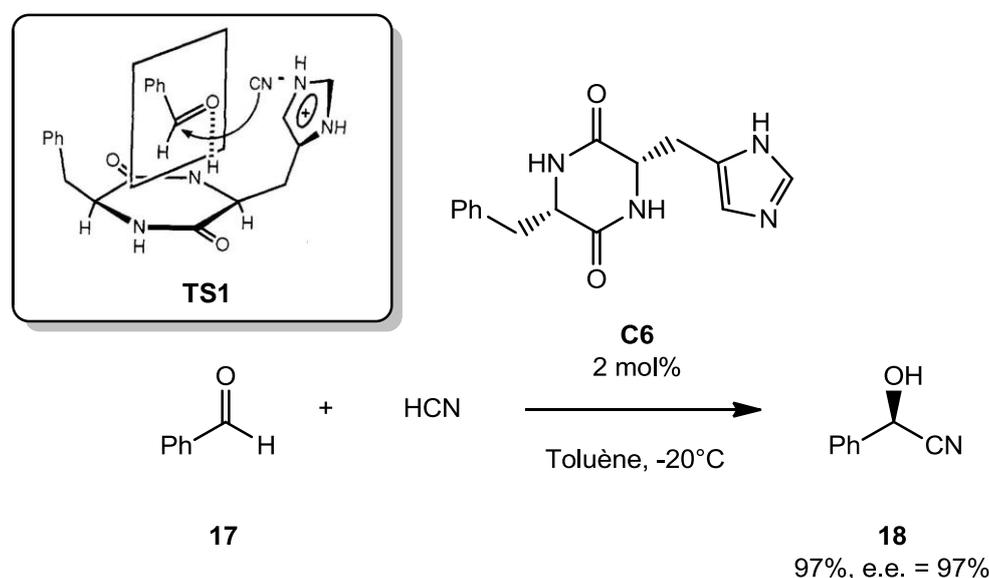


**Schéma 8** – Utilisation d'un sel de phosphonium chiral en transfert de phase

Le  $\beta$ -cétoester **15** est alors aminé de façon énantiosélective pour obtenir le composé **16** avec un excès énantiomérique de 91%. D'autres composés similaires ont été testés avec cette méthodologie, et ont également donné de bons résultats.

## 1.A.4/ Bases de Brønsted

Les bases de Brønsted agissent par déprotonation d'un réactif ou en tant qu'accepteur de liaison hydrogène. Un des premiers exemples d'utilisation de bases de Brønsted chirales est la réaction d'hydrocyanation. L'équipe d'Inoue décrit en 1990 l'utilisation d'un dipeptide cyclique **C6** portant un groupement imidazole pour catalyser l'addition d'un ion cyanure issu de l'acide cyanhydrique sur divers aldéhydes (Schéma 9).<sup>21</sup>

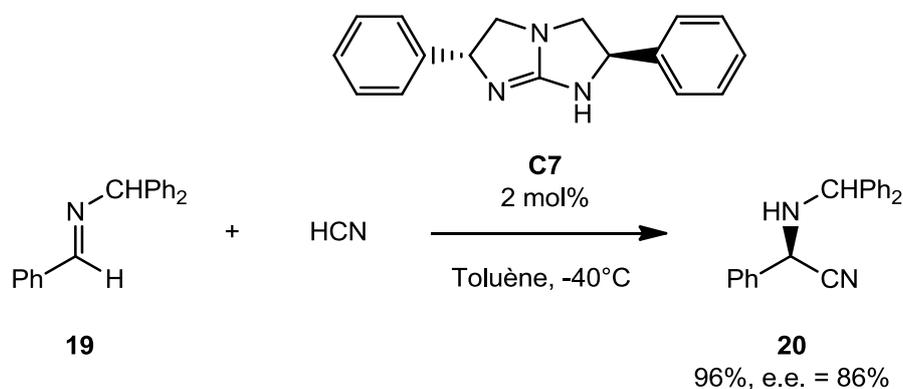


**Schéma 9** – Hydrocyanation énantiosélective catalysée par une base de Brønsted  
Figure représentant **TS1** extraite de la référence 21.

Les auteurs proposent une hypothèse pour la stéréosélectivité : le dipeptide cyclique forme une liaison hydrogène avec l'oxygène du benzaldéhyde **17**, tandis que la partie imidazole du catalyseur déprotonne l'acide cyanhydrique, formant un ion cyanure. Cet ion peut alors réagir sur l'aldéhyde activé, dont seule la face *Si* (une des deux faces prochirales dans le cas d'une addition sur un atome hybridé  $sp^2$ ) est accessible, la face *Ré* étant bloquée par le groupement phényle du résidu phénylalanine de **C6** dans l'état de transition de la réaction **TS1**. Il est ainsi possible d'obtenir l'alcool **18** avec un rendement presque quantitatif et un excès énantiomérique de 97%. Quelques années plus tard le groupe de Lipton développe une méthode similaire en utilisant un dipeptide modifié où l'imidazole présent dans

**C6** est remplacé par un motif guanidine. Ce nouveau catalyseur permet alors l'hydrocyanation d'imines avec d'excellents résultats.<sup>22</sup>

Peu de temps après, Corey développe un nouveau catalyseur pour réaliser la réaction de Strecker (hydrocyanation d'imines) de façon énantiosélective, la guanidine cyclique chirale **C7** (Schéma 10).<sup>23</sup> Le mécanisme postulé semble impliquer des interactions de  $\pi$ -stacking entre des groupements phényles du substrat et du catalyseur, permettant d'exposer la face *Ré* à l'ion cyanure produit par déprotonation, tandis que la face *Si* est bloquée par un autre groupement phényle du catalyseur. Cette méthode permet alors la synthèse d' $\alpha$ -amino nitriles qui peuvent alors être traités en milieu acide pour produire des acides aminés énantio-purs.



**Schéma 10** – Utilisation d'une guanidine chirale comme base de Brønsted

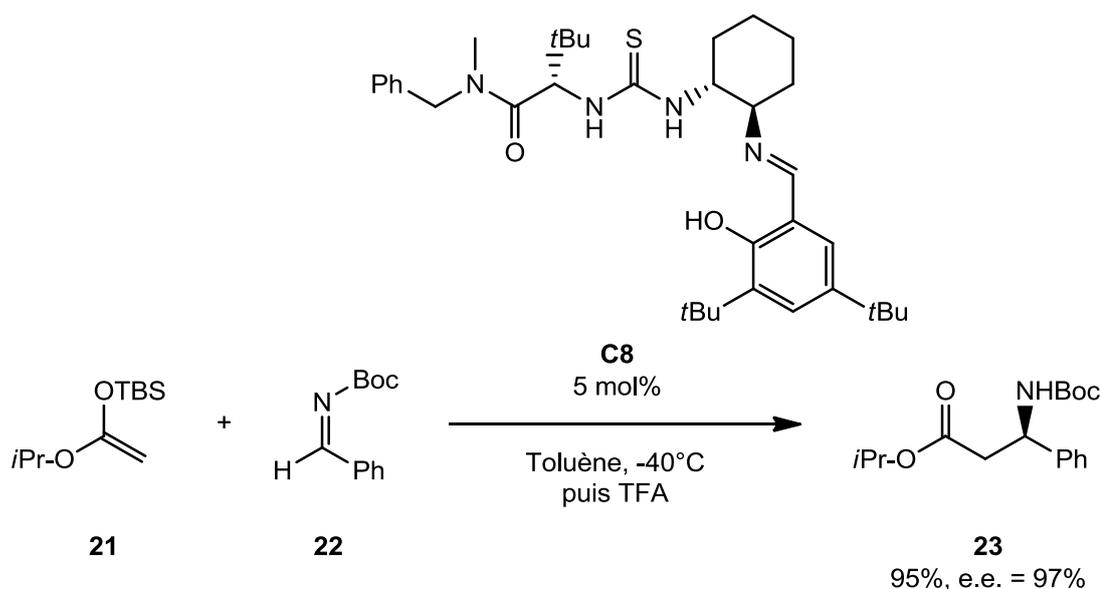
### 1.A.5/ Acides de Brønsted

Enfin, les acides de Brønsted peuvent également être utilisés en organocatalyse. Ils peuvent activer des substrats électrophiles en les protonant ou en formant des liaisons hydrogène, augmentant la réactivité de ceux-ci. De nombreuses familles d'acides de Brønsted chiraux ont été utilisées en catalyse, dont principalement les thiourées, les diols et les acides phosphoriques.

L'une des premières classes d'acides de Brønsted chiraux développée fut celle des thiourées. Celles-ci furent notamment utilisées dans des réactions de Strecker en 1998,<sup>24</sup> en parallèle au développement de bases de Brønsted dans cette

même réaction. Plus tard, en 2002, Jacobsen décrit l'utilisation d'une thiourée chirale **C8** dans une réaction de type Mannich (Schéma 11).<sup>25</sup>

Dans cet exemple, il est décrit que l'imine **22** est activée par liaison hydrogène avec la partie thiourée du catalyseur. Les auteurs expliquent que la partie phénol de **C8** participe également aux interactions, ce qui permet de maintenir le substrat dans un réseau de liaisons hydrogène, rendant l'induction asymétrique particulièrement efficace. L'éther d'énol silylé **21** peut alors réagir sélectivement sur une des faces de **22**, permettant l'obtention de  $\beta$ -aminoesters avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. La même équipe développera deux ans plus tard une version asymétrique de la réaction de Pictet-Spengler utilisant également ce type de thiourée chirale comme catalyseur.<sup>26</sup>

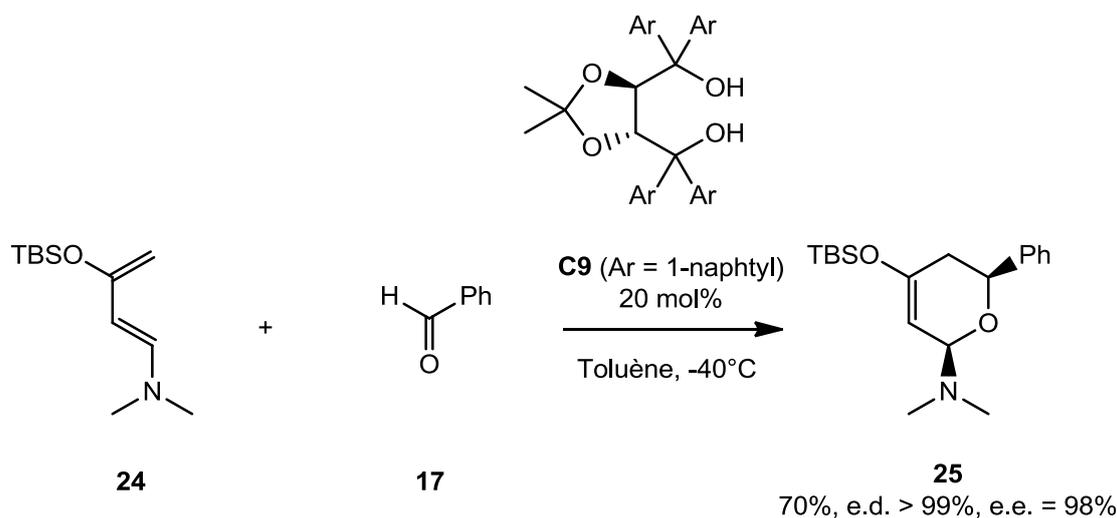


**Schéma 11** – Réaction de Mannich catalysée par une thiourée chirale

Ces premiers travaux ont ouvert la voie vers le développement de catalyseurs capables de créer des liaisons hydrogène avec les substrats. Aujourd'hui, de nombreux catalyseurs chiraux donneurs de liaisons hydrogène sont disponibles, couvrant un grand nombre de réactions différentes en version énantiosélective.<sup>27</sup>

Les diols sont également des acides de Brønsted capables de faire de l'organocatalyse énantiosélective. En 2003, l'équipe de Rawal décrit l'utilisation d'un

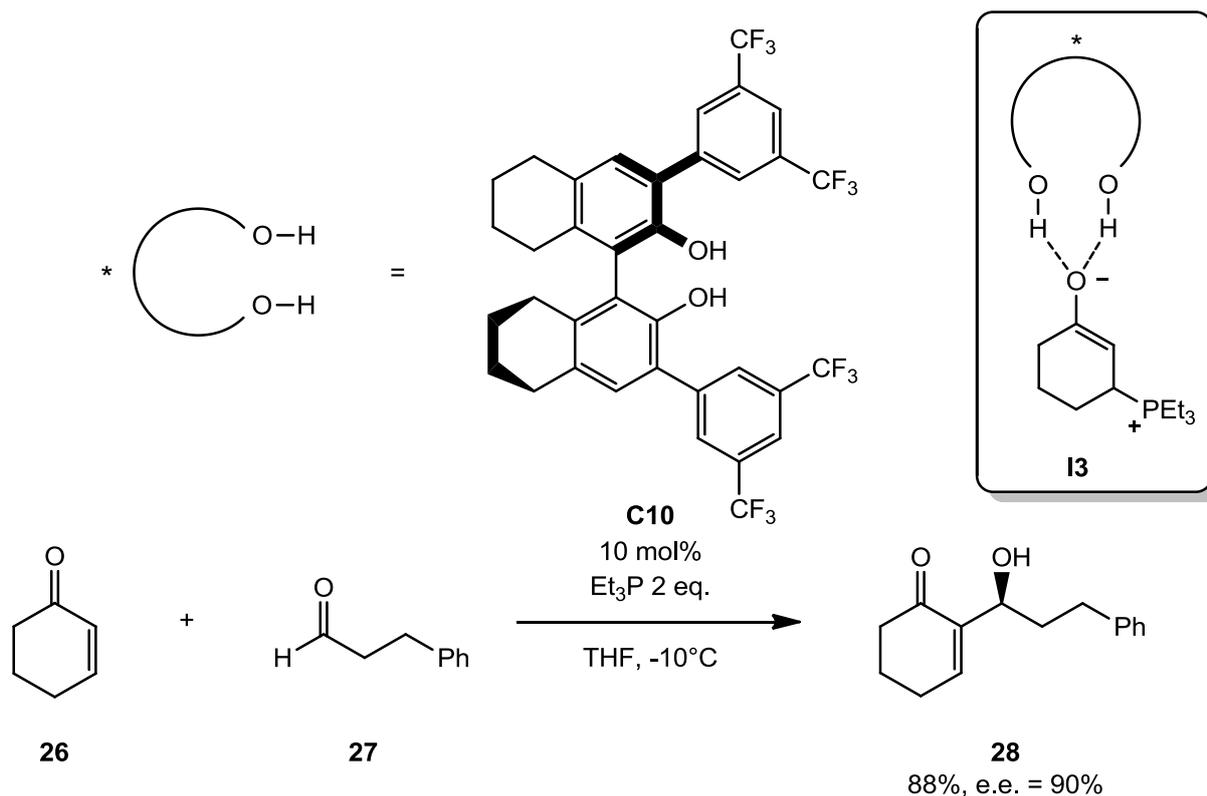
dérivé du TADDOL ( $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol) **C9** dans une réaction d'hétéro Diels-Alder (Schéma 12).<sup>28</sup> Le benzaldéhyde **17** forme une liaison hydrogène avec le catalyseur puis réagit avec le diène **24** pour former de façon diastéréo- et énantiosélective le dihydropyrane **25**.



**Schéma 12** – Réaction d'hétéro Diels-Alder catalysée par un diol chiral

La même année, Schaus utilise un dérivé du BINOL (1,1'-binaphtyl-2,2'-diol) **C10** substitué en positions 3,3' par des groupements aromatiques pour co-catalyser une réaction de Morita-Baylis-Hillman (Schéma 13).<sup>29</sup>

Dans cet exemple, la triéthylphosphine active la cyclohexenone **26** par addition de Michael pour générer l'énolate correspondant. Le dérivé du BINOL **C10** entre en jeu à ce moment en établissant des liaisons hydrogène avec cet intermédiaire, formant le complexe **I3** qui s'additionne alors sur l'aldéhyde **27** pour former le  $\beta$ -cétoalcool **28** avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Les auteurs expliquent la nécessité d'ajouter des substituants en positions 3,3' du BINOL pour exalter la stéréosélectivité de la réaction, le BINOL non substitué ne donnant pas de résultats satisfaisants.



**Schéma 13** - Réaction co-catalysée par un dérivé du BINOL

Nous nous intéresserons plus particulièrement à la troisième famille d'acides de Brønsted couramment utilisée en catalyse, les acides phosphoriques, dans les chapitres 4 et 5 de ce manuscrit de thèse, ceux-ci ayant été au cœur de l'une de nos études.

Au final, l'organocatalyse a suscité beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique au cours de ces 15 dernières années, et est encore très active.<sup>30</sup> Plusieurs modes d'action sont possibles, et beaucoup de catalyseurs ont été développés pour leur utilisation dans des versions énantiosélectives de nombreuses réactions.

## 1.B/ Calculs en organocatalyse

En parallèle au développement expérimental de l'organocatalyse, le domaine de la chimie théorique a également connu de grandes avancées au cours de ces dernières décennies. Celles-ci sont grandement liées à l'essor de l'informatique, à l'augmentation de la puissance de calcul, aux logiciels de calcul de plus en plus accessibles et au développement continu des méthodes théoriques, notamment en chimie quantique. Aujourd'hui les méthodes théoriques sont largement répandues et permettent l'accès à de nombreuses informations que l'expérience ne peut apporter par elle-même. Les calculs de mécanique quantique, en particulier par la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functionnal Theory),<sup>31</sup> peuvent aujourd'hui être appliqués aux systèmes chimiques réels étudiés par les expérimentateurs : elles donnent accès aux informations pertinentes pour appréhender le comportement chimique d'une molécule comme son énergie, ses structures géométriques et électroniques, ses propriétés physico-chimiques, sa réactivité. Ces méthodes permettent par exemple de déterminer les conformations des molécules étudiées ainsi que leurs énergies relatives, et il est également possible d'obtenir des informations sur des intermédiaires réactionnels ayant des durées de vie trop courtes pour être observés expérimentalement.<sup>32</sup>

De ce fait, la modélisation moléculaire est maintenant devenue un partenaire privilégié de l'expérience. La DFT est aujourd'hui une méthode de choix pour le calcul de systèmes chimiques étendus avec un coût modéré en mémoire et en temps de calcul, tout en bénéficiant d'une bonne précision.<sup>33</sup>

Parmi l'ensemble des travaux effectués en modélisation, une revue récente montre que l'organocatalyse a été le sujet de nombreuses études computationnelles depuis de nombreuses années,<sup>34</sup> études qui ont participé à une bien meilleure compréhension de ce type de catalyse.

Dans cette partie, nous allons nous focaliser sur ces travaux, en nous intéressant à ce qu'a pu apporter la modélisation en organocatalyse. En particulier, nous examinerons comment la modélisation a pu être utilisée pour rationaliser ces

expériences, à travers notamment le calcul de sélectivités, la détermination de mécanismes réactionnels, ou encore la compréhension de la réactivité d'un système. Puis dans un second temps, nous présenterons les travaux utilisant ces méthodes de calculs pour aller jusqu'à la prédiction des propriétés de systèmes jamais synthétisés, et ainsi visant la conception de nouveaux catalyseurs de façon théorique et rationnelle.

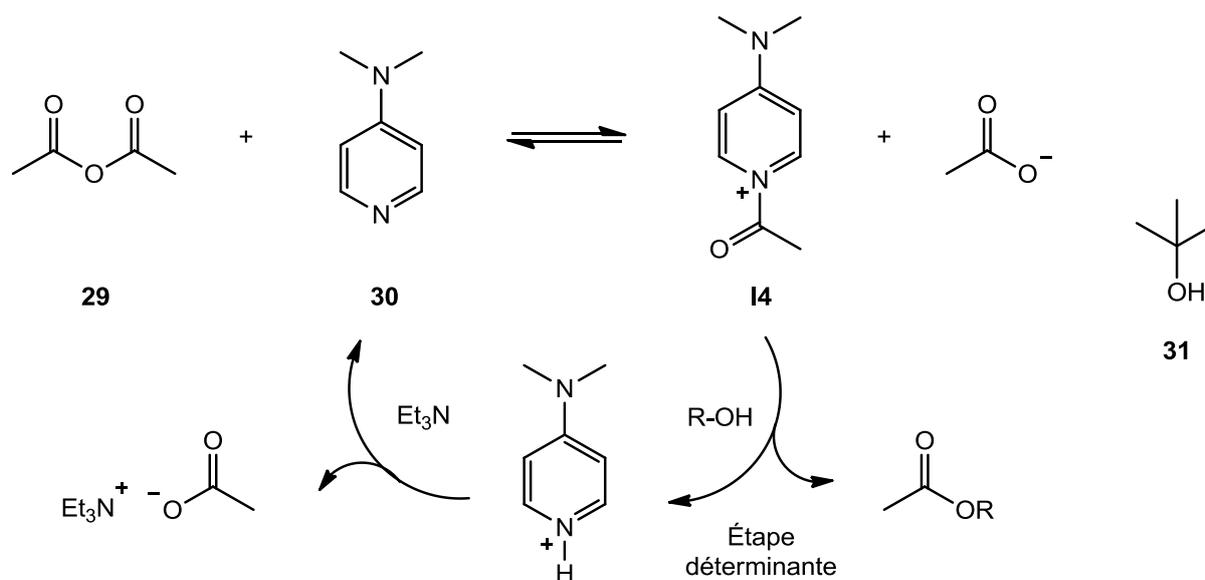
### **1.B.1/ Mécanismes réactionnels**

L'une des applications principales des méthodes théoriques à la chimie organique est l'étude de mécanismes réactionnels. Ceux-ci sont souvent proposés dans la littérature, comme indiqué ci-dessus, sur la base seule de données expérimentales et de l'expertise des auteurs, sans autre justification. La modélisation présente l'avantage de pouvoir calculer l'énergie non seulement des intermédiaires réactionnels mais aussi des états de transition. La modélisation permet également d'envisager plusieurs chemins réactionnels possibles, puis d'éliminer certaines voies quand celles-ci sont par exemple trop coûteuses en énergie. La modélisation permet donc de confirmer, ou non, les mécanismes proposés sur la base des données expérimentales. L'élucidation d'un mécanisme réactionnel est particulièrement importante pour comprendre le fonctionnement d'une réaction ainsi que les aspects intervenant au moment de la catalyse, qui permettent par exemple de créer de la stéréosélectivité. En étant capable de comprendre les étapes importantes d'une réaction, il devient ensuite envisageable de l'adapter et éventuellement d'optimiser les catalyseurs utilisés afin de rendre la réaction et la sélectivité plus performantes.

En se limitant à l'organocatalyse, de très nombreuses études mécanistiques ont été réalisées à ce jour, avec de nombreux articles publiés sur une grande gamme de réactions aux mécanismes très différents,<sup>34</sup> tels que l'étude des mécanismes de réactions catalysées par la proline (réaction d'aldolisation<sup>35</sup> et de Baylis-Hillman<sup>36</sup>), de réactions de Strecker<sup>37</sup> ainsi que de polymérisation organocatalytique.<sup>38</sup>

Dans cette partie bibliographique, nous nous limiterons à la présentation de quelques exemples majeurs qui illustrent les différentes problématiques auxquelles

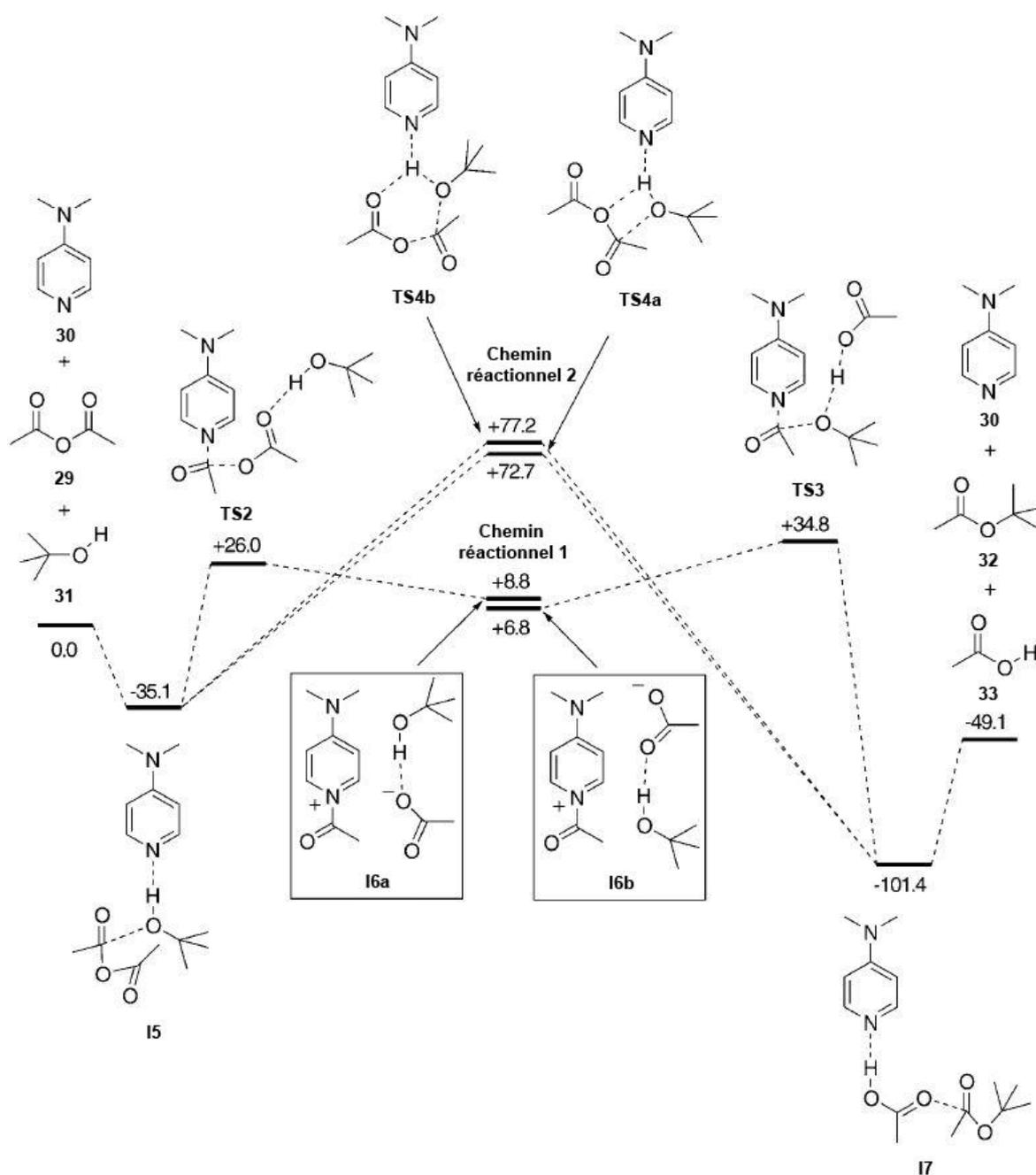
peut s'attaquer la modélisation. En 2005, l'équipe de Zipse décrit l'étude mécanistique de la réaction d'acétylation d'alcools catalysée par la DMAP (4-(diméthylamino)pyridine) **30**.<sup>39</sup> La DMAP a grandement été utilisée dans ce type de réaction de « transfert de groupement », et en particulier dans le cas d'acylation d'alcools ou d'amines,<sup>40</sup> permettant de protéger facilement ces fonctions, ce qui est très utile dans le domaine de la synthèse organique. Des dérivés chiraux de la DMAP ont également été développés pour des applications en catalyse stéréosélective.<sup>41</sup>



**Schéma 14** – Mécanisme accepté de la réaction d'acylation d'alcools par la DMAP

Avant ces travaux de modélisation, le mécanisme jusqu'ici accepté pour cette réaction d'acylation d'alcools faisait état de la formation d'un intermédiaire cationique acylpyridinium (**I4**, Schéma 14) produit par l'addition de la DMAP **30** sur l'anhydride acétique **29**. Cet intermédiaire **I4** est un donneur d'acyle plus réactif que **29**, et de ce fait l'alcool devrait réagir avec cette espèce pour former l'ester souhaité, cette étape étant postulée comme étant l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. La régénération du catalyseur nécessite l'utilisation d'une base auxiliaire également présente dans le milieu réactionnel, ici la triéthylamine. Deux questions principales étaient posées pour ce mécanisme : y a-t-il effectivement formation de l'intermédiaire **I4**, ou la réaction passe-t-elle par un autre chemin pour former l'ester final ? Quelle est la base utilisée pour déprotonner l'alcool dans l'étape déterminante, sachant que plusieurs espèces basiques sont présentes dans le milieu réactionnel à cette étape ?

Pour répondre à ces interrogations, les auteurs ont calculé le profil énergétique du mécanisme réactionnel (Schéma 15) : les calculs ont été réalisés en phase gaz, au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p), et les valeurs d'énergie affichées sont des enthalpies, en kJ/mol. Le tert-butanol **31** a été utilisé pour modéliser l'alcool intervenant dans la réaction.



**Schéma 15** – Mécanisme calculé pour la réaction d'acylation d'alcools par la DMAP  
Figure extraite de la référence 39.

Les 3 composants de la réaction, **29**, **30**, et **31** forment d'abord un complexe d'interaction, **I5**. À partir de cet intermédiaire, deux chemins réactionnels possibles sont calculés. Dans le premier, la DMAP **30** est acylée par l'anhydride **29** à travers l'état de transition (TS) **TS2**, et le départ du groupement acétate est facilité par une liaison hydrogène avec l'alcool. Le système forme ensuite le complexe ionique **I6a** qui se réoriente en **I6b**, où l'alcool est positionné de façon à pouvoir attaquer le complexe acylpyridinium. L'acylation se fait en passant par l'état de transition **TS3** et le résultat obtenu est en accord avec l'hypothèse que cette étape est l'étape déterminante, puisque la valeur de la barrière est ici la plus haute de tout le mécanisme. Le complexe **I7** se sépare ensuite pour donner les produits **30**, **32** et **33**. Une variante de ce mécanisme est représentée dans le second chemin réactionnel, où il n'y a pas formation d'un cation acylpyridinium, mais déprotonation de l'alcool par la DMAP de façon concertée avec l'attaque de celui-ci sur l'anhydride. Deux structures **TS4a** et **TS4b** ont été trouvés, passant respectivement par un état de transition à 4 et 6 atomes. Cependant, ces TS sont beaucoup moins favorables comparés à **TS3** (**TS4a** est plus haut en énergie de +37,9 kJ/mol), éliminant la possibilité de passer par ce second chemin réactionnel. Un troisième chemin réactionnel similaire au second, mais passant cette fois par des TS non concertés, a également été calculé, mais il s'est révélé encore moins favorable que le second chemin.

Dans ce même article, les auteurs combinent des expériences à leurs calculs pour étudier l'étape déterminante de la réaction, ainsi que la nature de la base qui déprotonne l'alcool au cours de cette étape. Par des expériences de cinétique, il est trouvé que la réaction dépend de façon linéaire de la concentration en DMAP, ce qui exclut la possibilité d'une seconde molécule de DMAP **30** intervenant comme base dans l'étape déterminante. Aucune dépendance n'a été trouvée pour la base auxiliaire, la triéthylamine, ce qui montre qu'elle n'intervient pas dans cette étape. Le seul composé restant qui pourrait jouer le rôle de base est alors le contre-ion acétate produit par addition de la DMAP sur l'anhydride acétique **29**, ce qui est en accord avec l'état de transition calculé **TS3**. La complémentarité entre calculs et expérience est ainsi illustrée à travers cet exemple, où les mesures de cinétiques ont permis de confirmer les résultats obtenus par modélisation.

Il est intéressant de noter que bien que la méthode de calcul employée (calculs B3LYP en phase gaz) n'est à priori pas d'une grande précision pour étudier ce type de système (absence d'effet de solvant alors que des espèces chargées sont formées, défauts connus de B3LYP tels que la mauvaise description des interactions intermoléculaires faibles), l'ensemble donne de bons résultats. Dans le cadre de cette étude mécanistique, tous les chemins réactionnels possibles n'ont pas été essayés, mais seulement ceux qui sont raisonnables chimiquement, ce qui est très souvent le cas dans les études mécanistiques et suffit à obtenir des résultats satisfaisants. Nous pouvons noter ici que cette approche n'est cependant pas (ou plus) la seule possible. Il existe maintenant d'autres méthodes de calcul qui visent l'exhaustivité dans la recherche des différents chemins réactionnels, comme par exemple la méthode AFIR utilisée par l'équipe de Morokuma dans l'étude du mécanisme de la réaction de Passerini.<sup>42</sup>

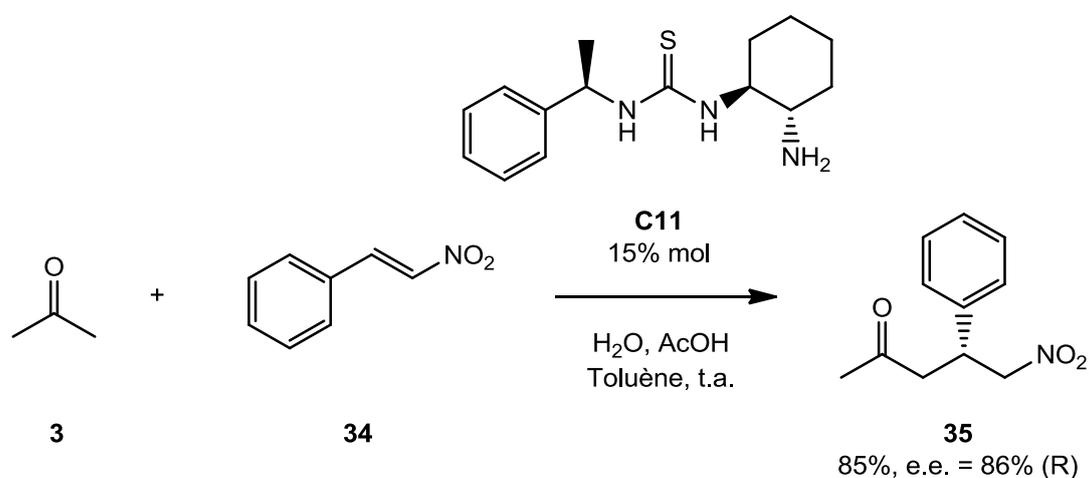
Au final, ces travaux ont permis de mieux comprendre comment fonctionne la catalyse par la DMAP, et ces résultats ont pu être utilisés entre autres dans des synthèses énantiosélectives utilisant ce catalyseur pour former une paire d'ions chirale<sup>43</sup> ou faisant appel à un transfert de groupement acyle,<sup>44</sup> ou encore dans l'étude de la réactivité de catalyseurs azotés.<sup>45</sup>

## 1.B.2/ Énantiosélectivité

L'utilisation de la modélisation en organocatalyse peut également être d'une aide considérable dans l'étude de la sélectivité d'une réaction. En effet, la possibilité de calculer les géométries des états de transition menant aux différents énantiomères des produits ainsi que leurs énergies permet non seulement de comprendre la formation favorisée d'un composé par rapport à un autre mais aussi d'identifier les facteurs influençant cette sélectivité.

Par exemple, l'équipe de Schmatz décrit en 2007 l'utilisation de la chimie computationnelle dans ce but.<sup>46</sup> Les auteurs décrivent tout d'abord l'utilisation expérimentale de thiourées chirales **C11** dans des réactions d'addition de Michael sur des nitroalcènes **34** (Schéma 16), permettant d'accéder pour la première fois à

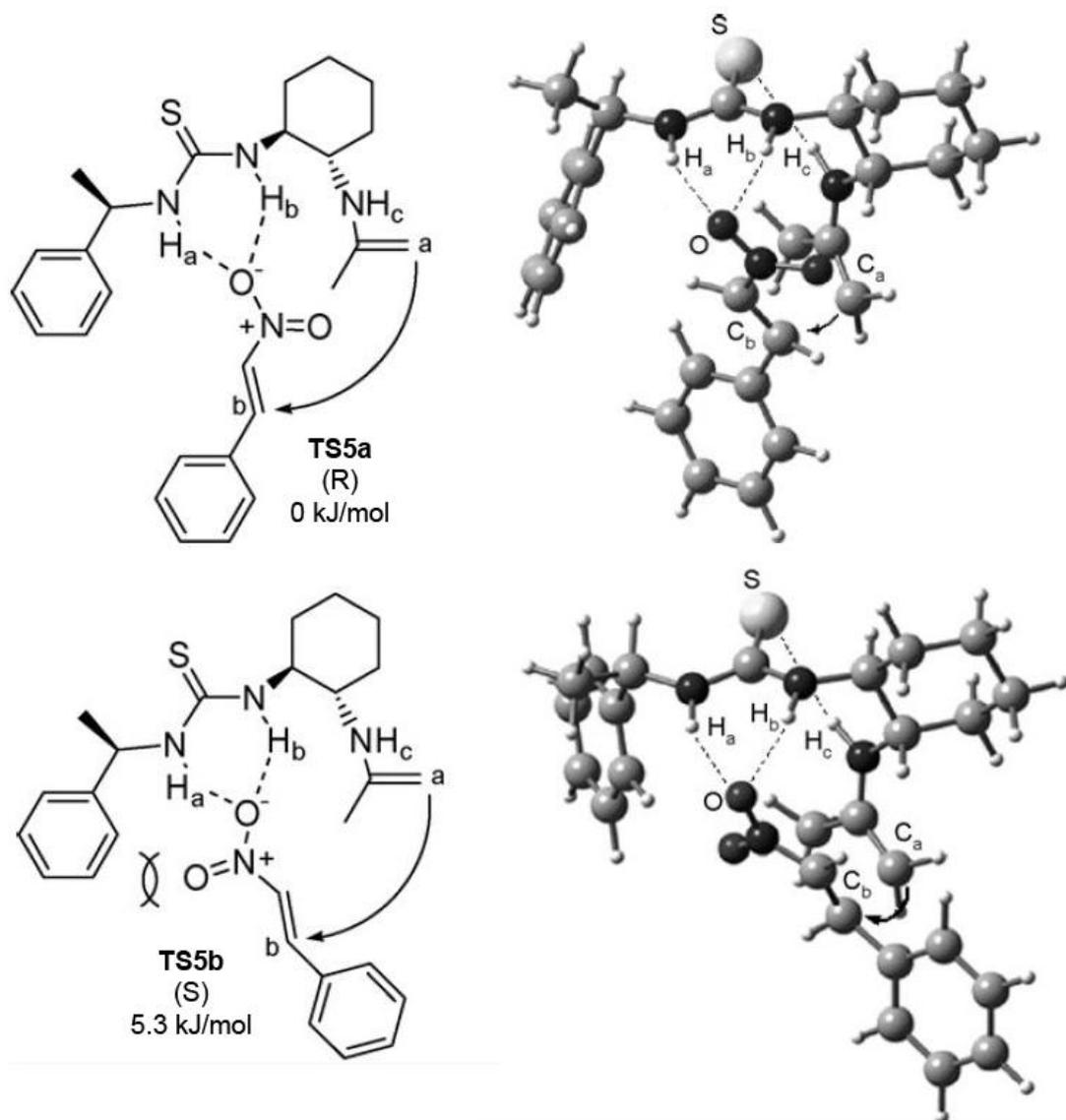
des  $\gamma$ -nitrocétones **35** avec de bons rendements et excès énantiomériques, ces produits étant des synthons très intéressants en synthèse organique.<sup>47</sup>



**Schéma 16** – Réaction de Michael catalysée par une thiourée chirale

Les auteurs s'intéressent dans un second temps à expliquer la formation prédominante des produits de configuration R. En réalisant des calculs en phase gaz au niveau B3LYP/6-31+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d), les structures et énergies des états de transition menant aux deux conformères possibles ont été obtenues (Schéma 17).

Il est observé dans les deux TS la formation d'interactions stabilisantes entre un des atomes d'oxygène de la fonction nitro du substrat **34** avec les hydrogènes Ha et Hb du catalyseur. Le TS est également stabilisé par la formation d'une liaison hydrogène supplémentaire entre son atome de soufre et l'hydrogène Hc de sa fonction énamine, formée par condensation du catalyseur et de l'acétone **3**. La mesure des distances interatomiques dans les deux structures permet de remarquer que le TS **TS5a** menant à l'énantiomère R est plus compact que le TS **TS5b**, avec une distance entre les atomes de carbone Ca et Cb significativement plus courte, facilitant la formation de la liaison C-C. De plus, le second oxygène de la fonction nitro se positionne vers le site réactif dans **TS5a**, tandis qu'il est positionné à l'opposé dans **TS5b**, ce qui provoque une interaction répulsive avec le groupement phényle du catalyseur.

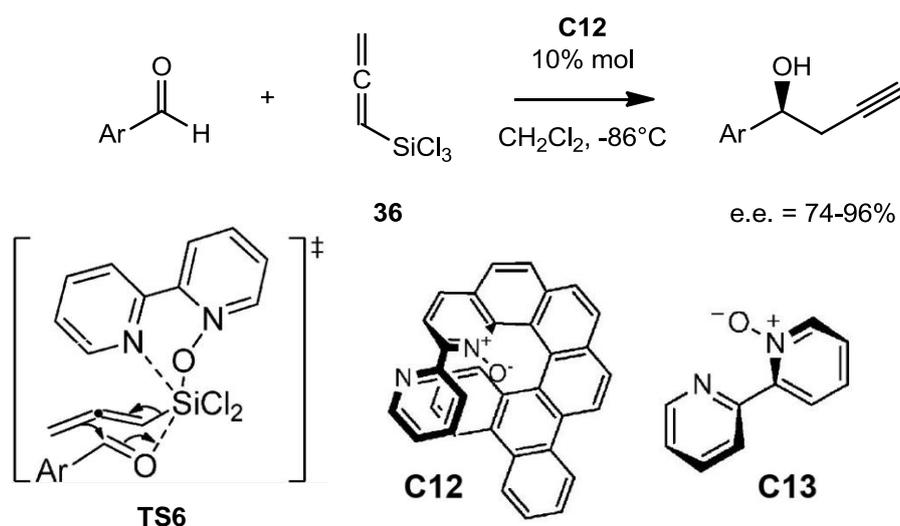


**Schéma 17** – Structures des états de transition pour les conformères R et S

Ces informations structurales permettent d'expliquer la différence d'énergie calculée (+5,3 kJ/mol) en faveur de l'énantiomère R. Cette différence d'énergie entre les états de transition **TS5a** et **TS5b** a été calculée à différents niveaux de calcul, en utilisant toujours la fonctionnelle B3LYP avec des bases d'orbitales plus ou moins étendues. Cette différence de 5,3 kJ/mol a été obtenue avec la base 6-31+G(d,p), qui inclut des fonctions diffuses et de polarisation et qui correspond à la base la plus étendue que les auteurs ont testé. Même si le niveau de calcul est d'une précision modérée, cette différence d'énergie a permis de calculer un excès énantiomérique théorique de 79%,<sup>48</sup> qui est en très bon accord avec la valeur de 86% obtenue par l'expérience. Ces bons résultats suggèrent donc avec force que seul un atome d'oxygène de la fonction nitro est relié à la partie thiourée du catalyseur, ce qui est

en contradiction avec une hypothèse formulée par Takemoto dans ses travaux expérimentaux précédents.<sup>49</sup> Les auteurs proposent également un mécanisme réactionnel sur la base de ces résultats, mécanisme qu'ils parviennent à corréler avec une étude par spectrométrie de masse qui montre l'existence des intermédiaires postulés.

Dans un article récent, le groupe de Wheeler s'intéresse à l'origine de l'énantiosélectivité et au calcul d'excès énantiomérique d'une réaction de propargylation d'aldéhydes aromatiques, catalysée par l'hélice 2,2'-bipyridine N-oxyde **C12**.<sup>50</sup> Les travaux expérimentaux ont été décrits en 2011 par l'équipe de Takenaka et ont permis d'accéder à des alcools homopropargyliques avec des excès énantiomériques allant de 74 à 96% en utilisant l'allenyltrichlorosilane **36** comme réactif (Schéma 18).<sup>51</sup>

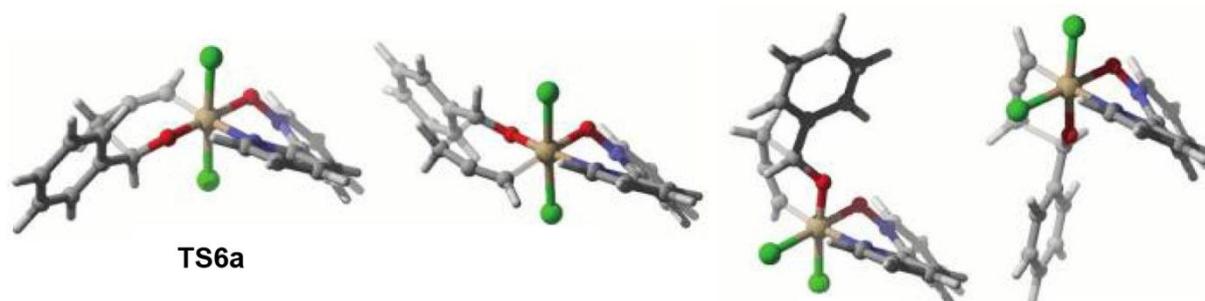


**Schéma 18** – Réaction de propargylation catalysée par une hélice N-oxyde  
Figures extraites de la référence 51.

L'arrangement des groupements autour de l'atome de silicium hexacoordiné dans l'état de transition de cette réaction étant inconnu, Wheeler étudie par modélisation les différents TS possibles. Les calculs ont été réalisés au niveau B97-D/TZV(2d,2p) et les effets de solvant ont été pris en compte en utilisant le modèle PCM. Ce niveau de calcul semble a priori supérieur à ceux indiqués pour les études

précédentes car l'effet du solvant est pris en compte et la fonctionnelle B97-D inclut les effets de dispersion qui permettent de mieux décrire les systèmes étudiés.

La 2,2'-bipyridine N-oxyde **C13** a en premier lieu été utilisée comme modèle dans la recherche des différents états de transition. Au final, dix TS possibles ont été trouvés pour chaque énantiomère (soit un total de 20), et quatre d'entre eux sont illustrés dans le schéma 19 afin de montrer les différentes possibilités d'arrangement autour de l'atome de silicium représenté en beige.



**Schéma 19** – Quatre des TS possibles pour la propargylation d'aldéhydes  
Figures extraites de la référence 50.

L'état de transition **TS6a** est le plus stable trouvé par les calculs que ce soit pour l'énantiomère R ou S. Cependant, la différence d'énergie entre les deux TS conduisant aux deux énantiomères n'est que de 0,4 kJ/mol, ce qui signifie que cet arrangement ne peut pas induire de stéréosélectivité sans l'aide d'autres éléments de chiralité. De plus, la grande majorité des autres TS calculés sont très proches de **TS6a** en énergie, ce qui indique qu'il n'y a pas de configuration préférentielle autour de l'atome de silicium en utilisant un catalyseur de type N-oxyde. Ces deux informations ont ensuite été utilisées pour modéliser cette réaction avec le catalyseur réel **C12**. Le système réel est ainsi modélisé, et les auteurs trouvent à nouveau différentes conformations proches en énergie pour les TS, de la même façon qu'en utilisant le modèle. Cependant, les différences d'énergie entre les deux énantiomères sont plus marquées, ce qui indique qu'il y a une sélectivité en utilisant le catalyseur réel.

Afin de calculer un excès énantiomérique théorique, l'équation 1, adaptée de la formule standard de calcul d'un excès énantiomérique (voir chapitre 5), a été utilisée, où  $\Delta G_{rel}^\ddagger(S_i)$  (respectivement  $\Delta G_{rel}^\ddagger(R_i)$ ) correspond à la différence en énergie libre entre le TS<sub>i</sub> menant à l'énantiomère S (respectivement R) et le TS le plus bas en énergie. Étant donné que plusieurs conformations de TS ont été trouvées et qu'elles sont proches en énergie, l'utilisation de cette équation permet de toutes les prendre en compte dans le calcul d'excès, l'énantiosélectivité étant gouvernée par l'énergie relative des états de transition selon le principe de Curtin-Hammet.<sup>52</sup>

$$e.e. = \frac{\sum_i e^{-\frac{\Delta G_{rel}^\ddagger(S_i)}{RT}} - \sum_i e^{-\frac{\Delta G_{rel}^\ddagger(R_i)}{RT}}}{\sum_i e^{-\frac{\Delta G_{rel}^\ddagger(S_i)}{RT}} + \sum_i e^{-\frac{\Delta G_{rel}^\ddagger(R_i)}{RT}}}$$

**Équation 1**

Ainsi, les auteurs parviennent à calculer des excès énantiomériques théoriques pour plusieurs groupements aromatiques sur le substrat aldéhyde et à les comparer aux valeurs expérimentales. Ces valeurs sont indiquées dans le tableau 1, et permettent aux auteurs de conclure leur étude en indiquant une bonne corrélation entre leur modélisation et les résultats expérimentaux.

Ar	Ph	4-F-Ph	4-MeO-Ph	2-F-Ph	2-MeO-Ph
<b>e.e. (theor)</b>	77	87	83	93	97
<b>e.e. (exp)</b>	86	88	74	92	94

**Tableau 1**

Nous pouvons cependant remarquer que, bien que les valeurs calculées soient proches des données expérimentales, le coefficient de corrélation entre les valeurs expérimentales et théoriques est faible ( $R^2 \approx 0.4$ ). Nous voyons ainsi la limite des travaux visant à reproduire les valeurs expérimentales de façon théorique, en particulier lorsque celles-ci sont proches (la gamme d'excès n'est comprise qu'entre 74 et 94 %), car une variation négligeable (inférieur à quelques kJ/mol) dans les valeurs d'énergies calculées peut grandement altérer les valeurs d'excès théoriques.

Notons également que les auteurs expliquent dans le cas du benzaldéhyde (Ar = Ph) qu'en considérant uniquement le TS le plus bas pour chaque énantiomère (c'est-à-dire sans prendre en compte les autres TS proches en énergie), l'excès théorique est de 86%, ce qui est en accord parfait avec l'excès expérimental. En prenant en compte toutes les voies thermodynamiquement accessibles, l'excès calculé est de 77%, ce qui est également satisfaisant.

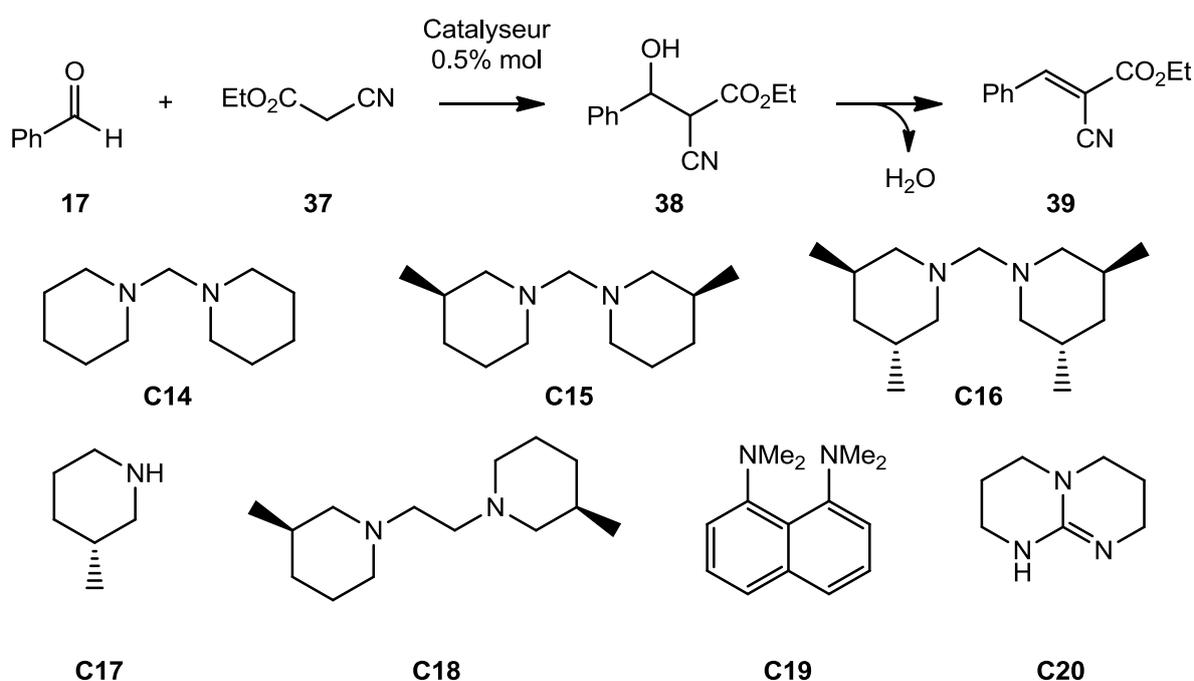
Nous avons vu à travers ces deux exemples qu'il est possible d'utiliser la modélisation pour mieux comprendre l'énantiosélectivité d'une réaction. Les calculs permettent d'identifier les aspects importants entrant en jeu au moment de l'étape stéréodéterminante de la réaction, expliquant par exemple la préférence énergétique pour le TS menant à l'énantiomère observé expérimentalement. La reproduction par calculs des excès énantiomériques expérimentaux s'avère également possible, même si les accords obtenus sont hautement dépendants de la précision des calculs. Le succès de ces méthodes théoriques a également permis l'étude de la sélectivité en organocatalyse dans de nombreux autres cas, que nous ne détaillerons pas : la diastéréosélectivité de réactions de Mannich par des catalyseurs dérivés de la proline,<sup>53</sup> des réactions d'aldolisation catalysées par l'histidine et leur différence avec la catalyse par la proline,<sup>54</sup> ou encore des calculs d'excès énantiomériques dans le cas de réactions d' $\alpha$ -amination énantiosélective par des urées.<sup>55</sup>

### 1.B.3/ Réactivité

Un autre aspect important en organocatalyse qui peut être étudié par calculs est la réactivité. Il est possible de modéliser différents catalyseurs dans une même réaction afin d'observer des différences dans leur propriétés ou dans leurs modes d'actions. Ces différences peuvent ensuite être corrélées aux résultats expérimentaux, ce qui permet d'identifier les aspects importants d'un composé dans sa capacité à catalyser une réaction de façon plus ou moins efficace.

En 2007, l'équipe de Corma s'intéresse à la réaction de Knoevenagel entre le benzaldéhyde **17** et le cyanoacétate d'éthyle **37**, catalysée par différents catalyseurs aminés **C14** à **C20** (Schéma 20).<sup>56</sup> Les auteurs réalisent dans un premier temps

cette étude de façon expérimentale, en mesurant l'efficacité catalytique (TOF, turnover frequency) pour chacun des sept catalyseurs. L'affinité protonique de ces amines a été ensuite calculée au niveau B3LYP/6-31G(d,p), afin d'essayer de corrélérer la basicité des catalyseurs à leur efficacité en réaction. Les valeurs obtenues par expérience et par calcul sont montrées dans le tableau 2.



**Schéma 20** – Réaction de Knoevenagel catalysée par différentes amines

Cat.	C19	C18	C16	C15	C14	C17	C20
Affi. Prot. (kJ/mol)	1082,8	1080,3	1052,3	1049,7	1046,4	1011,7	976,2
TOF (min <sup>-1</sup> )	11,2	1,0	9,6	26,0	8,1	0,6	2,2

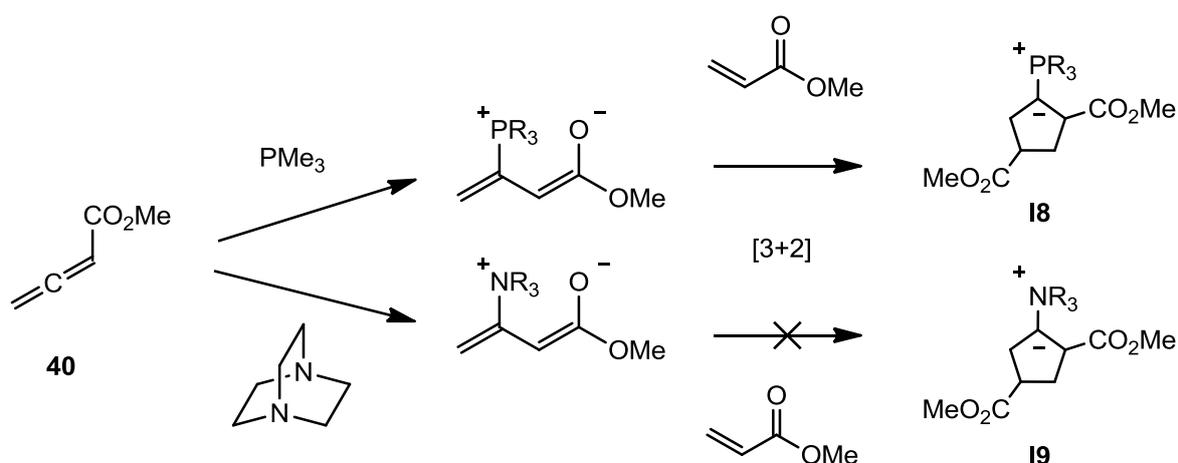
**Tableau 2**

Une première comparaison entre **C14**, **C15** et **C16** peut être faite, où de façon non surprenante l'affinité protonique augmente avec l'addition de groupements méthyles sur les cycles pipéridiniques du catalyseur. Ceci peut être expliqué par l'effet inductif donneur de ces groupements qui augmentent la charge électronique sur l'atome d'azote, ce qui accroît la stabilité de la forme protonnée. Le catalyseur **C18** diffère de **C15** par un groupement méthylène supplémentaire qui pontre les deux

atomes d'azote. L'affinité protonique de **C18** est plus haute que celle de **C15**, ce qui est expliqué par sa géométrie plus libre qui permet une meilleure interaction entre le proton et les deux atomes d'azote.

Aucune corrélation affinité protonique / TOF n'est obtenue pour l'ensemble des catalyseurs, mais une analyse fine des auteurs permet de dégager quelques tendances, et en particulier le fait que la corrélation semble raisonnable en se limitant aux catalyseurs **C15**, **C14**, **C17** et **C20**. Cependant **C16**, qui a une affinité très proche de **C15** (1052,3 contre 1049,7 kJ/mol), a un TOF bien plus bas. La faible activité de **C16** peut être expliquée par une augmentation de l'encombrement stérique par les quatre groupements méthyles. La même remarque peut être faite entre **C19** et **C18** (1082,8 et 1080,3 kJ/mol) mais pour des TOF non seulement très différents, mais aussi tous deux plus faibles que le TOF de **C15**. Les auteurs expliquent cette faible activité par des facteurs stériques, qui défavorisent l'étape initiale de déprotonation du réactif **37**. Au final, ces résultats montrent par cette faible corrélation que la basicité n'est pas le seul facteur à influencer la réactivité du catalyseur, et que l'encombrement stérique joue également un rôle en catalyse par des amines.

Dans un autre exemple très récent, le groupe de Yu s'est intéressé à la différence de réactivité entre des phosphines et des amines dans leur réaction avec des allenoates et des énones (Schéma 21).<sup>57</sup>



**Schéma 21** – Intermédiaires dans la réaction d'un allenoate avec une énone catalysée par une phosphine ou une amine

L'objectif de cette étude est d'expliquer pourquoi la cycloaddition [3+2] entre un allenoate et une énone ne se produit que dans le cas des phosphines, tandis que les amines réalisent des cycloadditions [2+4] qui donnent ainsi des produits très différents. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs modélisent la réaction de la façon suivante : dans les deux cas, la réaction démarre par l'addition du catalyseur nucléophile pour former un premier intermédiaire zwitterionique. Cet intermédiaire réagit avec l'énone dans une réaction de cycloaddition [3+2] pour donner l'intermédiaire **I8** dans le cas de la phosphine et **I9** dans le cas de l'amine, qui sont tous deux des ylures de phosphonium ou d'ammonium.

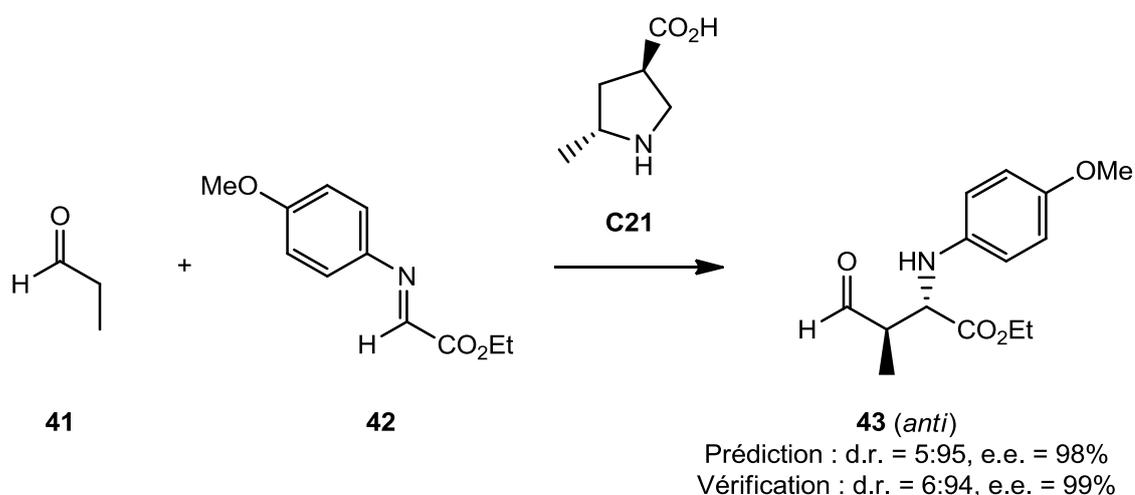
Des calculs ont été réalisés sur ces deux intermédiaires avec une fonctionnelle récemment développée (niveau M06-2X/6-31+G(d)), en incluant l'effet du solvant par le modèle PCM. Ils permettent de montrer que tandis que la formation de **I8** est exergonique ( $\Delta G = -37,2$  kJ/mol), celle de **I9** est à l'opposé endergonique ( $\Delta G = +60,6$  kJ/mol). Cette grande différence d'énergie peut être reliée à la nature des liaisons P-C et N-C. Par des calculs de la fonction de localisation électronique (ELF, electron localization function), il est montré que la liaison P-C est bien plus forte que la liaison N-C dans les ylures étudiés. Dans le cas de l'ylure de phosphonium, la paire libre du carbanion se délocalise fortement sur l'atome de phosphore tandis qu'il n'y a quasiment aucun recouvrement dans l'autre cas, expliquant la différence de stabilité entre les deux composés. De plus, les états de transition menant à **I8** et **I9** montrent également des différences élevées dans la barrière d'activation (44,7 contre 125,1 kJ/mol) défavorisant grandement la formation de l'ylure d'ammonium. Au final, l'ensemble de ces informations montre l'inadaptation des catalyseurs amines non seulement à stabiliser la liaison N-C de l'ylure correspondant, mais également à former l'intermédiaire **I9** du fait d'une forte barrière d'activation. Ceci explique pourquoi ce type de catalyseur induit une autre réaction impliquant une cyclisation [2+4] et menant ainsi à des produits différents.

## 1.B.4/ Conception

À travers les études dont nous avons discuté ici, il paraît clair que la chimie computationnelle est un partenaire privilégié dans la compréhension de

l'organocatalyse. Le développement de méthodes théoriques de plus en plus performantes et accessibles au chimiste organicien en fait un outil important dans la rationalisation de phénomènes expérimentaux. Nous avons vu à travers ces quelques exemples que la modélisation a permis d'apporter de nombreuses explications dans les différents aspects d'une réaction : mécanismes, sélectivités et réactivités peuvent être aujourd'hui étudiés et compris de façon efficace, avec un coût de calcul de plus en plus faible.<sup>58</sup>

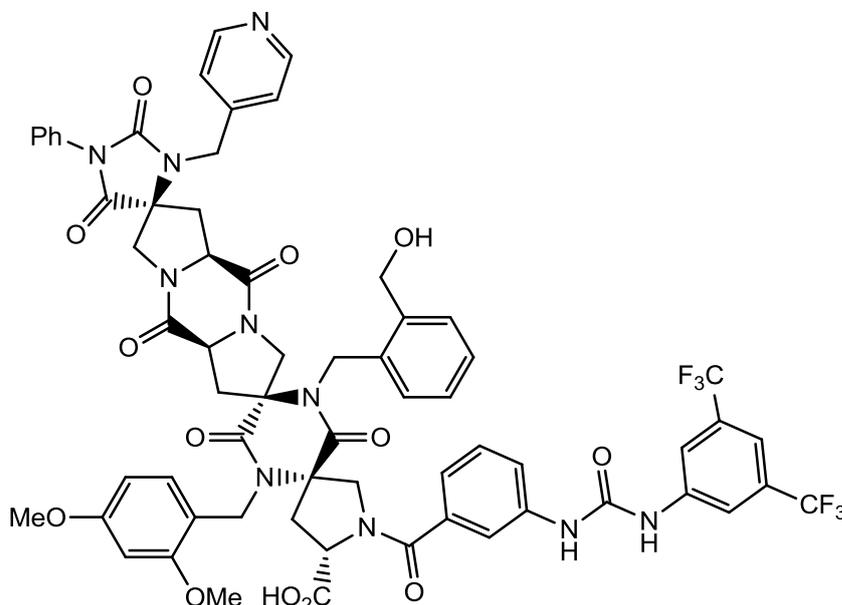
Il paraît inévitable que ces méthodes de modélisation aillent plus loin dans le futur, en s'orientant vers la prédiction de la réactivité et de la sélectivité des systèmes catalytiques et le design de nouveaux catalyseurs plus performants.<sup>59</sup> Des efforts précurseurs ont été réalisés à ce niveau au cours de ces dernières années, avec par exemple des travaux de Houk en collaboration avec le groupe de Barbas dans des réactions de Mannich.<sup>60</sup> Dans ces travaux, il était question de trouver un moyen de synthétiser sélectivement un produit de type *anti*, là où la réaction a habituellement une sélectivité *syn* en utilisant la proline comme catalyseur. Il a été calculé que pour favoriser la formation d'un produit *anti*, il faut que l'état de transition de la réaction passe par une forme énamine *s-cis* (intermédiaire produit par addition du catalyseur sur un substrat aldéhyde). Plusieurs catalyseurs supposés favoriser une forme *s-cis* ont été proposés, et des calculs ont été réalisés afin de prédire quelle molécule allait permettre la meilleure sélectivité pour une orientation *anti*.



**Schéma 22** – Prédiction de la sélectivité d'un catalyseur par calcul

Dans l'exemple montré dans le schéma 22, il avait été prédit (au niveau HF/6-31G(d)) que le catalyseur **C21** donnerait sélectivement le produit anti, avec un ratio diastéréomérique de 5:95 en faveur de ce composé, ainsi qu'un excès énantiomérique de 98%. La vérification expérimentale réalisée suite à ces calculs est en parfait accord avec les résultats obtenus, avec un ratio de 6:94 et un excès de 99%, montrant ainsi le pouvoir prédictif que peut avoir la modélisation.

Dans un exemple de 2012, les équipes de Schafmeister et Houk décrivent le design de catalyseurs de type spirologozyme (Schéma 23) dans la réaction de méthanolyse de trifluoroacétate de vinyle.<sup>61</sup>



**Schéma 23** – Exemple de spirologozyme envisagé pour de la catalyse

La conception de ces organocatalyseurs de très grande taille a été inspirée par les sites actifs d'estérases et protéases naturelles dont certaines fonctions importantes ont été modifiées, suite à des prédictions par calculs au niveau M06-2X/6-31++G(2d,p) // B3LYP/6-31G(d). Ce nouveau catalyseur a par la suite été validé par l'expérience, où il a montré une grande aptitude à accélérer la réaction. Cet exemple de catalyseur très complexe permet d'illustrer le champ de possibilités qu'offre la modélisation. Ceci montre que la modélisation de nouveaux catalyseurs

peut être bien rapide que leur synthèse et leurs tests expérimentaux, et ainsi pourrait permettre un gain de temps considérable dans la conception de catalyseurs.

## Références – Chapitre 1

6. Dalko, P. I.; Moisan, L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.
7. Seayad, J.; List, B., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
8. MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
9. Green Chemistry, <http://www.organic-chemistry.org/topics/green-chemistry.shtm>
10. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496-497.
11. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
12. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
13. Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826-8828.
14. Aggarwal, V. K.; Winn, C. L., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 611-620.
15. Enders, D.; Kallfass, U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743-1745.
16. Dolling, U. H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.
17. Rabinovitz, M.; Cohen, Y.; Halpern, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 960-970.
18. Bella, M.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3670-3671.
19. O'Donnell, M. J., *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517.
20. He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466-9468.
21. Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181-185.
22. Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
23. Corey, E. J.; Grogan, M. J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.
24. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
25. Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.
26. Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559.
27. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.
28. Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H., *Nature* **2003**, *424*, 146-146.
29. McDougal, N. T.; Schaus, S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.
30. Scheffler, U.; Mahrwald, R., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346-14396.
31. Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439-10452.
32. Lewars, E., *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, Springer, 2010.
33. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 1063-1079.
34. Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
35. Rankin, K. N.; Gault, J. W.; Boyd, R. J., *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 5155-5159.
36. Duarte, F. J. S.; Cabrita, E. J.; Frenking, G.; Santos, A. G., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1734-1746.
37. Su, Z.; Hu, C.; Qin, S.; Feng, X., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4071-4080.
38. Chuma, A.; Horn, H. W.; Swope, W. C.; Pratt, R. C.; Zhang, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Wade, C. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L.; Rice, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749-6754.
39. Xu, S.; Held, I.; Kempf, B.; Mayr, H.; Steglich, W.; Zipse, H., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751-4757.
40. a) Spivey, A. C.; Arseniyadis, S., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5436-5441; b) Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569-583; c) Steglich, W.; Höfle, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 981-981.
41. a) Tabanella, S.; Valancogne, I.; F. W. Jackson, R., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4254-4261; b) Priem, G.; Pelotier, B.; Macdonald, S. J. F.; Anson, M. S.; Campbell, I. B., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3844-3848; c) Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9430-9443.
42. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644-649.
43. Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3084-3087.
44. Wilcock, B. C.; Uno, B. E.; Bromann, G. L.; Clark, M. J.; Anderson, T. M.; Burke, M. D., *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 996-1003.
45. De Rycke, N.; Couty, F.; David, O. R. P., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12852-12871.
46. Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S., *Catal. Today* **2007**, *121*, 151-157.
47. Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1877-1894.
48. Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826-832.
49. a) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032-4035; b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673.

50. Lu, T.; Zhu, R.; An, Y.; Wheeler, S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3095-3102.
51. Chen, J.; Captain, B.; Takenaka, N., *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654-1657.
52. Seeman, J. I., *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83-134.
53. Li, H.; Fu, A.; Shi, H., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *303*, 1-8.
54. Lam, Y.-h.; Houk, K. N.; Scheffler, U.; Mahrwald, R., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6286-6295.
55. Zhu, R.; Zhang, D.; Wu, J.; Liu, C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1655-1662.
56. Climent, M. J.; Corma, A.; Domínguez, I.; Iborra, S.; Sabater, M. J.; Sastre, G., *J. Catal.* **2007**, *246*, 136-146.
57. Huang, G.-T.; Lankau, T.; Yu, C.-H., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1700-1711.
58. Nguyen, Q. N. N.; Tantillo, D. J., *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 674-680.
59. Houk, K. N.; Cheong, P. H.-Y., *Nature* **2008**, *455*, 309-313.
60. Mitsumori, S.; Zhang, H.; Ha-Yeon Cheong, P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041.
61. Kheirabadi, M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Parker, M. F. L.; Zhao, Q.; Kiss, G.; Houk, K. N.; Schafmeister, C. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18345-18353.



## **CHAPITRE 2**

# **MÉTHODES DE CALCUL**

## 2.A/ Introduction

Au cours de ces dernières décennies, l'évolution très rapide de l'informatique ainsi que celle des méthodes de chimie quantique, associée à l'amélioration et la parallélisation des algorithmes, a permis de grandes avancées en chimie théorique. Si les travaux de modélisation à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle nécessitaient le plus souvent de simplifier les molécules chimiques étudiées, la puissance de calcul maintenant accessible pour un laboratoire de recherche n'impose plus cette contrainte. Ainsi, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 de ce manuscrit, de nombreux systèmes de grande taille, c'est-à-dire incluant l'ensemble des substituants utilisées expérimentalement, ce qui implique la présence de plusieurs dizaines, voire de plusieurs centaines d'atomes, ont pu être étudiés de façon théorique avec une certaine efficacité, et pas uniquement en organocatalyse (voir par exemple la revue suivante pour des études théoriques en catalyse organométallique<sup>62</sup>). Par exemple, les propriétés, énergies et conformations de nombreuses molécules ou états de transition peuvent ainsi être déterminées de façon satisfaisante, avec des coûts en mémoire et en temps de calcul raisonnables, c'est-à-dire ne dépassant pas quelques jours. Ce développement de la modélisation induit l'existence de très nombreuses méthodes aisément utilisables, toutes présentant cependant des approximations au niveau des équations de la physique pour calculer la chimie. La connaissance de ces approximations et de leur conséquence non seulement sur la pertinence des travaux de modélisation, mais également sur leur précision, est donc un élément clé dont nous devons tenir compte.

Tout au long de cette thèse, nous avons étudié deux types de systèmes en organocatalyse : les phosphines et leur mise en réaction avec des diènes pauvres en électrons (chapitre 3), les acides phosphoriques en abordant à la fois leurs propriétés physico-chimiques (chapitre 4) et leur utilisation dans la réaction de réduction de quinoline (chapitre 5). Pour réaliser ces études, nous avons utilisé la méthode DFT, et très principalement la fonctionnelle M06,<sup>63</sup> présente dans le logiciel Gaussian09.<sup>64</sup> Afin de reproduire au mieux les milieux réactionnels par modélisation, les effets de solvant ont été pris en compte en utilisant le modèle PCM (Polarizable Continuum Model),<sup>65</sup> dans son formalisme IEFPCM (Integral Equation Formalism PCM)

également inclus dans Gaussian09. Ce choix de méthodes, indiqué dès maintenant pour information pour le lecteur, sera justifié dans la suite de ce manuscrit. Ainsi, à travers ce chapitre, nous allons entrer dans les détails des méthodes de calcul utilisées puis discuter différents aspects importants comme le choix de la méthode à utiliser ou les problèmes rencontrés dans ces calculs. Nous nous limiterons donc dans ce chapitre à la description des méthodes que nous avons utilisées, ce qui exclut les autres méthodes de calcul utilisées couramment en chimie quantique telles que les méthodes Hartree-Fock, MP2 ou coupled-cluster.

## **2.B/ Théorie de la fonctionnelle de la densité**

### **2.B.1/ Généralités**

Le concept de la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité débute à la fin des années 1920 avec le modèle de Thomas-Fermi, développé indépendamment par Thomas<sup>66</sup> et Fermi<sup>67</sup>. Ce modèle peut être considéré comme l'ancêtre de la DFT car c'est avec lui qu'est introduite pour la première fois l'idée d'exprimer l'énergie d'un système comme une fonction de la densité électronique à la place de la fonction d'onde dans la résolution de l'équation de Schrödinger. L'avantage d'utiliser la densité électronique est qu'elle ne dépend que de trois coordonnées spatiales, indépendamment du nombre d'électrons du système, tandis que la fonction d'onde électronique dépend de quatre coordonnées (trois spatiales et une supplémentaire pour le spin) pour chaque électron. Quelques améliorations ont été apportées, notamment par Dirac<sup>68</sup> puis par Weizsäcker<sup>69</sup> quelques années plus tard, mais ce modèle s'est avéré incapable de décrire de façon raisonnable la liaison chimique.<sup>70</sup>

C'est bien plus tard, en 1964, que ce modèle connaît une vraie évolution. Hohenberg et Kohn publient un théorème démontrant que l'énergie d'un système électronique est une fonctionnelle (une fonction de fonction) de la densité électronique de l'état fondamental.<sup>71</sup> Cependant, bien que ce théorème confirme l'existence d'une fonctionnelle reliant ces deux quantités, il n'explique pas quelle est la forme d'une telle fonctionnelle. Aujourd'hui encore, la recherche de fonctionnelles

capables de relier ces deux quantités de façon exacte reste un des objectifs en DFT.<sup>72</sup>

En 1965, Kohn et Sham<sup>73</sup> développent un formalisme très important puisqu'il est encore à la base de l'application actuelle de la DFT en chimie computationnelle. Ce formalisme permet de résoudre le théorème d'Hohenberg-Kohn pour un ensemble d'électrons en interaction. L'idée est de remplacer ce système d'électrons, impossible à calculer analytiquement, par un ensemble d'électrons indépendants évoluant dans un potentiel externe. On associe donc au système réel un système virtuel et fictif possédant la même densité électronique pour son état fondamental mais dont les électrons n'interagissent pas. Ainsi dans l'approche de Kohn-Sham, l'énergie cinétique calculée est divisée en deux parties : une première qui peut être calculée de façon exacte et qui considère les électrons comme des particules n'interagissant pas, et une deuxième partie qui est un terme exprimant l'interaction électron-électron.

De ce fait, en suivant le formalisme de Kohn-Sham, il est possible d'écrire l'énergie électronique à l'état fondamental d'un système comprenant  $n$  électrons et  $N$  noyaux :

$$E[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \int \psi_i^*(r_1) \nabla_i^2 \psi_i(r_1) dr_1 - \sum_{X=1}^N \int \frac{Z_X}{r_{Xi}} \rho(r_1) dr_1 + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} dr_1 dr_2 + E^{XC}[\rho]$$

### Équation 2

Dans cette équation,  $\psi_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) représente les orbitales de Kohn-Sham, c'est-à-dire les orbitales moléculaires utilisées pour représenter la densité électronique du système virtuel ; le premier terme est l'énergie cinétique des électrons n'interagissant pas entre eux ; le second terme compte pour les interactions noyau-électron ; et le troisième terme correspond aux répulsions coulombiennes. Notons que dans ce calcul de l'interaction coulombienne, tous les électrons participent à la densité totale et un même électron a une certaine densité

en  $r_1$  et en  $r_2$ , de ce fait cette relation le fait interagir avec lui-même. C'est ce qui est appelé l'erreur de « self-interaction ». Enfin, le quatrième terme, appelé énergie d'échange-corrélation, représente la correction à l'énergie cinétique provenant de l'interaction des électrons entre eux ainsi que la partie de l'énergie potentielle d'interaction électron-électron qui n'est pas incluse dans le terme coulombien. Le terme d'échange-corrélation est la seule inconnue du système, au sens où aucune expression analytique exacte n'existe pour pouvoir le calculer, et de ce fait le plus gros challenge en DFT est de l'estimer de la façon la plus correcte possible.

L'énergie d'échange-corrélation  $E^{XC}$  est généralement divisée en deux termes séparés, un terme d'échange  $E^X$  et un terme de corrélation  $E^C$ .

$$E^{XC}[\rho] = E^X[\rho] + E^C[\rho]$$

### Équation 3

Le terme d'échange est associé aux interactions entre les électrons de même spin tandis que le terme de corrélation représente celles entre électrons de spin opposé. Ces deux termes sont eux-mêmes également des fonctionnelles de la densité électronique. Ainsi, les fonctionnelles correspondantes sont appelées fonctionnelle d'échange et fonctionnelle de corrélation. Historiquement, chacun de ces termes a été classé en trois types distincts : des fonctionnelles locales, dépendant uniquement de la densité électronique  $\rho$  ; des fonctionnelles au gradient corrigé, qui dépendent à la fois de  $\rho$  et de son gradient  $\Delta\rho$  ; les fonctionnelles appartenant à la troisième catégorie, qui dépendent non seulement de la densité et de son gradient, mais aussi d'autres termes. Nous allons dans la suite décrire ces différents types de fonctionnelles. Il est important de comprendre que la source principale d'imprécision en DFT est due à cette fonctionnelle d'échange-corrélation, dont la construction est issue d'approximations.

## 2.B.2/ Approximation de la Densité Locale (LDA)

La première approximation de la densité locale à l'énergie d'échange a été proposée par Dirac en 1930<sup>68</sup> et a été utilisée avec le modèle de Thomas-Fermi. Cette approximation consiste à exprimer l'énergie d'échange-corrélation à n'importe quel point de l'espace comme une fonction de la densité électronique en ce point de l'espace. Cette densité électronique est donnée par l'hypothèse fictive d'un gaz homogène d'électrons de même densité, dont les expressions de l'énergie d'échange-corrélation ont été démontrées exactes. La partie d'échange peut être écrite sous la forme :

$$E_{LDA}^{X,Dirac}[\rho] = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(r)dr$$

**Équation 4**

En LDA, la partie corrélation ne possède pas de forme analytique simple, même dans le cadre de l'approximation du gaz homogène d'électrons. Elle est en fait difficile à obtenir séparément de l'énergie d'échange. Les formes de corrélation les plus communément utilisées ont été déterminées par ajustement de paramètres à partir de résultats de type Monte-Carlo quantique par Vosko, Wilk et Nusair (VWN).<sup>74</sup> Une autre fonctionnelle de corrélation connue est la fonctionnelle de corrélation locale de Perdew (PL).<sup>75</sup>

Les méthodes LDA fournissent des résultats acceptables pour des systèmes proches du gaz homogène d'électrons. Pour les systèmes moléculaires, les fonctionnelles LDA ont montré une efficacité comparable à la méthode Hartree-Fock pour le calcul de certaines propriétés moléculaires (géométries d'équilibre, fréquences) mais sont inadaptées pour le calcul des données énergétiques (état fondamental, énergies de liaison et d'ionisation). De bons résultats ont été obtenus, de façon surprenante, pour des systèmes ayant des gradients de densité relativement larges. L'explication à ce succès viendrait de la compensation d'erreur : la LDA sous-estime généralement le terme d'échange  $E^X$  mais surestime le terme de corrélation  $E^C$ , donnant de bonnes valeurs de terme global  $E^{XC}$ .<sup>72</sup>

### 2.B.3/ Approximation du Gradient Généralisé (GGA)

Les systèmes moléculaires sont généralement très différents d'un gaz homogène d'électrons. Leur densité électronique est en fait inhomogène, c'est-à-dire que la densité varie dans l'espace. Cet effet est pris en compte dans les méthodes GGA, en rendant l'échange et la corrélation non seulement dépendants de la densité  $\rho(r)$  mais aussi du gradient de la densité  $\Delta\rho(r)$ .

Une des fonctionnelles de type GGA les plus connues est la fonctionnelle d'échange proposée par Becke en 1988 (B),<sup>76</sup> qui fait intervenir un terme ajusté de façon empirique pour reproduire au mieux les données expérimentales. D'autres fonctionnelles d'échange qui suivent cette philosophie sont par exemple Perdew-Wang (PW)<sup>77</sup> ou encore modified-Perdew-Wang (mPW).<sup>78</sup> Ces fonctionnelles de type GGA ont permis d'obtenir de façon relativement précise des énergies d'atomisation ou des barrières de réaction.<sup>79</sup> Plusieurs fonctionnelles de corrélation ont été proposées, dont l'extrêmement populaire Lee-Yang-Parr (LYP)<sup>80</sup>, ou encore Perdew-Wang (PW91)<sup>81</sup>. Les fonctionnelles d'échange et celles de corrélation doivent ensuite être associées pour former une fonctionnelle DFT ainsi utilisable. Ainsi, l'association de fonctionnelles de corrélation LYP ou PW91 à celle d'échange de Becke forment les fonctionnelles d'échange-corrélation BLYP et BPW91.

De façon générale, les méthodes GGA sont bien meilleures que les méthodes locales. Cependant la précision n'est pas encore suffisante pour une description correcte de différents aspects de systèmes moléculaires. Par exemple, les interactions de van der Waals sont mal décrites.<sup>82</sup> De plus, les différences obtenues en utilisant différentes GGA sont parfois aussi larges que celles entre des fonctionnelles GGA et LDA.

### 2.B.4/ Meta-GGA

Le changement de la LDA vers la GGA a permis une grande amélioration des fonctionnelles. Plus récemment, une nouvelle classe de fonctionnelles basée sur la méthode GGA est apparue. Appelées meta-GGA (M-GGA), ces fonctionnelles

incluent également dans leur calcul d'autres termes, tels que la dérivée seconde de la densité ou la densité d'énergie cinétique. Leur précision est le plus souvent du même ordre de grandeur que celles fonctionnelles GGA. Une fonctionnelle performante de cette famille est celle de Tao, Perdew, Staroverov et Scuseria (TPSS).<sup>83</sup>

## 2.B.5/ Fonctionnelles Hybrides

L'introduction des méthodes de fonctionnelles de la densité hybrides a été une des grandes avancées dans le développement de fonctionnelles d'échange-corrélation. Le principe est d'inclure un certain pourcentage d'échange Hartree-Fock dans la fonctionnelle d'échange. L'idée avait été d'abord proposée par Becke en 1993, ce qui a donné naissance à la fonctionnelle BLYP.<sup>84</sup> Cependant cette fonctionnelle n'a pas fourni de meilleurs résultats que les fonctionnelles GGA. L'étape suivante a été de s'appuyer sur des données expérimentales (énergies d'atomisation, potentiels d'ionisation et des affinités protoniques) pour optimiser le poids de chaque terme de la fonctionnelle, ce qui a grandement amélioré ce type de fonctionnelle.<sup>85</sup>

C'est ainsi qu'a été construite la fonctionnelle extrêmement connue et utilisée B3LYP (le 3 fait référence aux trois paramètres empiriques issus de l'optimisation), qui inclut la fonctionnelle de corrélation de Lee, Yang et Parr (LYP), la fonctionnelle d'échange de Becke (B88), et 20% d'échange Hartree-Fock :

$$E_{B3LYP}^{XC} = 0.2E_{HF}^X + 0.8E_{LDA}^X + 0.72\Delta E_{B88}^X + 0.81E_{LYP}^C + 0.19E_{VWN}^C$$

**Équation 5**

Les fonctionnelles hybrides ont permis de grandes améliorations par rapport aux méthodes GGA dans le calcul de nombreuses propriétés moléculaires. Elles sont ainsi devenues très utilisées en chimie quantique dans les années 1990 et 2000. C'est en particulier le cas de la fonctionnelle B3LYP, si bien qu'aujourd'hui, le terme DFT est presque synonyme de réaliser un calcul B3LYP. Cette fonctionnelle a également bénéficié du développement parallèle des ordinateurs de bureau et du

logiciel Gaussian, permettant la réalisation de très nombreux calculs qui ont grandement contribué au domaine de la chimie. Cependant, il faut noter que le succès de B3LYP est en partie dû à des compensations d'erreurs inattendues, ce qui rend le développement de nouvelles et meilleures fonctionnelles d'échange-corrélation très difficile.

## **2.B.6/ Fonctionnelles Meta-GGA hybrides et fonctionnelles du Minnesota**

Ces fonctionnelles meta-GGA hybrides (HM-GGA) sont une famille de fonctionnelles très récente, basée sur un concept similaire à celui des méthodes M-GGA. Le développement de ce type de fonctionnelle est encore très actif aujourd'hui. Ces méthodes combinent les différents paramètres vus précédemment : elles dépendent de l'échange Hartree-Fock, la densité électronique et son gradient, et de la densité d'énergie cinétique. Ces méthodes représentent une nouvelle amélioration et sont également très utilisées aujourd'hui. Un exemple de ce type de fonctionnelle hybride est la fonctionnelle TPSSh.<sup>86</sup>

Déterminer une écriture analytique de la fonctionnelle d'échange-corrélation donnant des résultats aussi précis que possibles est encore aujourd'hui un des plus grands challenges en DFT. Une des approches utilisées dans ce processus aura été de se servir de données expérimentales pour aider à déterminer et à tester de nombreuses écritures des fonctionnelles. Ainsi, des fonctionnelles ont pu être paramétrées de cette manière. C'est cette idée qui avait été appliquée avec B3LYP, et Becke l'a reprise dans le développement de sa fonctionnelle B97 qui contient cette fois dix paramètres.<sup>87</sup> Il faut noter que l'optimisation de paramètres sur des données expérimentales garantit à priori la fiabilité de la fonctionnelle pour ces données ou des cas voisins, mais rien ne l'assure pour les cas les plus éloignés. Il n'est de plus pas simple de dire combien de paramètres devraient être utilisés pour une description optimale de la fonctionnelle d'échange-corrélation, et la réponse est encore inconnue aujourd'hui.<sup>88</sup>

Néanmoins, dans cette optique de paramétrisation, le groupe de Truhlar a développé la suite de fonctionnelles du Minnesota M06<sup>63</sup> (M06, M06-2X, M06-L, M06-HF) qui font partie de la famille de fonctionnelles HM-GGA. Ces fonctionnelles ont été paramétrisées sur un grand nombre d'espèces chimiques, et chacune d'entre elles possède une valeur différente d'échange Hartree-Fock : M06 possède 27% d'échange HF, M06-2X 54% (2X pour le double d'échange), M06-HF 100% (on parle alors de fonctionnelle d'échange pur HF) tandis que M06-L est entièrement locale, sans échange HF (elle n'est ainsi pas considérée comme une fonctionnelle hybride et est donc formellement à classer dans les fonctionnelles M-GGA). Notons qu'il existe d'autres suites de fonctionnelles du Minnesota comme M05,<sup>89</sup> M08<sup>90</sup> ou encore M11.<sup>91</sup>

Les fonctionnelles du Minnesota ont la particularité intéressante d'intégrer, contrairement aux fonctionnelles décrites auparavant, une partie des interactions à moyenne distance.<sup>92</sup> Celles-ci, quand regroupées avec les interactions à longue distance, sont appelées forces de dispersion. La dispersion joue un rôle très important dans les systèmes chimiques et biologiques, et de façon plus générale dans tout système pouvant donner lieu à des interactions non-covalentes comme les forces de van der Waals ou le  $\pi$ -stacking. Cette famille de fonctionnelles a montré de très bonnes performances dans de nombreux domaines de la chimie, performances souvent meilleures que la fonctionnelle standard B3LYP. C'est pour ces différentes raisons que la quasi-totalité des calculs de ces travaux de thèse ont été réalisés avec la fonctionnelle M06, décrite comme la plus polyvalente de cette suite de fonctionnelles.<sup>93</sup> Le choix d'une méthode de calcul appropriée, ainsi que leur précision seront discutés plus loin dans ce chapitre.

## **2.C/ Bases d'orbitales de Pople**

L'utilisation d'une méthode de calcul en chimie quantique doit également s'accompagner du choix d'une base de fonctions sur laquelle seront décomposées les orbitales moléculaires du système. L'approche LCAO (Linear Combination of Atomic Orbitals) permet d'exprimer les orbitales moléculaires en fonction des orbitales atomiques des différents atomes du système, cependant l'expression de

ces dernières est loin d'être simple. Le choix de la base de fonctions est très important puisqu'il détermine la précision du calcul : plus la base est étendue, mieux elle décrira la structure électronique du système et meilleurs à priori seront les résultats numériques, cependant les calculs seront également bien plus longs. Il faut donc estimer, pour chaque projet, le meilleur rapport précision/temps de calcul. De plus, la précision attendue n'est pas la même en fonction du calcul effectué. Ainsi, une base peu étendue sera souvent suffisante pour une optimisation de géométrie tandis qu'une base étendue sera nécessaire pour obtenir des énergies précises. Si l'on exclut l'utilisation des ondes planes, adaptés aux calculs sur des systèmes avec des conditions périodiques aux limites, les logiciels de chimie quantique utilisent deux grandes classes de fonction : les bases de Slater et les bases de fonctions gaussiennes dont font partie les bases de Pople, utilisées dans les calculs de ces travaux de thèse et décrites ici.

Les bases de Pople ont pour notation générale  $X - YZG$ . Les orbitales de cœur sont décrites par une combinaison linéaire de  $X$  gaussiennes, tandis que chaque orbitale de valence est décomposée en plusieurs fonctions, elles-mêmes décrites par  $Y$  et  $Z$  gaussiennes. Quand les orbitales de valence sont décrites par exemple par deux jeux de fonctions, la base est dite « double zêta ». On parle de « triple zêta » quand il y a trois jeux de fonctions (la notation est alors  $X - YZWG$ ). Les orbitales de valence étant celles qui vont intervenir dans la réactivité chimique de l'atome, il est important d'en avoir une description plus flexible que celle des orbitales de cœur. La base 6-31G<sup>94</sup> est un exemple de ces bases de Pople.

Les orbitales de valence participant aux liaisons, elles sont plus délocalisées et il est de ce fait commun d'ajouter d'autres types de fonctions dans la base pour apporter de la flexibilité à la structure électronique. Il est d'abord possible d'utiliser les fonctions de polarisation, qui donnent une meilleure description de la déformation du nuage électronique de l'atome dans la molécule.<sup>95</sup> Par exemple, il est possible d'utiliser la base incluant des fonctions de polarisation 6-31G(d) (également appelée 6-31G\*) qui ajoute des fonctions d sur les atomes de la deuxième ligne du tableau périodique. Dans la base 6-31G(d,p) (également appelée 6-31G\*\*), des fonctions p sont en plus ajoutées sur les atomes d'hydrogène. Il est également possible d'ajouter des fonctions diffuses qui améliorent encore la description, en particulier dans le cas

des anions.<sup>96</sup> Ces fonctions gaussiennes diffuses décroissent plus lentement en s'éloignant du noyau et sont particulièrement utiles pour décrire les interactions à longue distance. L'utilisation du symbole + avant la lettre G permet d'indiquer l'ajout de ce type de fonction à la base d'orbitales, comme par exemple dans la base 6-31+G.

## 2.D/ Modèles de solvation

Expérimentalement, les réactions de chimie organique, et dans notre cas en organocatalyse, sont la quasi-totalité du temps réalisées en utilisant un solvant. De ce fait, pour bien décrire ces systèmes par le calcul, il paraît important d'utiliser une méthode permettant d'inclure les effets du solvant. Les interactions d'un soluté avec le solvant peuvent avoir une influence sur sa géométrie, son énergie ou encore sa réactivité. Les états de transition et intermédiaires réactionnels sont des espèces qui vont beaucoup nous intéresser dans nos études en organocatalyse, et leur formation est souvent accompagnée de la création de charges au sein de la molécule, et le solvant pourrait jouer un rôle important dans leur stabilisation.

Il existe deux types d'approches permettant de prendre en compte l'effet du solvant : soit le solvant est décrit de façon explicite, les molécules de solvant étant présentes dans le système calculé, soit il est traité de façon implicite, en le modélisant à l'aide d'un continuum.<sup>65</sup> Le choix du modèle implicite permet de limiter grandement les temps de calcul, c'est pourquoi nous avons utilisé ce type d'approche dans nos travaux, avec le modèle PCM (et plus précisément le formalisme IEFPCM) développé par le groupe de Tomasi.<sup>97</sup> Dans ce modèle, le solvant est représenté comme une distribution de charges sur la surface d'une cavité définie autour du soluté. Il est considéré comme homogène et polarisable, et est caractérisé par sa constante diélectrique  $\epsilon$ . Cette cavité est construite à partir de sphères centrées sur chaque atome. Différents rayons sont disponibles pour ces sphères, et dans notre cas nous avons utilisé les valeurs de rayon par défaut de Gaussian09, obtenues à partir du champ de force UFF et ajustées par un facteur de 1,1.<sup>64</sup>

Les effets de solvant sont généralement ajoutés par le biais de calculs finaux d'énergie (aussi appelés calculs simple point d'énergie), sur des structures optimisées en phase gaz. Comme mentionné précédemment, il est très courant d'utiliser une base plus grande que celle de l'optimisation dans ce type de calcul, afin d'améliorer la précision des énergies finales. C'est ce que nous avons fait dans la majorité de nos travaux. Cependant, il est également possible d'utiliser le modèle PCM directement pour l'optimisation de la géométrie des molécules, ce qui donne à priori des géométries différentes et pourrait donc éventuellement conduire à des conclusions différentes. C'est la méthode finale que nous avons employée dans le chapitre 3 de ce manuscrit. Différents tests basés sur des structures optimisées en phase gaz ou en solution nous ont conduits à conclure que l'optimisation des géométries avec le modèle de solvation implicite donnait les meilleurs résultats dans ce cas, comme nous le verrons en détail dans le chapitre correspondant. De même que pour le choix de la base d'orbitales atomiques et de la fonctionnelle DFT, il n'est pas évident de sélectionner la meilleure méthode de solvation pour un système donné. Plusieurs modèles de continuum sont disponibles, comme par exemple le modèle SMD développé par le groupe de Truhlar.<sup>98</sup> Il est de plus possible de faire varier différents paramètres pour chaque méthode, paramètres qui permettent par exemple de modifier le rayon des sphères utilisées pour construire la cavité. De même, si l'utilisation d'un continuum polarisable, malgré leur précision toute relative, semble nécessaire dans le cas d'un solvant polaire ou de molécules chargées ou zwitterioniques, il paraît normal de s'interroger sur la nécessité d'utiliser un modèle de solvant dans le cas de solvants apolaires ou de solutés neutres.

## **2.E/ Choix de la méthode et précision**

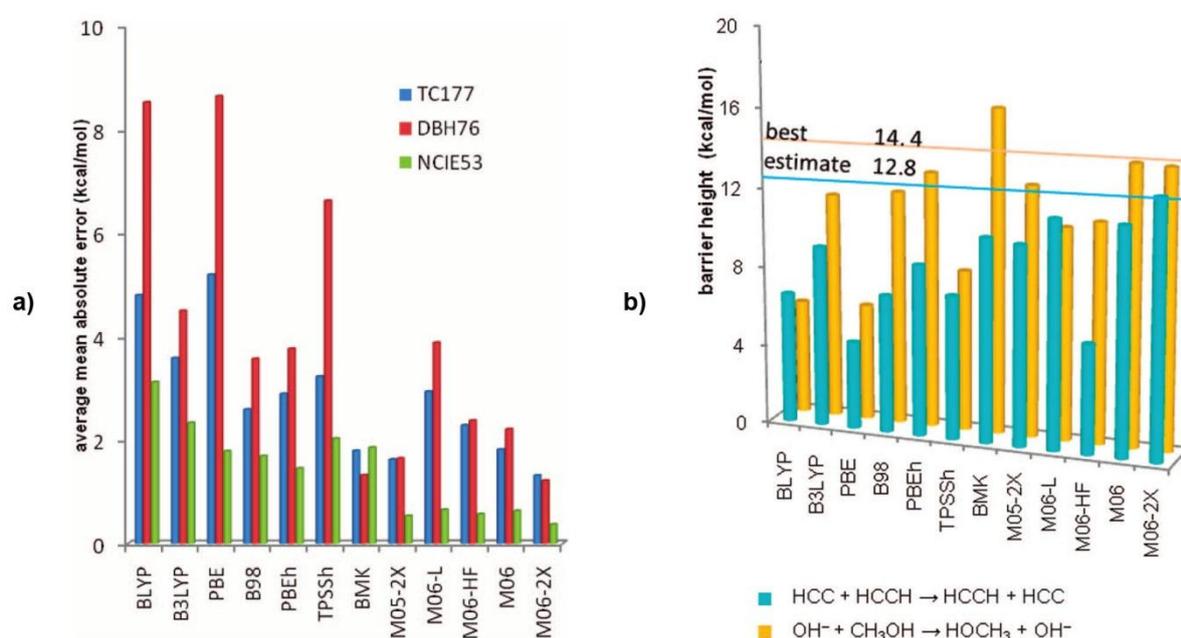
La DFT est devenue une méthode de choix au cours de ces deux dernières décennies, et est aujourd'hui abondamment utilisée pour traiter les systèmes chimiques pouvant dépasser la centaine d'atomes. Cependant le choix de la fonctionnelle (ainsi que le choix de la base d'orbitales atomiques et du modèle de solvant) à utiliser n'est pas simple, de nombreuses fonctionnelles étant disponibles et ayant chacune leurs forces et leurs faiblesses. Le cas d'un expérimentateur souhaitant utiliser la chimie quantique pour expliquer certains de ses résultats est

récurrent, et il est possible de rapidement se perdre parmi le grand nombre de méthodes disponibles.

De par sa grande popularité et les excellents résultats qu'elle a pu fournir, énormément de travaux en organocatalyse ont été réalisés avec la fonctionnelle B3LYP.<sup>99</sup> Cependant, la DFT continue d'être développée et améliorée et de nouvelles fonctionnelles voient régulièrement le jour. B3LYP a également montré certains soucis de performance dans de nombreuses réactions organiques, incluant l'absence de la description des interactions de dispersion ou encore une mauvaise description des interactions non-covalentes et à longue distance, qui peuvent être des facteurs importants dans la détermination de stéréosélectivités. De nombreux bancs d'essais (benchmarks) ont été réalisés pour mettre en évidence ces problèmes, et montrer par la même occasion que les fonctionnelles plus récentes améliorent certains de ces aspects.<sup>100</sup> Dans un article de 2010, Harvey étudie les réactions de Wittig et de Morita-Baylis-Hillman à plusieurs niveaux de théorie.<sup>101</sup> Les résultats ont montré que de nombreuses méthodes, dont B3LYP, fonctionnent de façon qualitative, mais que les énergies obtenues pourraient être faussées dans le cas de réactifs assez larges.

À l'inverse, dans un papier de Simon et Goodman de 2011,<sup>102</sup> la fonctionnelle B3LYP est décrite comme étant à peine moins précise que des méthodes plus récentes. Sur la base de l'étude d'états de transition, les auteurs recommandent d'utiliser cette fonctionnelle pour optimiser les structures à étudier et calculer la correction à l'énergie libre de Gibbs, puis de réaliser des calculs simple point d'énergie avec une fonctionnelle du Minnesota (ici M05-2X) pour affiner l'énergie électronique. Les fonctionnelles hybrides, pourtant moins récentes que les fonctionnelles HM-GGA, auraient encore un rôle à jouer dans l'étude computationnelle de réactions organiques, les résultats engendrés offrant un bon compromis entre précision et coût de calcul. Devant cette panoplie d'études de fonctionnelles dans différents cas de réactions organiques et montrant des résultats variés et parfois très différents d'une étude à l'autre, il est au final difficile de savoir quelle méthode utiliser.

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons privilégié la fonctionnelle HM-GGA M06 développée par le groupe de Truhlar.<sup>63b</sup> Celle-ci a été décrite comme étant la plus polyvalente de cette génération de fonctionnelles du Minnesota : elle est adaptée pour la modélisation de systèmes où les interactions non-covalentes sont importantes, pour les calculs de thermochimie et de cinétique, pour des problèmes de réarrangements de liaisons organiques et métalliques, ainsi que pour les valeurs de barrières d'activation.<sup>93</sup> Différents benchmarks ont été décrits pour évaluer les performances des fonctionnelles du Minnesota.<sup>63a</sup> Deux exemples sont montrés dans le schéma 24.



**Schéma 24** – Exemples de benchmarks de fonctionnelles

Figure extraite de la référence 63a.

Dans le schéma 24 a), le banc d'essai est réalisé sur plusieurs bases de données obtenues à partir de nombreux articles de la littérature. Ici sont évaluées la thermochimie (ensemble de données TC177), la hauteur des barrières d'activation (ensemble de données DBH76) et les interactions non-covalentes (ensemble de données NCIE53). La comparaison est faite entre différentes générations de fonctionnelles : GGA, H-GGA et HM-GGA. Les performances de la fonctionnelle M06 sont ici satisfaisantes puisqu'elle donne un des meilleurs résultats dans l'estimation des interactions non-covalentes (moins de 1 kcal/mol d'erreur) et des résultats très

honorables pour le calcul de la thermochimie et des barrières d'activation (proches de 2 kcal/mol d'erreur). Dans la seconde figure sont représentées les prédictions pour la valeur de la barrière d'activation de deux réactions organiques : un transfert d'hydrogène et une substitution nucléophile d'ordre 2. Les auteurs décrivent les états de transition comme étant des structures plus difficiles à modéliser, à cause des liaisons partiellement étirées. Dans les deux cas la fonctionnelle M06 donne d'excellents résultats, aux côtés de M06-2X qui semble être également un bon candidat pour ce type de calculs.

## 2.F/ Méthode NCI

Dans certains cas, la méthode NCI (Non-Covalent Interactions) a accompagné nos calculs DFT, ce qui nous a permis d'identifier la nature et la force des interactions non-covalentes de nos systèmes dans le chapitre 3 de ce manuscrit.<sup>103</sup> Cette méthode d'analyse est basée sur la densité électronique et ses dérivées et permet d'identifier et de visualiser les interactions non-covalentes, par nature faible, d'un système. La méthode est basée sur le gradient réduit de la densité  $s(\rho)$  :

$$s = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}}$$

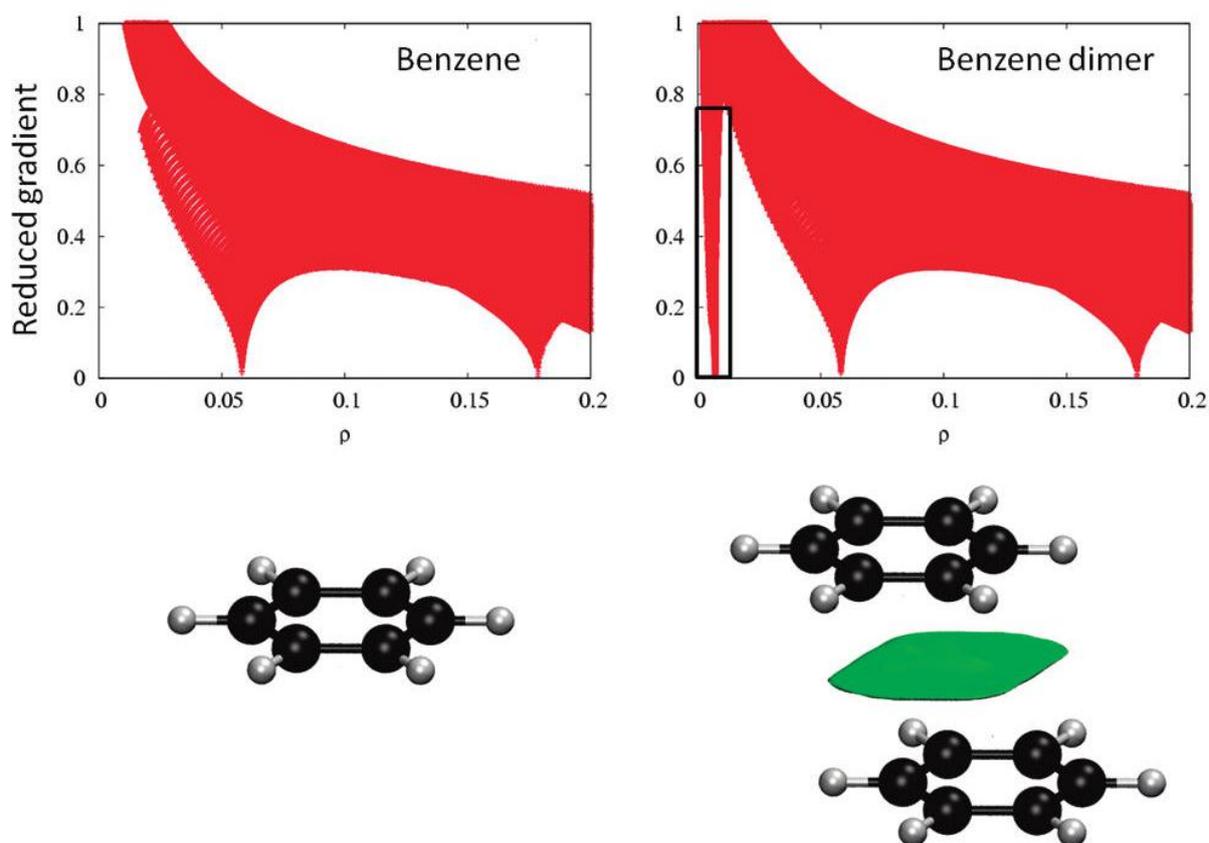
### Équation 6

Dans les zones où l'on trouve des interactions non-covalentes, donc relativement loin des atomes, la densité est faible et  $s(\rho)$  est à priori grand. Cependant, la présence d'une interaction faible dans le système produit localement un changement important dans le gradient réduit de la densité entre les atomes en interaction, ce qui crée des points critiques de densité entre les fragments en interaction, c'est-à-dire des minima locaux pour la fonction  $s(\rho)$ . La valeur de la densité à laquelle un minimum est présent est un indicateur de la force de l'interaction. L'étude du signe du Laplacien de la densité ( $\nabla^2\rho$ ) permet d'identifier le type d'interaction. La somme de trois valeurs propres  $\lambda_i$  du Hessien de la densité électronique forme le Laplacien :

$$\nabla^2\rho = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

### Équation 7

Le terme  $\lambda_2$  peut être soit positif soit négatif, selon le type d'interaction. Les interactions liantes (attractives), comme les liaisons hydrogène, sont représentées quand ce terme est négatif ; il est positif pour les effets stériques (répulsifs) ; et les interactions de van der Waals, faibles, correspondent aux cas où ce terme est très proche de 0. Ainsi l'analyse du signe de  $\lambda_2$  permet d'identifier le type de l'interaction faible, tandis que la densité elle-même permet d'établir la force de l'interaction. L'analyse topologique de ces interactions non-covalentes est faite en utilisant le programme NCIPLOT.<sup>103b</sup> Pour visualiser les interactions, nous avons utilisé le programme VMD, où un code couleur permet de différencier les interactions : les interactions attractives fortes sont représentées en bleu, les répulsives fortes en rouge et les interactions faibles en vert.



**Schéma 25** – Exemple de calcul NCI dans le cas du benzène

Figure extraite de la référence 103b.

Un exemple de ce type de calcul est montré dans le schéma 25. Il s'agit du cas de la molécule de benzène et de son dimère. Cette méthode permet de mettre en évidence la présence d'une interaction de  $\pi$ -stacking (surface verte) entre les deux molécules aromatiques. Dans les courbes de gradient réduit en fonction de la densité, on observe la présence d'une bande supplémentaire à une densité proche de zéro, qui caractérise cette interaction non-covalente faible.

## 2.G/ Énergie libre de Gibbs et surestimation de l'entropie

L'énergie libre de Gibbs d'un système est définie comme :

$$G = H - TS$$

### Équation 8

où H est l'enthalpie, T la température et S l'entropie. L'énergie libre va particulièrement nous intéresser pour calculer les barrières d'activation des états de transition dans le cadre d'études mécanistiques et de sélectivité. L'entropie se décompose en une somme de contributions électroniques, rotationnelles, vibrationnelles et translationnelles. Il est possible d'obtenir une estimation de la contribution en énergie libre de Gibbs au cours du calcul de fréquences du système. Ce terme est à ajouter à l'énergie électronique pour obtenir l'énergie libre du système.

Cependant, le calcul d'énergie libre pose un problème non résolu : il est connu que dans le cas de réactions bi- ou trimoléculaires en solution, la contribution en entropie est surestimée.<sup>104</sup> La formation d'un complexe à partir de deux molécules implique la perte de degrés de liberté rotationnelle et translationnelle.<sup>105</sup> La formation d'un adduit à partir de deux molécules a un coût entropique d'environ 10 kcal/mol à température ambiante en phase gaz.<sup>106</sup> En solution, cet effet serait plus petit de 50% du fait de la présence de molécules de solvant avec lesquelles les différents réactifs sont déjà en interaction, donnant alors une valeur approximative de 5 kcal/mol.<sup>107</sup> Cependant cet effet n'est pas pris en compte pendant les calculs en solution, en utilisant un modèle de continuum diélectrique : lors d'un calcul d'énergie libre relative

entre un adduit et les deux composés qui l'ont formé, on considère que ces deux derniers sont séparés par une distance infinie avant complexation, et de ce fait la contribution entropique est incorrectement calculée. Ceci a pour conséquence de fausser les barrières d'activation en les surestimant fortement.

Bien qu'il n'existe pas de méthode pour effectuer ce calcul d'entropie de façon précise, des corrections empiriques ont été proposées dans la littérature :

- Martin et coll. calculent l'entropie translationnelle en remplaçant la pression standard par une pression reflétant les conditions expérimentales ( $P = 1354$  atm au lieu de 1 atm).<sup>108</sup>
- Sasaki et coll. négligent les mouvements rotationnels et translationnels dans les calculs d'énergie libre et ne prennent en compte que les mouvements de vibration.<sup>109</sup>
- Dans de nombreux articles, l'enthalpie est utilisée à la place de l'énergie libre, permettant de masquer et de s'abstraire de ce problème de calcul d'entropie. Cependant celle-ci n'est de ce fait pas prise en compte dans les résultats, ce qui peut altérer les tendances obtenues dans les calculs.
- Cooper et coll.<sup>110</sup> et Deubel et coll.<sup>107</sup> utilisent uniquement la moitié de la contribution entropique calculée en phase gaz, de signe opposé, ce qui a grandement amélioré les valeurs obtenues. Ceci est expliqué par le fait que de nombreuses molécules perdent une fraction constante de leur entropie lors de leur dissolution dans l'eau, selon des résultats de Wertz.<sup>111</sup>
- Lorsque notre système d'étude le nécessitait, c'est-à-dire lorsque le nombre de molécules augmentait ou diminuait (réaction de deux molécules, complexation au catalyseur, assistance par une molécule d'eau), nous avons estimé l'énergie libre de Gibbs à la fois de façon standard et en utilisant cette dernière méthode. Dans ce cas, les valeurs d'énergie libre obtenues seront alors nommées « corrigées ». Nous verrons dans le chapitre 3 que cette correction nous a permis d'obtenir des valeurs d'énergie libre qui sont en accord avec les données expérimentales.

## 2.H/ États de transition et méthode IRC

Dans le cadre de l'étude de mécanismes et de sélectivités, nous nous sommes particulièrement intéressés aux calculs d'états de transition de réactions. Ceux-ci sont caractérisés par la présence d'une unique fréquence imaginaire. Une visualisation de la déformation moléculaire associée à cette fréquence permet d'estimer le chemin de réaction au niveau du TS. Cependant, cette visualisation n'est pas une garantie absolue, en particulier lorsque de nombreux atomes sont associés dans la déformation moléculaire. La méthode de calcul IRC (Intrinsic Reaction Coordinate, Coordonnée Intrinsèque de Réaction)<sup>112</sup> permet de vérifier la connectivité d'un état de transition. En effet, au départ de ce maximum local, elle permet de retrouver la nature des deux minima locaux connectés à ce maximum. Pour tous les calculs réalisés dans ce manuscrit, il est important de noter que nous avons systématiquement vérifié la présence d'une unique fréquence imaginaire dans les calculs d'optimisation d'états de transition. De plus, à partir de ces états de transition, nous avons, là encore systématiquement réalisé des calculs IRC, ce qui nous a permis de vérifier la connectivité de tous les extrema (minimum et TS) présentés.

## Références – Chapitre 2

62. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757-10816.
63. a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167; b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
64. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
65. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3094.
66. Thomas, L. H., *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* **1927**, *23*, 542-548.
67. Fermi, E., *Z. Physik. A* **1928**, *48*, 73-79.
68. Dirac, P. A. M., *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.* **1930**, *26*, 376-385.
69. Weizsäcker, C. F. v., *Z. Phys. A* **1935**, *96*, 431-458.
70. Teller, E., *Rev. Mod. Phys.* **1962**, *34*, 627-631.
71. Hohenberg, P.; Kohn, W., *Phys. Rev.* **1964**, *136*, 864-871.
72. Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J., *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439-10452.
73. Kohn, W.; Sham, L. J., *Phys. Rev.* **1965**, *140*, 1133-1138.
74. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M., *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211.
75. Perdew, J. P.; Zunger, A., *Phys. Rev. B* **1981**, *23*, 5048-5079.
76. Becke, A. D., *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
77. Perdew, J. P.; Yue, W., *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800-8802.
78. Adamo, C.; Barone, V., *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 664-675.
79. a) Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 2155-2160; b) Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 4524-4529.
80. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
81. a) Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y., *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 16533-16539; b) Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C., *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671-6687.
82. Patton, D. C.; Pederson, M. R., *Phys. Rev. A* **1997**, *56*, R2495-R2498.
83. Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P., *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129-12137.
84. Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
85. Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
86. Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E., *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
87. Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554-8560.
88. Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W., *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 289-320.
89. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*.
90. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1849-1868.
91. Peverati, R.; Truhlar, D. G., *The Journal of Physical Chemistry Letters* **2011**, *2*, 2810-2817.
92. a) Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D., *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1996-2000; b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *3*, 289-300.
93. Peverati, R.; Truhlar, D. G., *Phil. Trans. R. Soc. A* **2014**, *372*.
94. a) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261; b) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724-728.
95. Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A., *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654-3665.
96. Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. V. R., *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294-301.
97. a) Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J., *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253-260; b) Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151-5158; c) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041.

98. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
99. Cheong, P. H.-Y.; Legault, C. Y.; Um, J. M.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042-5137.
100. a) Wheeler, S. E.; Moran, A.; Pieniazek, S. N.; Houk, K. N., *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 10376-10384; b) Pieniazek, S. N.; Clemente, F. R.; Houk, K. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7746-7749; c) Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Schleyer, P. v. R., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851-1854; d) Jones, G. O.; Guner, V. A.; Houk, K. N., *J. Phys. Chem. A* **2005**, *110*, 1216-1224.
101. Harvey, J. N., *Faraday Discuss.* **2010**, *145*, 487-505.
102. Simon, L.; Goodman, J. M., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 689-700.
103. a) Contreras-García, J.; Yang, W.; Johnson, E. R., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12983-12990; b) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W., *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632; c) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506.
104. a) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y.; Li, Y.; Yu, Z.-X., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4361-4373; b) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471; c) Yu, Z.-X.; Houk, K. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13825-13830.
105. a) Strajbl, M.; Sham, Y. Y.; Villà, J.; Chu, Z. T.; Warshel, A., *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 4578-4584; b) Hermans, J.; Wang, L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2707-2714; c) Amzel, L. M., *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **1997**, *28*, 144-149; d) Page, M. I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 449-459.
106. a) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525; b) Kubas, G. J., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4152-4205.
107. Lau, J. K.-C.; Deubel, D. V., *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *2*, 103-106.
108. Martin, R. L.; Hay, P. J.; Pratt, L. R., *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 3565-3573.
109. Sakaki, S.; Takayama, T.; Sumimoto, M.; Sugimoto, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3332-3348.
110. Cooper, J.; Ziegler, T., *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6614-6622.
111. Wertz, D. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5316-5322.
112. Fukui, K., *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.

## **CHAPITRE 3**

# **ÉTUDE DE LA RÉACTION D'UN DIÈNE PAUVRE EN ÉLECTRONS AVEC UNE IMINE CATALYSÉE PAR UNE PHOSPHINE**

### 3.A/ Introduction et rappels bibliographiques

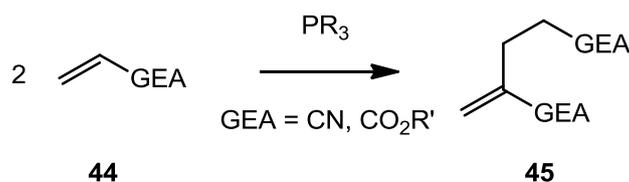
Dans ce chapitre, nous présentons la première partie de nos travaux de thèse. Notre champ d'étude porte sur l'étude d'une réaction, catalysée par une phosphine, entre des diènes substitués par des groupes électroattracteurs et une imine. Cette réaction a montré une régiosélectivité, différente suivant le substrat utilisé, que les hypothèses de mécanisme de la littérature ne permettent pas d'expliquer. Notre objectif était de rationaliser ces résultats expérimentaux par calculs de chimie quantique, et ainsi d'estimer sur cet exemple la capacité des méthodes de modélisation actuelles à apporter une réponse fiable à une interrogation fréquente en catalyse : l'origine de la régiosélectivité.

Les composés phosphorés ont été très utilisés en synthèse organique. Parmi les réactions les plus connues, nous pouvons citer la réaction de Wittig<sup>113</sup> qui utilise des ylures de phosphonium comme intermédiaires réactionnels, ou encore les réactions de Staudinger<sup>114</sup> et Mitsunobu<sup>115</sup> qui utilisent des phosphines. Celles-ci ont également été utilisées comme ligands en chimie organométallique.<sup>116</sup>

Les phosphines sont connues en tant que catalyseurs nucléophiles<sup>117</sup> par leur paire d'électrons libres disponible pour réagir avec des composés électrophiles. Elles sont classées dans la catégorie des bases de Lewis en organocatalyse, aux côtés des amines qui ont un mode de fonctionnement similaire. Cependant, les phosphines sont plus nucléophiles<sup>118</sup> et moins basiques<sup>119</sup> que ces dernières. Dans la première partie de ce chapitre, nous présentons un bref rappel bibliographique de l'utilisation des phosphines en organocatalyse à partir de quelques exemples de réactions ayant un lien fort avec notre sujet d'étude. Nous décrivons ensuite plus précisément le système que nous avons étudié dans ce chapitre, avant de présenter les résultats obtenus au cours de nos travaux.

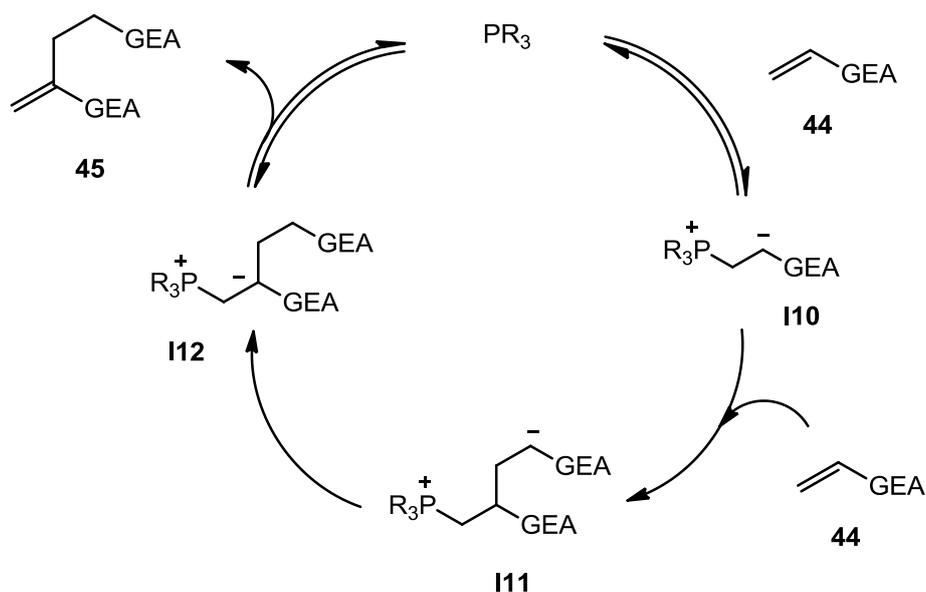
### 3.A.1/ Réaction de Rauhut-Currier

Une des premières utilisations de phosphines en organocatalyse est la réaction de Rauhut-Currier décrite en 1963.<sup>120</sup> Cette réaction permet la dimérisation d'alcènes activés par un groupement électro-attracteur (GEA), et donc pauvres en électrons, par des phosphines (schéma 26).



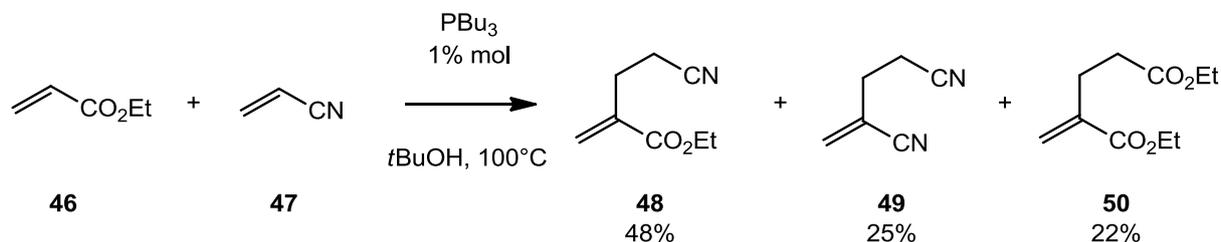
**Schéma 26** – Réaction de Rauhut-Currier

Le mécanisme postulé est le suivant : la phosphine réalise une addition de Michael de façon réversible sur la position terminale de l'alcène **44**, activée par un GEA, formant l'intermédiaire zwitterionique **I10**. Dans cet intermédiaire la charge négative produite est alors délocalisée sur le GEA. Ce zwitterion est réactif et s'additionne sur un second équivalent de **44**, formant un deuxième zwitterion **I11** qui, par transfert de proton, place sa charge négative en  $\beta$  du groupement phosphonium. À partir de cet intermédiaire **I12** le groupement phosphonium est éliminé, régénérant la phosphine et produisant le dimère **45** (schéma 27).



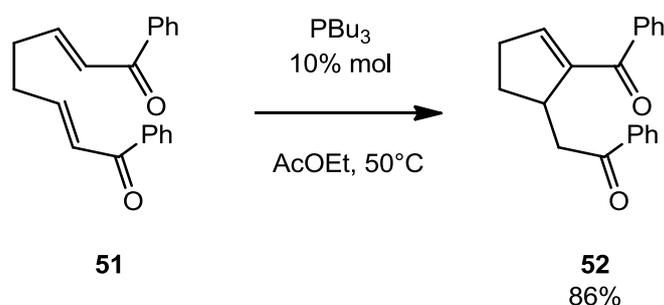
**Schéma 27** – Mécanisme postulé de la réaction de Rauhut-Currier

Cette réaction présentait cependant une limitation lors de l'utilisation de deux alcènes différents (au lieu de deux équivalents d'un même substrat) : il y a formation importante d'un mélange de produits, sans réelle sélectivité (schéma 28).<sup>121</sup>



**Schéma 28** – Réaction de Rauhut-Currier en couplage croisé

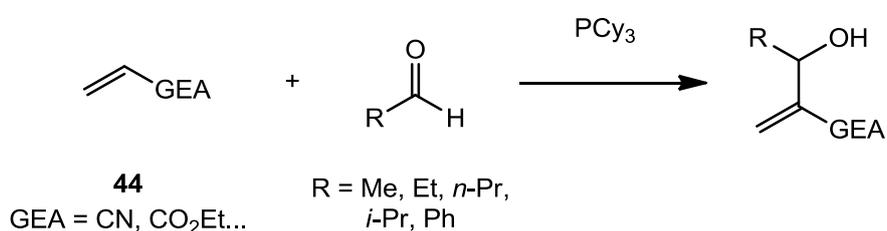
Dans ce dernier exemple, seul un produit de couplage croisé est produit (48% de rendement), tandis que les produits de dimérisation de chaque réactif sont formés avec 22 et 25% de rendement. La réaction a été maîtrisée dans des versions intramoléculaires, plus récemment : les équipes de Roush<sup>122</sup> et Krische<sup>123</sup> développent en 2002 ce type de réaction, en faisant réagir des diènes activés et reliés par des chaînes à 2 ou 3 atomes de carbone. Par exemple dans le schéma 29, le diène **51** a permis d'obtenir le cyclopentène **52** avec un bon rendement de 86%.



**Schéma 29** – Réaction de Rauhut-Currier intramoléculaire

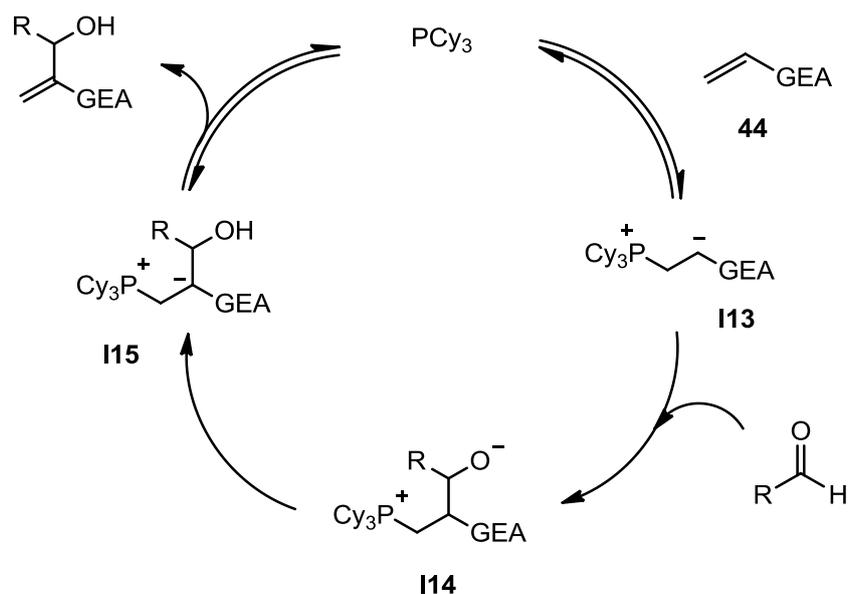
### 3.A.2/ Réaction de Morita-Baylis-Hillman

Comme nous venons de le voir, les accepteurs de Michael tels que **44**, **46** et **47** deviennent des zwitterions par action d'une phosphine. Ces intermédiaires peuvent être piégés par d'autres électrophiles, comme des aldéhydes. C'est dans cet esprit qu'a été développée la réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH), peu de temps après la découverte de la réaction de Rauhut-Currier. Cette variante a été d'abord développée par Morita en faisant réagir l'alcène pauvre en électrons **44** et différents aldéhydes, pour former des alcools allyliques (schéma 30).<sup>124</sup>



**Schéma 30** – Réaction de Morita

Cette réaction sera connue par la suite sous son nom complet, après avoir été reprise par Baylis et Hillman en utilisant des amines tertiaires comme le 1,4diazabicyclo-[2,2,2]-octane (DABCO) comme catalyseur.<sup>125</sup> Initialement la réaction a été décrite en utilisant la tricyclohexylphosphine comme catalyseur et divers alcènes appauvris en électrons, comme des esters acryliques, l'acrylonitrile ou encore des cétones vinyliques. Le mécanisme postulé est semblable à celui de la réaction de Rauhut-Currier (schéma 31).

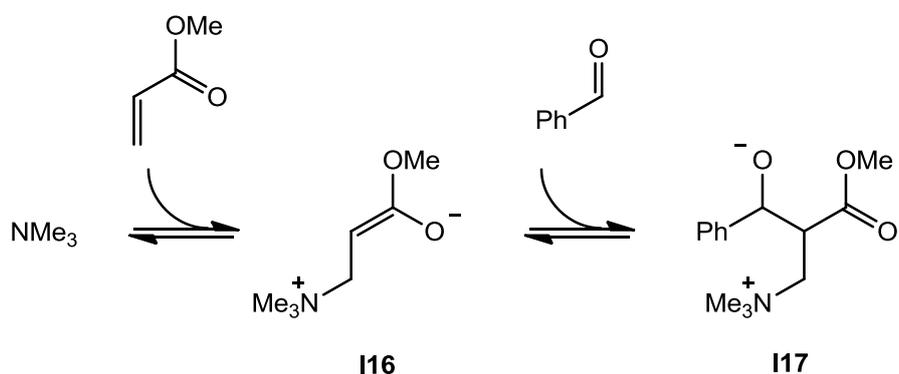


**Schéma 31** – Mécanisme postulé de la réaction de Morita-Baylis-Hillman

La phosphine s'additionne sur le substrat, formant l'intermédiaire zwitterionique **I13** équivalent à **I10**. Celui-ci s'additionne sur l'aldéhyde, formant l'alcoolate **I14**, qui va transférer l'atome d'hydrogène au pied de son groupe électro-attracteur vers l'atome d'oxygène, formant **I15**. La phosphine peut être alors éliminée et régénérée, donnant l'alcool allylique souhaité. Cette réaction autorise un plus grand contrôle dans la formation du produit, il n'y a pas de dimérisation (ce qui correspondrait au chemin réactionnel de la réaction de Rauhut-Currier), ce qui peut être expliqué par l'électrophilie plus grande de l'aldéhyde utilisé par rapport à **44**. Des liaisons carbone-carbone peuvent ainsi être construites de façon sélective, et les produits obtenus possèdent un grand potentiel synthétique.<sup>126</sup>

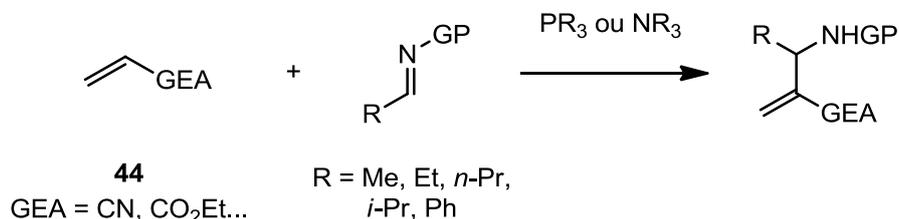
Le mécanisme de la réaction de Morita-Baylis-Hillman a été étudié de façon théorique par l'équipe d'Aggarwal en 2007 (en utilisant une amine tertiaire comme catalyseur).<sup>127</sup> Ces calculs, réalisés au niveau B3LYP/6-311+G(d,p)(THF) // B3LYP/6-31+G(d)(THF), ont permis de mettre en évidence que la formation des intermédiaires **I16** (similaire à **I13**) et **I17** (similaire à **I14**) du schéma 32, issus des deux premières étapes du mécanisme réactionnel, est à chaque fois un procédé endothermique. Les auteurs se sont intéressés à la suite du mécanisme et en particulier au transfert de proton permettant de passer d'**I14** à **I15** (schéma 31). Deux

mécanismes possibles ont été trouvés : le premier utilise une molécule de solvant (méthanol) comme relai pour réaliser cette réaction. Le second mécanisme fait mention de l'intervention d'une seconde molécule d'aldéhyde qui s'ajoute à l'intermédiaire **I17** pour permettre le transfert de proton. La pertinence de ces mécanismes a ensuite été vérifiée expérimentalement par des études de cinétique. Globalement ces travaux n'ont pas remis en question le mécanisme postulé à l'origine, mais ont permis d'identifier deux mécanismes possibles pour le processus de transfert de proton.



**Schéma 32** – Intermédiaires issus des deux premières étapes de la réaction

Une variante de cette réaction, nommé réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH), a été par la suite développée en utilisant des imines à la place des aldéhydes, remplaçant l'atome d'oxygène par un atome d'azote et diversifiant ainsi la gamme de produits synthétisables par cette méthode (schéma 33).<sup>128</sup>

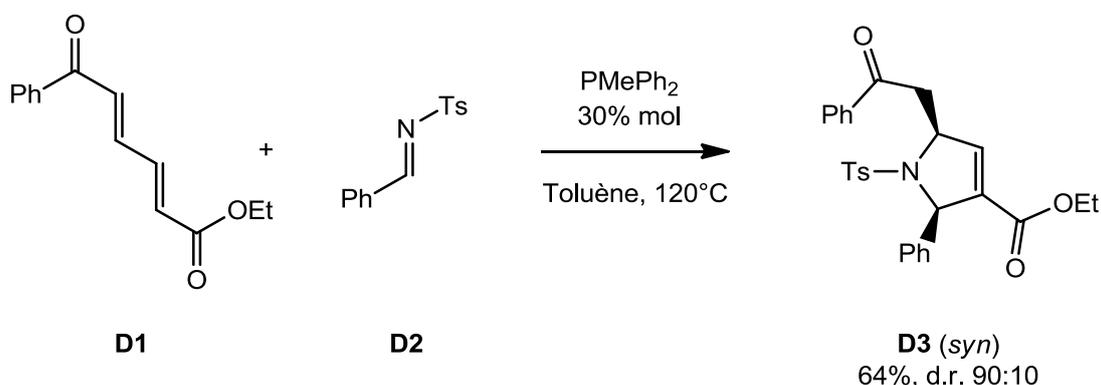


**Schéma 33** – Réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman (GP = groupement protecteur)

## 3.B/ Système étudié

### 3.B.1/ Diène acyclique

Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons collaboré avec l'équipe d'Angela Marinetti de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif-sur-Yvette). En 2009, cette équipe a développé une nouvelle méthodologie de synthèse de pyrrolines substituées **D3** en utilisant une phosphine comme catalyseur dans une réaction entre un diène conjugué pauvre en électrons **D1** et une sulfonylimine électrophile **D2** (schéma 34).<sup>129</sup> Le diène **D1** est dissymétrique car il possède une partie cétone et une partie ester aux extrémités de son squelette.

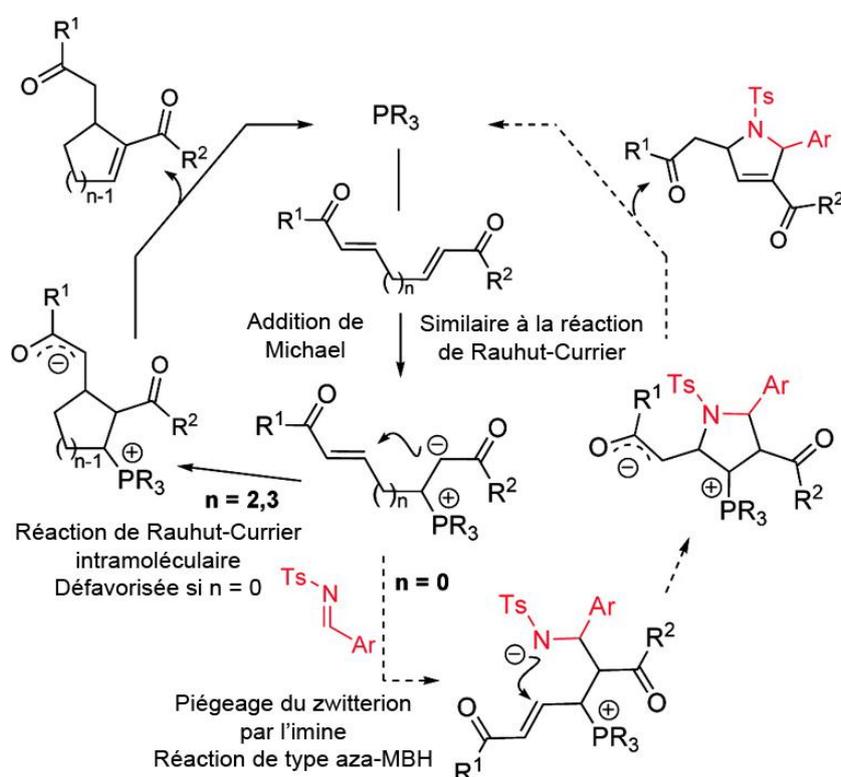


**Schéma 34** – Synthèse de pyrroline catalysée par une phosphine

La réaction a été étendue à toute une gamme de diènes différents, dont la substitution changeait au niveau de la partie cétone de **D1** : des aromatiques différents du groupement phényle ont été mis en réaction, ainsi que des groupements aliphatiques (*t*-Bu, cyclohexyle...). La gamme de rendements varie de 22 à 92% selon la substitution. La réaction se fait avec une très bonne diastéréosélectivité : il y a au minimum un ratio diastéréomérique de 80:20 en faveur de l'isomère *syn* du produit **D3**, allant jusqu'à un ratio supérieur à 99:1 pour certains substituants.

L'idée ayant conduit à ces travaux était d'exploiter la réactivité des diènes appauvris en électrons, en présence d'un catalyseur de type phosphine, dans les

réactions de Rauhut-Currier intramoléculaires, et de la combiner avec la réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman (schéma 35). En utilisant un diène conjugué (c'est-à-dire sans chaîne carbonée pour relier les deux fonctions alcène, en opposition avec l'exemple montré dans le schéma 29), il était prévu de défavoriser la réaction intramoléculaire de type Rauhut-Currier, afin de favoriser le piégeage du zwitterion produit par addition de la phosphine par l'imine **D2**. La méthodologie de synthèse envisagée s'est révélée performante, ce qui a permis d'obtenir le produit **D3**. Sur cette base, le mécanisme présenté dans le schéma 36 a été postulé.

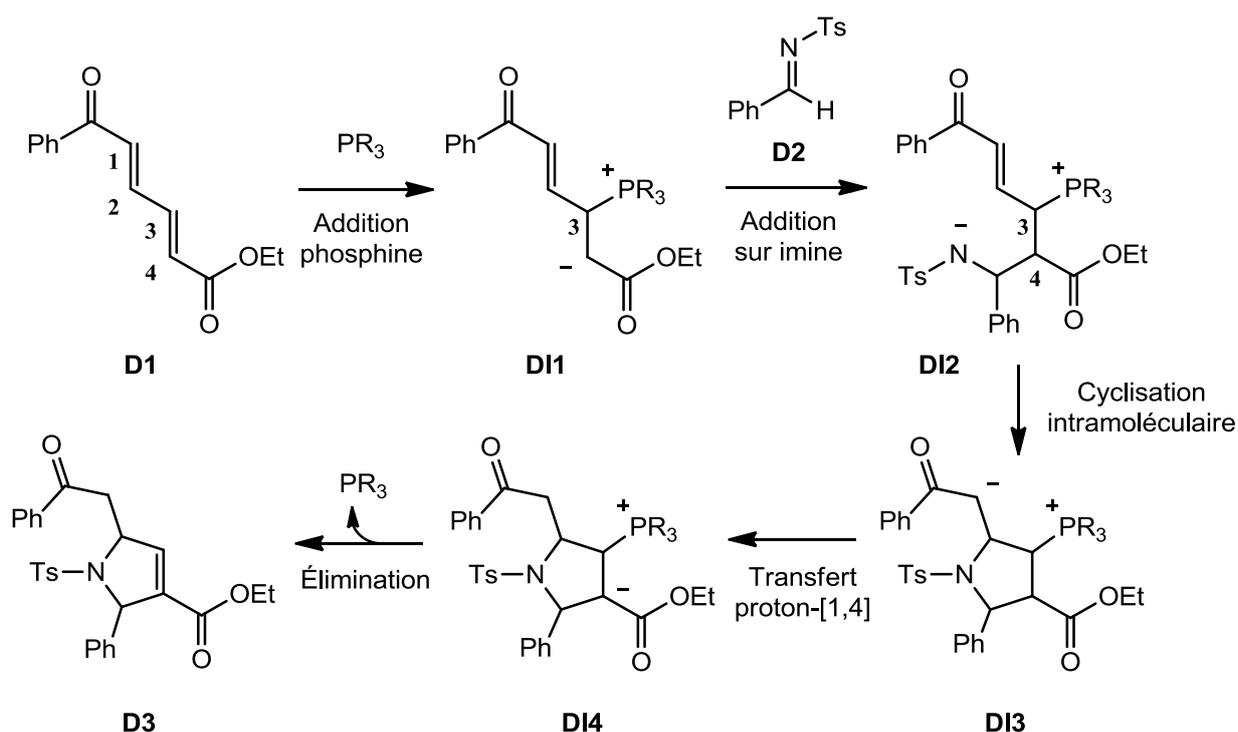


**Schéma 35** – Stratégie envisagée

Figure extraite de la référence 129

Dans tout ce qui suit, nous avons choisi de numéroter dans tous les cas de 1 à 4, à partir de la fonction cétone, les quatre atomes de carbone du squelette du diène, ce qui facilitera par la suite la compréhension de nos discussions. Ainsi, dans le schéma 35, l'atome de carbone numéroté 1 est celui situé au pied de la partie cétone de **D1**. L'addition de la phosphine sur le diène **D1** en 1,4 de la fonction ester, c'est-à-dire sur l'atome de carbone numéroté 3, a été envisagée sur la base du

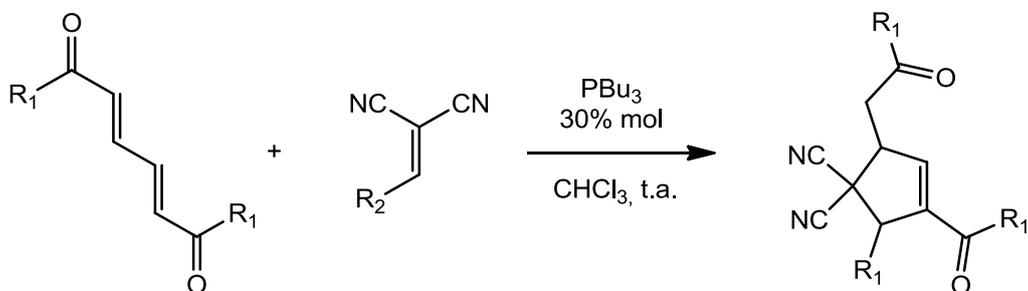
mécanisme de la réaction de Rauhut-Currier, et produit le zwitterion **D11**. Notons que bien que ce ne soit pas représenté dans le schéma 36, la charge négative est délocalisée sur la fonction ester. À cette étape, **D11** peut réagir de façon intramoléculaire (réaction de type Rauhut-Currier), où s'additionner sur l'imine **D2** (réaction de type aza-MBH). La réaction intramoléculaire étant défavorisée car le cycle formé serait alors trop tendu (diène conjugué,  $n = 0$ ), c'est la réaction de type aza-MBH qui se fait, permettant de former l'adduit **D12**. Cet adduit est issu d'une réaction avec l'imine sur l'atome de carbone numéroté 4. L'atome d'azote chargé négativement peut alors réaliser une addition de Michael sur la partie cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée encore intacte, pour former le cycle à 5 chaînons présent dans **D13**. Un transfert de proton place la charge négative au pied de la fonction ester dans **D14**, ce qui permet l'élimination du catalyseur et produit la pyrroline **D3**.



**Schéma 36** – Mécanisme postulé dans la littérature<sup>129</sup>

Ce type de réaction a également été étudié plus tard par l'équipe de Chen : la synthèse de squelettes bicycliques a pu être développée en utilisant ce même type de diène conjugué en réaction avec un  $\alpha$ -cétoester- $\beta,\gamma$ -insaturé, également par catalyse avec une phosphine.<sup>130</sup> Cette même équipe étend cette réaction un an plus

tard en mettant à nouveau en réaction ce diène conjugué avec un dicyanoalcène, permettant la synthèse de cyclopentènes (réaction représentée dans le schéma 37).<sup>131</sup>

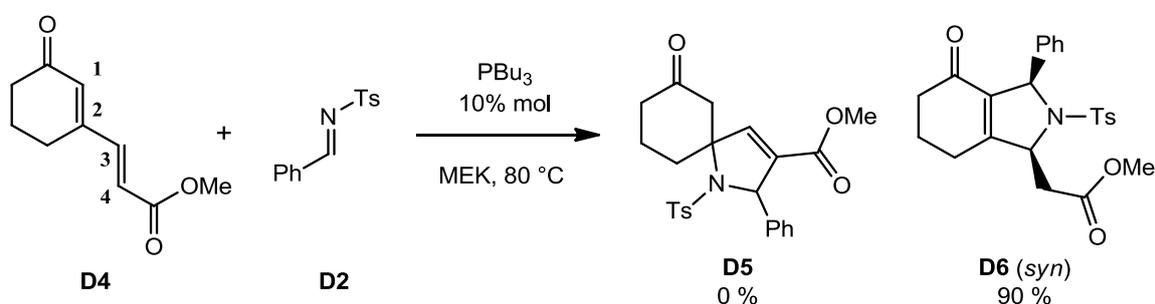


**Schéma 37** – Réaction similaire avec un dicyanoalcène

Il s'agit de réactions de Rauhut-Currier intermoléculaires, ne faisant plus intervenir d'imine comme électrophile. Ces deux réactions sont très similaires à la méthodologie initialement développée par l'équipe de Marinetti, et les mécanismes postulés sont également similaires.

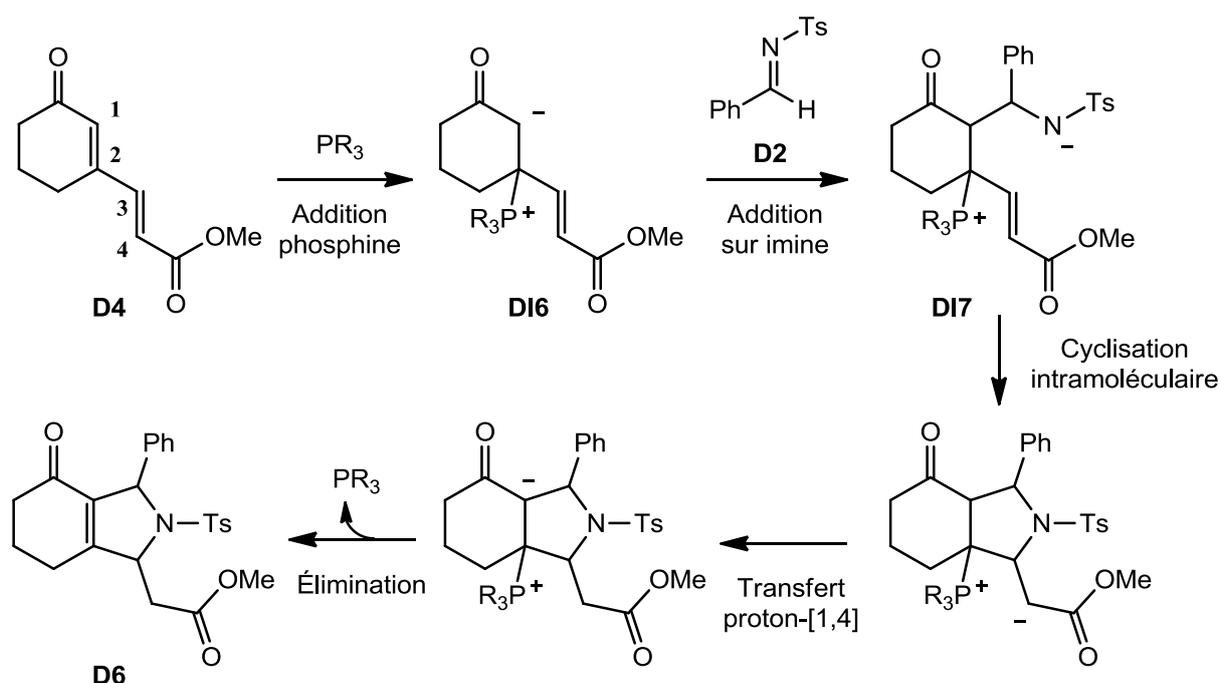
### 3.B.2/ Diène cyclique

En 2011, l'équipe de Marinetti a étendu sa méthodologie initiale en utilisant le diène **D4** possédant une partie cyclique au niveau de sa fonction cétone (schéma 38).<sup>132</sup>



**Schéma 38** – Extension de la réaction à un diène conjugué cyclique

La réaction est également réalisée en utilisant l'imine **D2** comme électrophile, ainsi qu'en modifiant le solvant : le toluène est remplacée par la méthyl éthyl cétone (MEK, methyl ethyl ketone), un solvant bien plus polaire, et qui conduit à de bien meilleurs rendements pour cette réaction. De façon surprenante, le produit spirocyclique **D5** attendu, car obtenu en suivant le mécanisme proposé précédemment (schéma 36) n'a pas du tout été observé. À l'inverse, c'est la pyrroline bicyclique **D6** qui a été produite, avec d'excellents rendements ainsi que, là encore, une bonne diastéréosélectivité puisque seul le composé *syn* est obtenu. L'absence du produit **D5** et la formation de **D6** montre que la réaction ne présente pas la même régiosélectivité. Dans ce cas, la liaison C-C créée entre le diène cyclique et l'imine se fait au niveau du carbone 1 du squelette. À partir de ces résultats, le mécanisme du schéma 39 a été proposé.

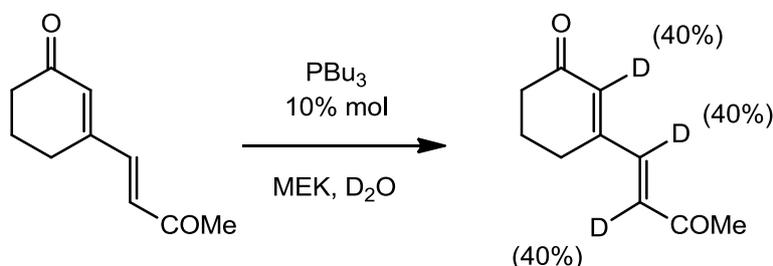


**Schéma 39** – Mécanisme postulé pour le diène cyclique<sup>132</sup>

La première étape réactionnelle impliquerait l'addition de la phosphine sur la position 2 du diène pour former un centre quaternaire. Cette position est devenue trisubstituée avec l'ajout d'une partie cyclique sur le diène, ce qui à priori devrait diminuer la réactivité de ce site, défavorisant l'addition. À partir de **DI6**, le reste du mécanisme est identique à celui du diène acyclique : le zwitterion s'additionne sur

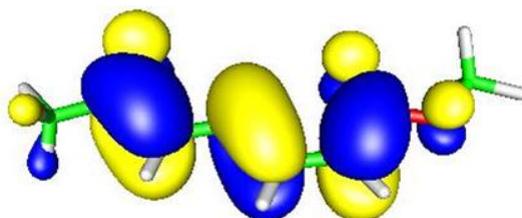
l'imine, l'azoture cyclise sur l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé, puis il y a un transfert de proton qui permet d'éliminer le groupement phosphonium et qui produit le bicycle **D6**.

Des expériences de deutération ont été réalisées afin d'apporter plus d'informations sur le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction (schéma 40).



**Schéma 40** – Deutération d'un diène cyclique

En l'absence d'imine dans le milieu réactionnel, la présence de deutérium sur tous les atomes de carbones portant auparavant un proton a été observée. Cette expérience met en évidence deux aspects. D'une part, l'addition de la phosphine est réversible : le zwitterion produit peut se deutérer sur l'atome de carbone portant la charge négative, puis éliminer la phosphine en perdant un proton. D'autre part, la présence de deutérium à différentes positions suggère que la phosphine peut s'additionner sur toutes les positions réactives. De plus, des calculs d'orbitales moléculaires ont également été réalisés sur le diène **D1**, au niveau Hartree-Fock, et ont permis d'obtenir une représentation qualitative de la LUMO (orbitale moléculaire la plus basse vacante) (schéma 41). Ce résultat indique que les quatre atomes de carbone formant le squelette du diène semblent équivalents au point de vue de l'électrophilie, ce qui est en accord avec les expériences de deutération.

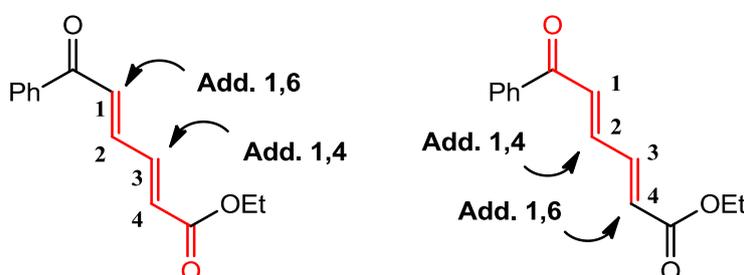


**Schéma 41** – Représentation de la LUMO du diène **D1**

Figure extraite de la référence 132.

### 3.B.3/ Analyse et questions

Il est important, avant d'aborder notre travail de modélisation proprement dit, de mettre en évidence que les substrats **D1** et **D4** sont des doubles accepteurs de Michael : le fait qu'ils soient un diène conjugué permet l'addition du catalyseur nucléophile à la fois en 1,4 et en 1,6 d'un des groupements carbonyle, sachant que deux groupements de ce type sont présents. Ainsi, les quatre positions du squelette carboné du diène sont potentiellement activables par la phosphine, sans qu'il soit possible à priori, à ce stade des travaux, de privilégier l'une des positions par rapport à l'autre (schéma 42).

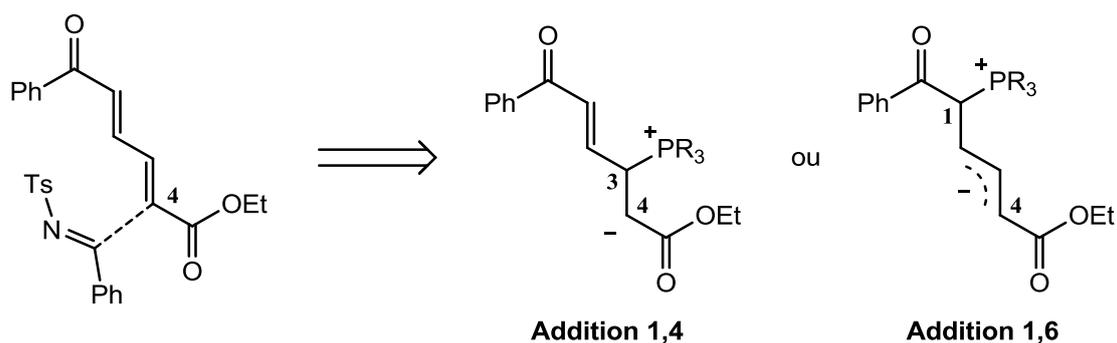


**Schéma 42** – Quatre positions activables

Il s'agit ici de la première question que nous allons nous poser dans cette étude : les résultats expérimentaux montrent qu'un seul produit est formé dans la réaction (du moins, de façon très majoritaire car un seul produit a pu être isolé) alors que l'activation peut se faire sur quatre sites différents, qui donnent chacun un intermédiaire zwitterionique différent. Pourquoi y a-t-il une telle régiosélectivité au cours de la réaction ? Quels sont les effets qui régissent le choix d'un seul chemin réactionnel quand plusieurs d'entre eux, très similaires, sont à priori possibles ?

De plus, la formation unique du produit **D3** à partir de **D1** (une discussion similaire pourrait être faite à partir de **D4**) montre que la liaison C-C se forme au niveau du carbone 4 du diène (schéma 43). Cette information indique que la charge négative produite par addition de la phosphine sur le diène doit se trouver, à un moment donné le long du chemin de réaction, placée sur ce carbone. Cependant, deux zwitterions permettent d'accéder directement à un carbanion en position 4 :

celui produit par addition 1,4 quand la phosphine s'additionne sur le carbone 3, et celui produit par addition 1,6 quand la phosphine s'additionne sur le carbone 1. Notons qu'il est également possible d'imaginer que la phosphine s'additionne sur une autre position, et que la charge négative soit malgré tout placée en position 4 après un réarrangement. Cependant, ce chemin paraissait moins plausible chimiquement parlant et afin de ne pas multiplier les chemins réactionnels possibles, nous n'avons pas considéré ce type de chemin alternatif.



**Schéma 43** – Formation de la liaison C-C, quel intermédiaire ?

Dans le mécanisme postulé, c'est le zwitterion produit par l'addition 1,4 qui est montré, ce qui paraît être une hypothèse raisonnable. Cependant l'addition 1,6 de la phosphine semble également possible. Elle mène à un intermédiaire zwitterionique différent, mais qui possède lui aussi une charge négative en position 4. Au départ de ce zwitterion, les étapes suivantes du mécanisme réactionnel postulé ne sont cependant pas transposables car il n'est alors pas possible de réaliser la cyclisation intramoléculaire directement. Ainsi, le mécanisme postulé est-il correct ? Quels sont les intermédiaires favorisés dans le mécanisme, et pourquoi ? La compréhension de ces différents aspects (régiosélectivité, mécanisme) de cette réaction ont été l'objet de nos travaux décrits dans la première partie de ce chapitre.

Nous allons également nous intéresser au cas du diène cyclique **D4** pour lequel nous avons indiqué que les mêmes interrogations que celles mentionnées pour le diène acyclique **D1** sont possibles. Ainsi, il est intéressant de comprendre pourquoi ce diène cyclique induit une régiosélectivité opposée à celle du diène acyclique : dans le premier cas présenté c'est le carbanion produit en position 4 qui

s'additionne sur l'imine, tandis que dans ce dernier cas il doit être situé sur la position 1.

## 3.C/ Résultats et discussion

### 3.C.1/ Niveau de calcul

Avant de nous intéresser aux résultats obtenus dans notre étude, nous allons commencer par décrire les niveaux de calculs utilisés ici. Les optimisations de géométrie ont été réalisées au niveau M06/6-31+G(d,p) (nommé « **og** » pour Optimisation en phase Gaz), ou quand précisé au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p) (nommé « **ot** » pour Optimisation dans le Toluène) afin de prendre en compte l'effet de solvant lors de l'optimisation. Nous avons également réalisé des calculs simple point d'énergie avec effet de solvant pour affiner les résultats, au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31+G(d,p) (nommé « **tog** » pour énergies calculées dans le Toluène après Optimisation en phase Gaz) ou IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p) (nommé « **tot** » pour énergies calculées dans le Toluène après optimisation dans le Toluène) selon la géométrie de départ utilisées. Les valeurs présentées sont toutes en kJ/mol.

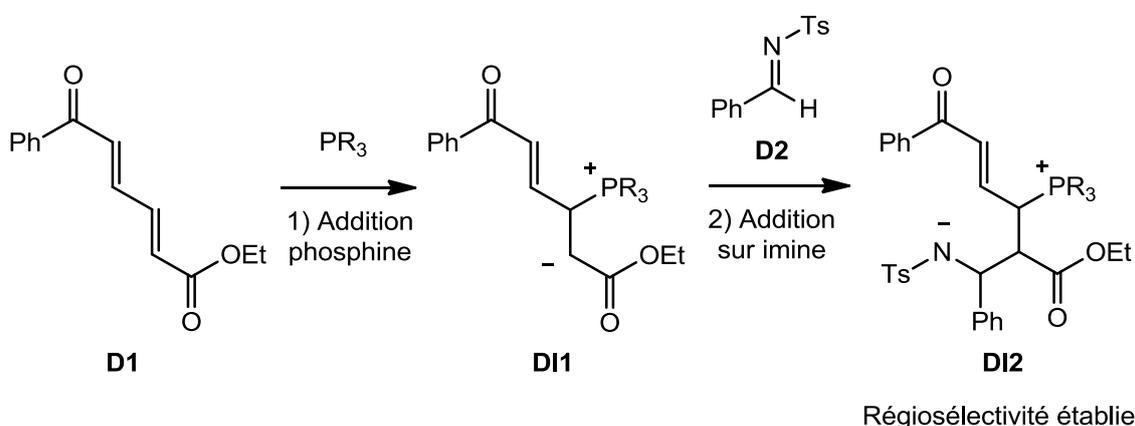
Tout au long de cette étude, nous avons réalisé les deux approches (optimisations en phase gazeuse et avec effet de solvant) en parallèle afin d'affermir nos résultats. La stratégie standard pour prendre en compte l'effet de solvant se limite généralement à réaliser des calculs simples point d'énergie avec solvant au départ de géométries optimisées en phase gazeuse, ce qui ne permet pas de prendre en compte et d'évaluer l'effet du solvant sur la géométrie des molécules, effet qui pourrait être significatif ici du fait de la présence de charges formelles sur certains atomes.}

Dans notre étude du cas du diène cyclique, la réaction est faite en utilisant la MEK, qui n'est pas un solvant disponible dans le modèle PCM de Gaussian09. Nous avons donc utilisé l'acétone comme solvant, qui a une polarité très similaire à celle

de la MEK. Ainsi, « **aog** » correspond au niveau de calcul IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p)//M06/6-31+G(d,p) (**aog** = acétone optimisation gaz), et « **aoa** » représente le niveau de calcul IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(acetone)-M06/6-31+G(d,p) (**aoa** = acétone optimisation acétone).

### 3.C.2/ Régiosélectivité dans le cas du diène acyclique **D1**

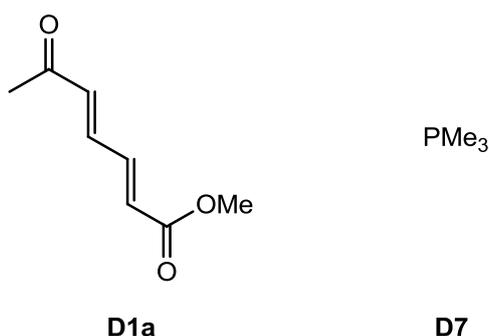
Nous allons commencer par nous intéresser au cas du diène acyclique **D1** et à la régiosélectivité qui résulte de la réaction. Comme décrit précédemment, ce composé possède quatre positions activables dès la première étape de la réaction, quand la phosphine s'additionne pour activer le substrat. Ainsi, plusieurs chemins réactionnels seront possibles, et nous verrons en détail ces différentes possibilités. Dans le cadre de l'étude de la régiosélectivité, nous nous sommes focalisés sur la modélisation des deux premières étapes de la réaction, à savoir : 1) l'addition de la phosphine puis 2) la réaction du zwitterion formé avec l'imine (schéma 44). Après réaction avec l'imine, la régiosélectivité de la réaction est déjà fixée puisque la liaison C-C a été formée.



**Schéma 44** – Deux premières étapes réactionnelles pour un des chemins possibles

Afin de réaliser les calculs pour cette réaction, nous avons choisi des modèles pour représenter les substrats. Ceux-ci sont représentés dans le schéma 45. Pour modéliser le diène **D1**, nous avons choisi le diène **D1a** : le groupement phényle de la partie cétone et remplacé par un méthyle, et l'ester éthylique est remplacé par un ester méthylique. Nous avons estimé que ce choix était raisonnable dans la mesure

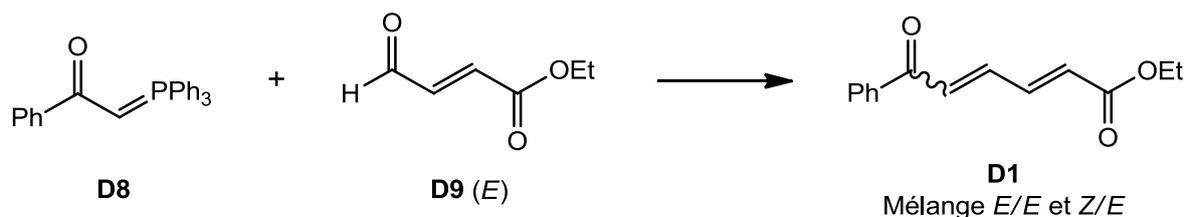
où la réactivité de ce substrat ne devrait pas être altérée par ces modifications, tout en rendant le système plus petit donc plus rapide à calculer. De plus, le choix d'une chaîne méthylique et pas éthylique va réduire le nombre de conformères possibles, ce qui va également faciliter le calcul. Dans le même esprit, nous avons choisi la triméthylphosphine **D7** pour représenter le catalyseur, à la place de la tributylphosphine ou de la diphénylméthylphosphine utilisées expérimentalement.



**Schéma 45** – Modèles utilisés pour représenter le diène et la phosphine

### 3.C.2.1/ Modélisation du substrat

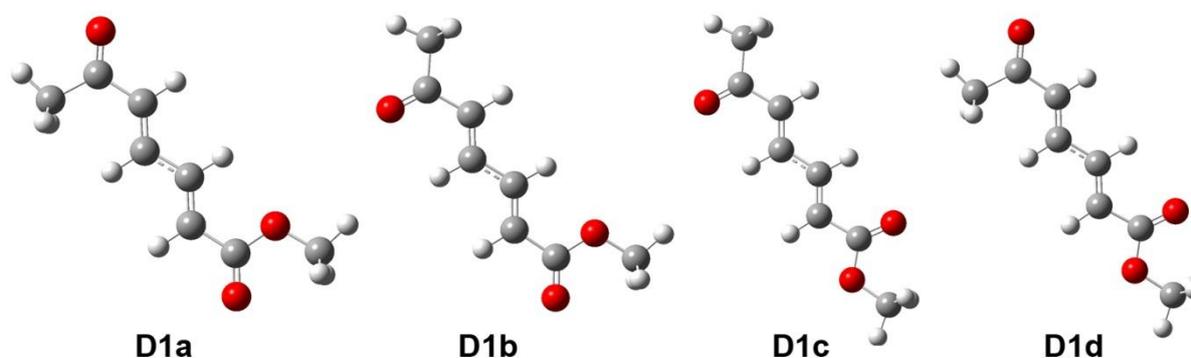
Avant de commencer à étudier en détail la première étape de la réaction, nous allons tout d'abord nous intéresser à la modélisation du diène. En effet, celui-ci peut formellement exister sous plusieurs conformations. La conformation expérimentale exacte est inconnue, de même que l'influence de cette conformation sur la réactivité. Dans le schéma 45, **D1a** est représenté dans sa forme *E/E* par rapport aux deux doubles liaisons C=C. Il est envisageable qu'il soit également présent sous d'autres formes, si les configurations des doubles liaisons sont inversées. Dans la description de la synthèse de ce type de diène conjugué,<sup>129</sup> il est expliqué que la dernière étape réactionnelle est une réaction de Wittig entre les deux fragments finaux du substrat (schéma 46).



**Schéma 46** – Synthèse du diène

Cette réaction de Wittig est faite entre l'ylure de phosphonium **D8** et l'aldéhyde **D9** purement de configuration *E* (disponible commercialement). Ainsi le diène produit est dans un mélange *E/E* et *Z/E* car la réaction n'est pas sélective dans la construction de la deuxième double liaison C=C. Il est décrit qu'il est possible d'isomériser ce mélange vers le composé *E/E* uniquement par agitation dans le dichlorométhane en présence d'I<sub>2</sub>.<sup>129, 133</sup> Cependant les auteurs n'ont pas réalisé systématiquement cette isomérisation, car en faisant la réaction avec le mélange d'isomères les résultats obtenus sont identiques à ceux faisant intervenir uniquement l'isomère *E/E*. De ce fait, dans le cadre de notre travail et pour ne pas multiplier les cas, nous n'avons pas cherché à calculer l'isomère *Z/E* et nous nous sommes uniquement focalisés sur l'isomère *E/E* **D1a**.

Celui-ci peut cependant être présent sous la forme de plusieurs conformères car les groupements carbonyles peuvent être en rotation. Quatre conformères sont alors possibles et leurs géométries ont été optimisées au niveau de calcul M06/6-31+G(d,p) (schéma 47). Les valeurs d'énergie relative sont décrites dans le tableau 3.



Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 47** – Quatre conformations du substrat de départ

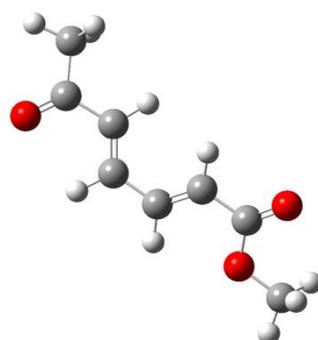
Système	$\Delta E(\text{og})$	$\Delta E(\text{tog})$
<b>D1a</b>	3.3	2.5
<b>D1b</b>	2.4	4.1
<b>D1c</b>	-2.2	1.3
<b>D1d</b>	0.0	0.0

Énergies relatives en kJ/mol calculées par rapport à l'énergie de **D1d**, og : M06/6-31+G(d,p), tog : IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31+G(d,p)

**Tableau 3**

Quel que soit le niveau de calcul utilisé, nous observons que les énergies relatives varient peu selon la conformation. Ceci n'est pas surprenant puisque les géométries ne varient pas beaucoup, et un changement dans la position du groupement carbonyle n'induit pas de nouvelle interaction dans le système. L'effet de solvant est très faible ici, ce qui n'est pas très étonnant puisque ces systèmes ne sont pas chargés.

Nous avons également modélisé un conformère pour lequel les doubles liaisons C=C sont bien de configuration *E*, mais pour lequel le squelette du diène est de type *cis*. Ce conformère appelé **D1e** est représenté dans le schéma 48. Ce conformère est moins stable que les structures **D1a**, **D1b**, **D1c** et **D1d** : des valeurs d'énergies relatives de 14.6 ( $\Delta E(\text{og})$ ) et 16.8 kJ/mol ( $\Delta E(\text{tog})$ ) ont été calculées. Ces valeurs peuvent être expliquées par le fait que dans cette conformation, le diène n'est pas plan : la géométrie montre un angle dièdre C1-C2-C3-C4 de 28.3°, alors que dans les autres conformères ce même angle dièdre est systématiquement de 180°, ce qui est plus favorable pour la conjugaison.

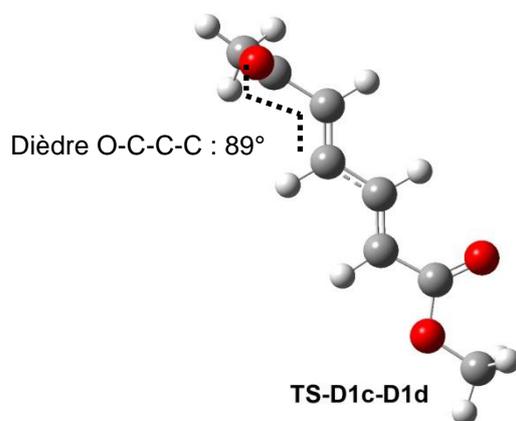


Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 48** – Conformère **D1e**

Nous avons également calculé la barrière de rotation d'un groupement carbonyle. L'exemple de l'état de transition permettant de passer de **D1c** à **D1d** est montré dans le schéma 49. La valeur de la barrière est de 27.0 kJ/mol en phase gaz et de 25.0 kJ/mol avec l'effet de solvant, ce qui est assez faible. Ainsi, ces différents conformères sont très probablement en équilibre l'un avec l'autre.

Il n'était cependant pas possible de calculer les différents chemins de réaction au départ de l'ensemble de ces conformères. De ce fait, nous avons choisi de ne conserver que le conformère **D1d** comme point de départ pour la suite de cette étude. Celui-ci est le système le plus stable en prenant en compte l'effet de solvant.



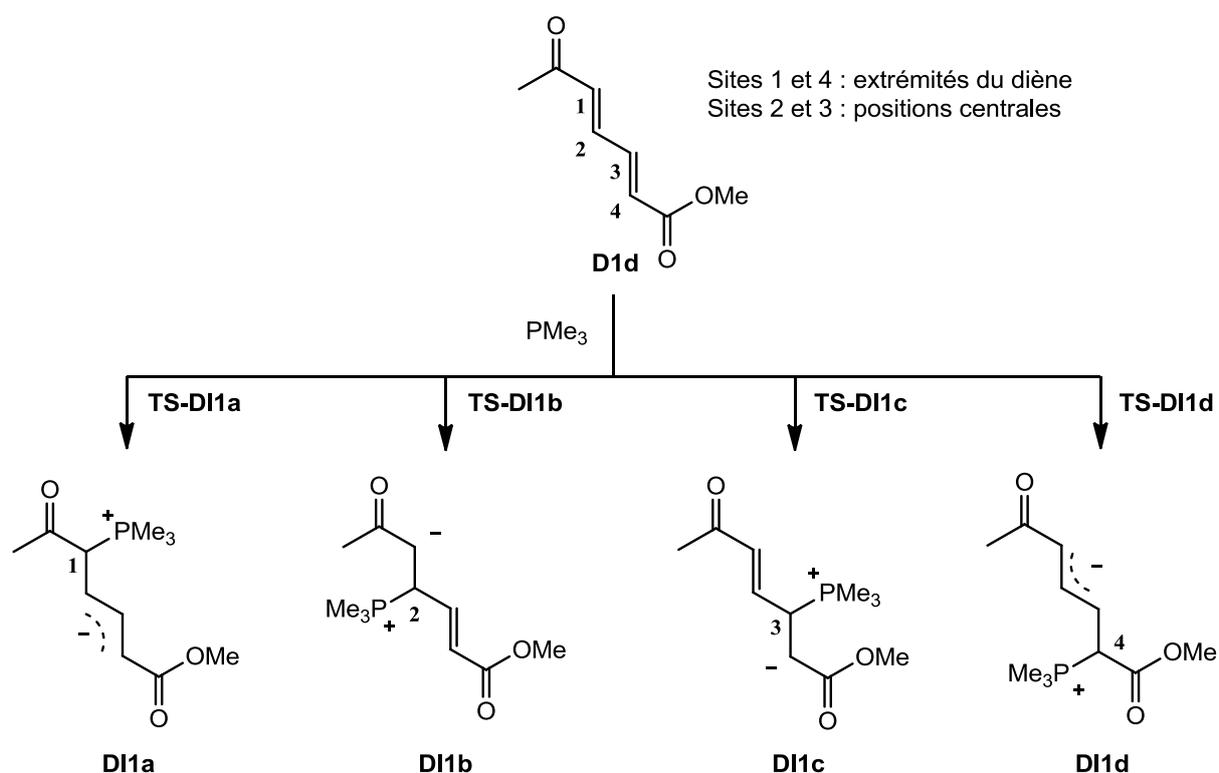
Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 49** – État de transition de la rotation d'un groupement carbonyle

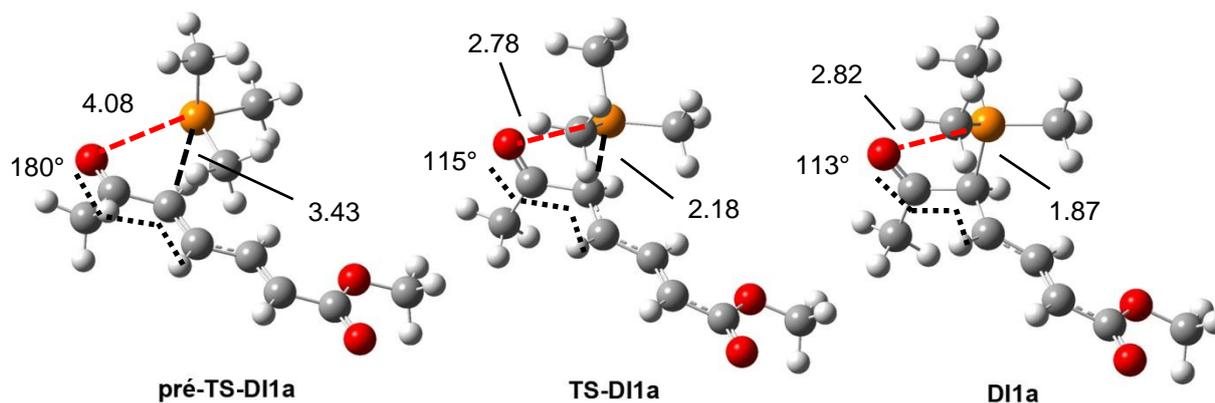
### 3.C.2.2/ Modélisation de l'addition de la phosphine

Après avoir modélisé le substrat, nous pouvons passer à la modélisation de la première étape de la réaction : l'addition de la phosphine. Comme décrit en introduction, le diène est un double accepteur de Michael et les quatre positions du squelette du substrat sont ainsi activables. De ce fait, quatre chemins réactionnels sont possibles au départ du diène quand celui-ci réagit avec la phosphine. Ces différentes possibilités sont représentées dans le schéma 50. Dans toute la suite, comme mentionné précédemment et bien que ce ne soit pas représenté dans les schémas, la charge négative des zwitterions est également délocalisée sur les groupements carbonyles à proximité.

Quatre zwitterions **DI1a**, **DI1b**, **DI1c** et **DI1d** sont ainsi accessibles par addition du catalyseur, en passant par les états de transition **TS-DI1a**, **TS-DI1b**, **TS-DI1c** et **TS-DI1d**. Ces différents systèmes ont été calculés, et nous allons commencer par montrer les résultats obtenus pour la voie menant à **DI1a**. Les structures obtenues sont représentées dans le schéma 51, où les longueurs de liaison sont exprimées en Å. Les structures **pré-TS-DI1a** et **DI1a** correspondent aux extrema précédant et suivant l'état de transition **TS-DI1a**, respectivement, obtenues par un calcul IRC (méthode décrite dans le chapitre 2 de ce manuscrit).



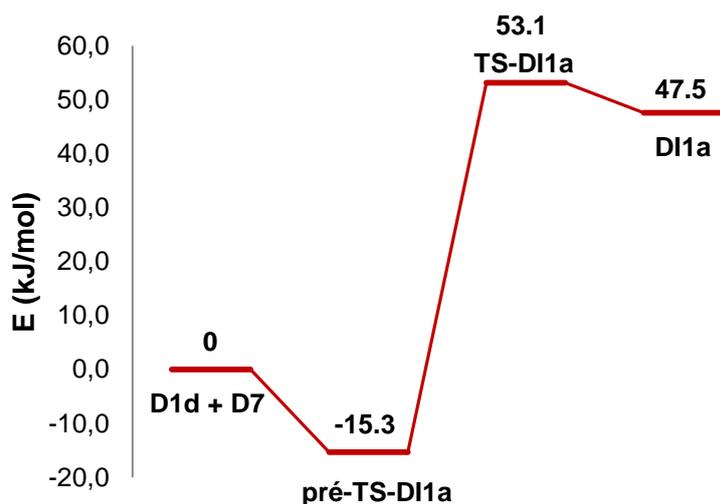
**Schéma 50** – Différents chemins possibles au départ du diène



Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p), longueurs de liaison en Å.

**Schéma 51** – Structures obtenues pour la voie menant à **DI1a**

De façon très intéressante, nous remarquons dans les structures **TS-DI1a** et **DI1a** la formation d'une interaction entre l'atome de phosphore et l'atome d'oxygène du groupement carbonyle à proximité. Ce groupement carbonyle auparavant plan car conjugué avec le squelette du diène (dièdre O-C-C-C : 180° dans **D1d** et **pré-TS-DI1a**) fait une rotation pour se rapprocher de l'atome de phosphore. Ceci est dû au fait que, dès l'état de transition, l'addition nucléophile de la phosphine sur le diène induit un transfert de charge négative vers ce dernier et la création d'une charge partielle positive sur l'atome de phosphore. De plus, du fait de l'électronégativité de l'atome d'oxygène, la liaison C=O est fortement polarisée. La présence d'une forte densité électronique autour de cet atome permet donc la création d'une interaction électrostatique stabilisante avec le groupement phosphonium. Cette nouvelle interaction semble très importante pour la stabilisation de ce type d'intermédiaire zwitterionique car nous la retrouvons dans tous les systèmes calculés. Le profil énergétique de cette réaction est montré dans le schéma 52.



Énergies relatives calculées par rapport à la somme des énergies de **D1d** et **D7**, M06/6-31+G(d,p).

### Schéma 52 – Profil énergétique de l'addition de la phosphine pour **DI1a**

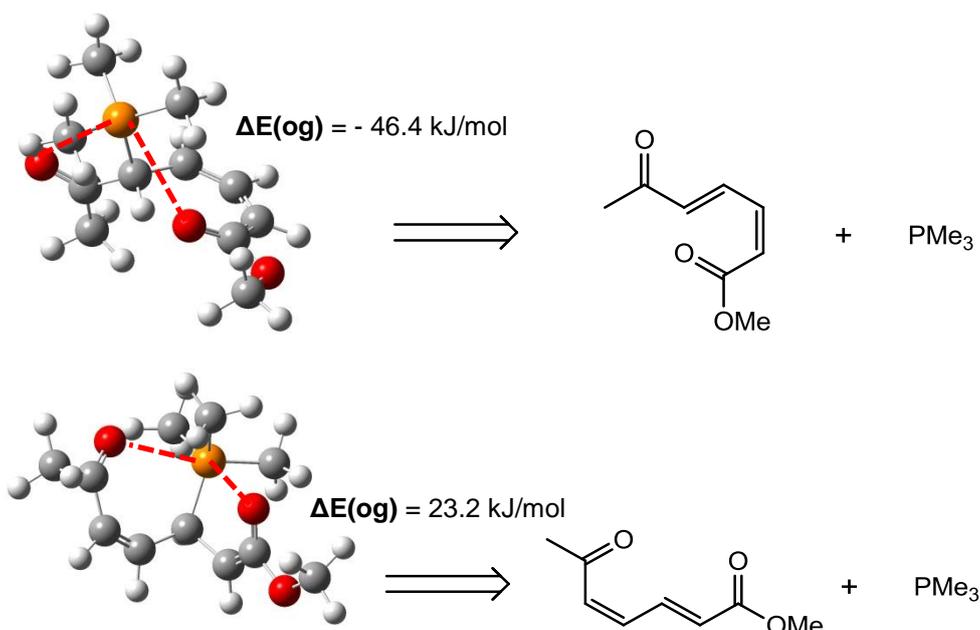
Ces calculs réalisés en phase gazeuse indiquent une barrière d'activation (68.4 kJ/mol) assez élevée. Comme nous le verrons par la suite, ceci est dû au fait que cette réaction d'addition nucléophile crée des charges dans le système, ce qui est peu favorisé en l'absence de solvant, la stabilisation thermodynamique de l'intermédiaire **DI1a** étant faible du fait de son caractère zwitterionique. Ainsi, la faible différence d'énergie entre **TS-DI1a** et **DI1a** indique qu'il est facile d'éliminer le groupement phosphonium en phase gazeuse, ce qui est en accord avec les études de deutération mentionnées précédemment et qui indiquaient le caractère réversible de l'addition de la phosphine.<sup>132</sup> Ces résultats doivent cependant être confirmés en incluant les effets de solvant dans nos modélisations.

Avant d'aborder ces effets de solvation, non seulement pour **DI1a** mais aussi pour les autres intermédiaires **DI1b**, **DI1c** et **DI1d**, nous souhaitons mentionner quelques difficultés rencontrées dans ces modélisations, et les choix effectués. En effet, outre les quatre états de transition retenus dans la suite de cette présentation (voir ci-dessous), de nombreuses autres structures ont été obtenues, du fait de la grande flexibilité des systèmes étudiés. Celles-ci sont de deux types :

- Lors de processus d'optimisation de géométrie compliqués, c'est-à-dire quand la structure de l'extrema était difficile à obtenir et nécessitait plusieurs essais, nous avons parfois obtenu des structures issues de l'addition de la phosphine

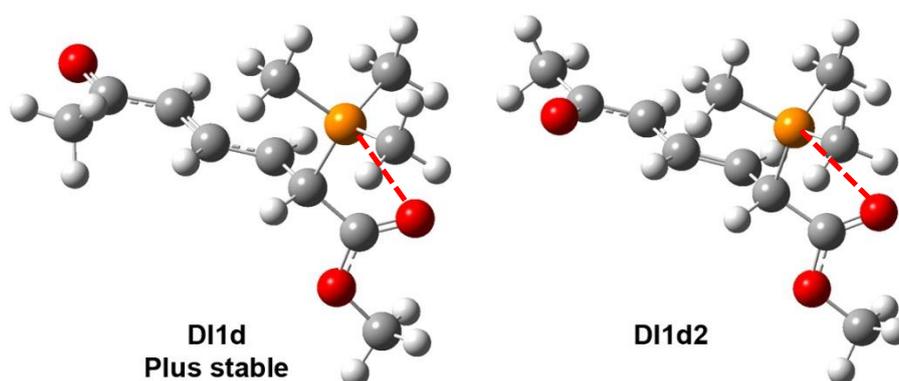
sur un diène de départ qui n'est pas de configuration *E/E*. Deux exemples sont montrés dans le schéma 53. Parmi les zwitterions ainsi obtenus, certains d'entre eux montrent une plus grande stabilité thermodynamique par rapport à ceux que nous avons retenus car dans ces conformations, le groupement phosphonium interagit avec les deux groupements carbonyles. Cependant, ces minima n'ont pas été considérés dans notre étude car non seulement ils ne sont pas directement connectés au réactif **D1d** (ni à **D1a**, **D1b** ou **D1c**), mais leur formation nécessite une rotation autour d'une des doubles liaisons C=C du diène (ou autour d'une liaison C=C de l'allyle formé), ce qui est coûteux énergétiquement parlant (et plus coûteux que l'élimination de la phosphine).

- Certaines structures sont correctement issues du diène **D1d** de conformation *E/E*, mais présentent une orientation inversée de la position du groupement carbonyle qui n'est pas en interaction avec le groupement phosphonium. Ainsi, dans l'exemple montré dans le schéma 54, la figure de gauche représente le zwitterion **D1d**, et celle de droite montre l'autre conformère de cet intermédiaire où le carbonyle de la partie cétone du diène est tournée de 180°. Sachant que l'interconversion entre ces deux conformères est aisée (similaire au cas du schéma 49), nous avons systématiquement recherché ces deux conformères et, pour chaque paire, conservé pour cette étude uniquement celui qui est le plus stable.



Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p), énergies relatives calculées par rapport à **D11a**.

**Schéma 53** – Différents conformères des zwitterions



Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 54** – Deux conformères d'un même intermédiaire

Par cette approche, nous nous sommes ainsi assurés, et nous avons vérifié par des calculs IRC, que tous les zwitterions obtenus sont connectés, via les TS retenus, au diène **D1d** ou à un de ses conformères **D1a**, **D1b** ou **D1c**. Pour l'ensemble de ces structures, c'est-à-dire quatre états de transitions d'addition de la phosphine sur le diène et les quatre zwitterions qui en résultent, les optimisations de géométrie ont été effectuées à la fois en phase gazeuse (M06/6-31G(d,p)) et en solution (IEFPCM(toluene)-M06/6-31G(d,p)). Les valeurs d'énergies relatives obtenues pour ces différentes structures sont représentées dans le tableau 4.

Systeme	$\Delta E(\text{og})$	$\Delta E(\text{tog})$	$\Delta E(\text{tot})$
<b>TS-DI1a</b>	53.1	64.6	49.9
<b>TS-DI1b</b>	46.6	64.6	48.2
<b>TS-DI1c</b>	64.0	76.0	52.6
<b>TS-DI1d</b>	64.0	59.9	48.3
<b>DI1a</b>	47.5	41.6	19.8
<b>DI1b</b>	38.4	36.8	24.2
<b>DI1c</b>	58.0	57.8	40.4
<b>DI1d</b>	62.8	50.2	31.1

Énergies relatives calculées par rapport à la somme des énergies de **D1d+D7**.

og : M06/6-31+G(d,p), tog : IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31+G(d,p), tot : IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p).

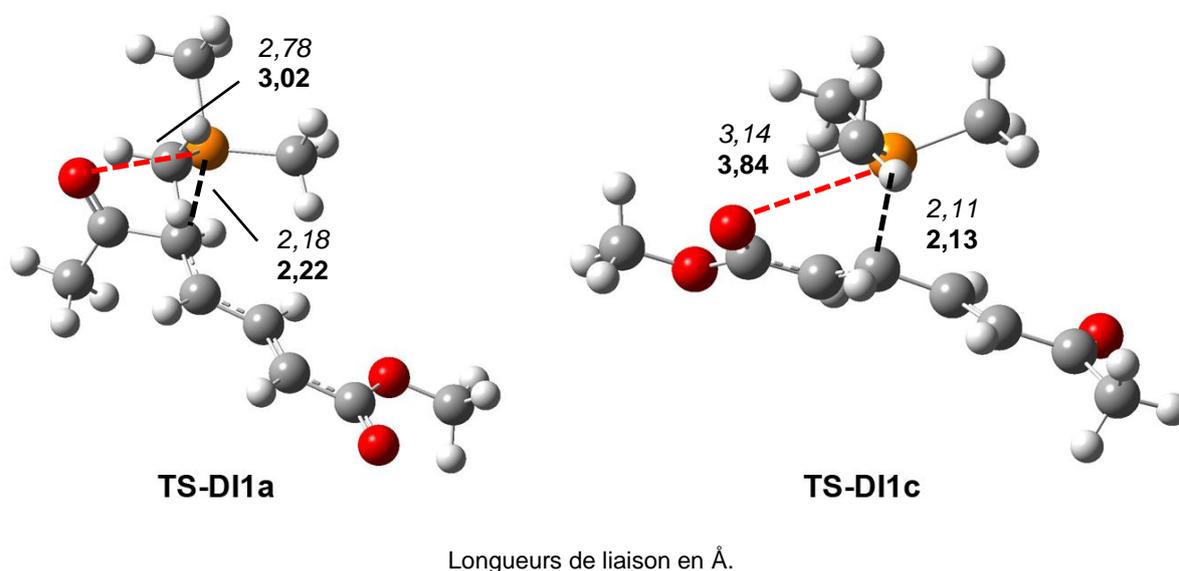
**Tableau 4**

Quel que soit le niveau de calcul utilisé pour modéliser les états de transition de l'addition de phosphine sur les différentes positions du diène, les barrières (calculées par rapport aux réactifs séparés) sont toutes assez élevées. En ajoutant l'effet de solvant aux optimisations en phase gaz (tog), les barrières d'activation sont relevées. Réaliser l'optimisation directement avec l'effet de solvant (tot) abaisse les barrières de 10 à 20 kJ/mol. Cet effet est également présent dans les énergies relatives des zwitterions, ce qui peut être expliqué par le fait que des charges sont en cours de formation lors des TS, et sont finalement formées dans les zwitterions. Utiliser le modèle de solvant permet ainsi de stabiliser les zwitterions, ce qui est important afin de pouvoir poursuivre la réaction via l'étape suivante.

Nous ne remarquons pas beaucoup de différence d'énergie entre les différents états de transition. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de l'optimisation avec effet de solvant, où les barrières varient seulement entre 48.2 et 52.6 kJ/mol. Il est également à noter que la barrière la plus basse calculée correspond à l'addition sur l'atome de carbone 2, ce qui ne permet pas la formation du produit observé expérimentalement. Ces valeurs semblent donc nous indiquer qu'il n'y a pas de sélectivité à ce stade du mécanisme, où toutes les positions sont accessibles par le catalyseur. Ceci est donc également en accord avec les calculs de LUMO montrés précédemment (schéma 41). De plus, il paraît aisé pour la phosphine

d'être éliminée compte tenu de la stabilité des zwitterions, quel que soit le chemin réactionnel emprunté, ce qui nous confirme que l'addition de la phosphine est non seulement possible sur les quatre sites, mais est également réversible (en accord avec les expériences de deutération montrées plus haut, schéma 40).

Il est également intéressant de comparer les différences dans les géométries entre les deux types d'optimisation. Qualitativement, les géométries en phase gazeuse et en solution sont très semblables, mais des différences quantitatives apparaissent, comme indiqué pour **TS-DI1a** et **TS-DI1c** dans le schéma 55.



**Schéma 55** – Géométries optimisées de deux TS d'addition de la phosphine en phase gazeuse (valeurs en italique) et dans le toluène (valeurs en gras)

L'effet de solvant ne modifie que très faiblement la longueur de la liaison P-C qui est en train de se créer dans ces TS. En revanche, l'interaction oxygène phosphonium est fortement affectée : dans **TS-DI1a**, où la phosphine s'additionne en position 1 (une des deux extrémités du squelette du diène, avec la position 4), la longueur de cette interaction est de 2.78 Å en phase gaz, contre 3.02 Å dans le toluène. L'allongement de cette interaction s'explique par le fait qu'en phase gaz, l'environnement ne stabilise pas la charge positive qui se forme sur l'atome de phosphore. L'interaction doit donc être plus courte pour stabiliser au mieux la charge positive. Cet effet est encore plus marqué dans **TS-DI1c**, où la phosphine s'additionne en position 3, et il est également observé dans les cas des zwitterions,

avec cependant des différences moins importantes. Cet effet de la solvataion par le toluène est donc significative et plutôt inattendue au regard du faible caractère polaire de ce solvant. Cet effet semble être un indicateur de l'importance de cette interaction oxygène-phosphonium pour la stabilité de l'intermédiaire zwitterionique.

Nous notons que, pour un zwitterion donné, l'énergie finale calculée sur la base de la géométrie obtenue en solution est plus faible que celle obtenue sur la base de la géométrie optimisée en phase gaz. Ainsi, comme on pouvait le supposer, les optimisations IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p) conduisent à des minima qui sont plus proches des minima de notre surface de référence (IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p)) que les optimisations M06/6-31+G(d,p). Ceci laisse supposer que l'optimisation avec effet de solvant est plus précise pour décrire ces systèmes. Nous privilégierons donc ces données, même si les résultats issus des optimisations de géométrie en phase gazeuse seront également indiqués dans la suite de cette étude.

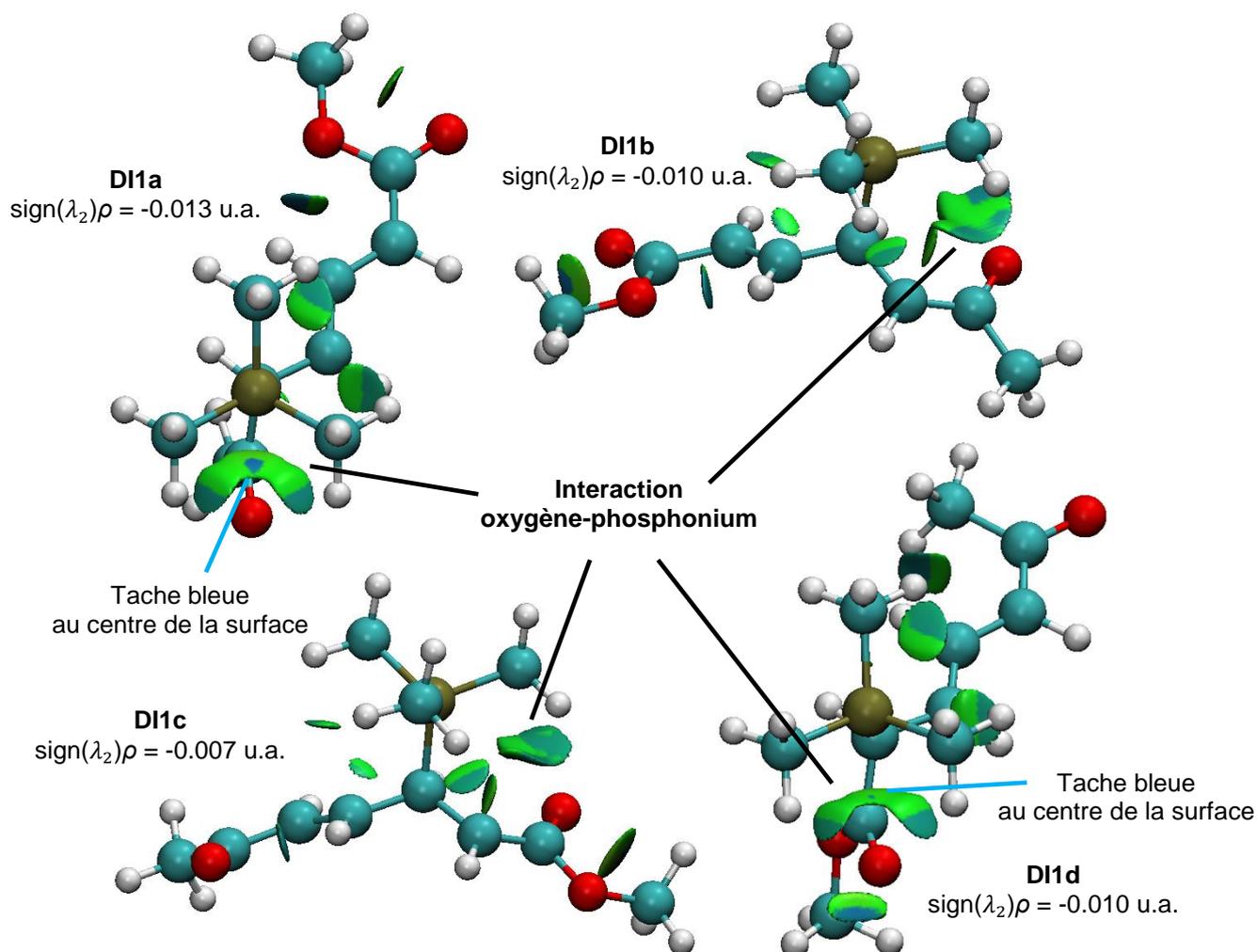
Contrairement au cas des TS, il est possible d'observer une différence d'énergie significative entre les différents régioisomères. De plus, quelle que soit la méthode utilisée, il y a clairement une différence entre les couples de systèmes **DI1a/DI1b** (19.8 et 24.2 kJ/mol, positions 1 et 2, tableau 4) et **DI1c/DI1d** (40.4 et 31.1 kJ/mol, positions 3 et 4, tableau 4). Cette différence ne provient pas des différences de conformations notables puisque par exemple **DI1a** et **DI1d**, qui sont tous deux des intermédiaires où la phosphine s'est additionnée sur une des deux extrémités du diène, sont très proches (à l'inversion des groupements méthyles de la cétone et méthoxy de l'ester près). C'est le cas également entre **DI1b** et **DI1c**. Cependant, une différence est observée au niveau de l'interaction oxygène-phosphonium : dans **DI1a/DI1b** l'atome de phosphore est stabilisé par le carbonyle de la partie cétone, tandis que dans **DI1c/DI1d** c'est le carbonyle de la partie ester qui fait l'interaction. Il semblerait donc que dans ce type de système la partie cétone stabilise mieux le groupement phosphonium que la partie ester, et il en résulterait ainsi une différence d'énergie entre ces deux types d'intermédiaires.

Nous observons également une différence d'énergie entre les additions de phosphine en position terminale (zwitterions **DI1a** et **DI1d**) et celles en position

centrale (zwitterions **DI1b** et **DI1c**). En effet, l'addition de la phosphine en  $\alpha$  d'un groupement carbonyle (cétone ou ester) conduit à une meilleure stabilisation que son addition en position  $\beta$ . Ainsi **DI1c** est moins stable que **DI1d** de 9 kJ/mol (valeurs  $\Delta E(\text{tot})$ ). Ceci peut être expliqué par le fait que dans **DI1d** l'interaction P-O est alors plus courte que dans **DI1c** (2.96 Å contre 3.72 Å au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p)), ce qui stabilise mieux le zwitterion. Ceci est également vrai dans la comparaison entre **DI1a** et **DI1b** (**DI1a** est plus stable de 5 kJ/mol). L'effet est cependant moins prononcé.

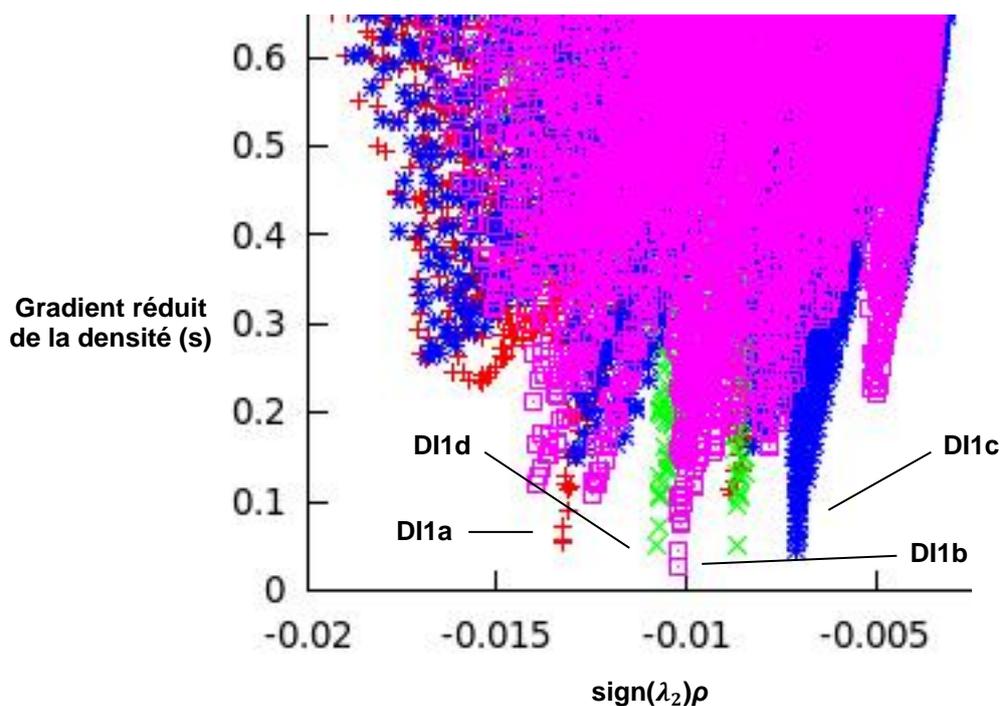
Enfin de mieux identifier ces différences dans la force de l'interaction oxygène-phosphonium, nous avons réalisé le calcul de l'indice NCI<sup>134</sup> permettant de mettre en évidence les interactions non-covalentes dans nos systèmes. Celles-ci sont représentées dans le schéma 56 pour chacun des quatre zwitterions.

La couleur des surfaces de gradient réduit de la densité indique la nature de l'interaction (bleu = forte interaction attractive, rouge = forte interaction répulsive, vert = faibles interactions). De petites surfaces sont présentes entre les groupements méthyles de la phosphine et le diène, et représentent des interactions faibles. Ce même type de surface de petit volume se retrouve pour une interaction 1,5 de type O-C-C-C-H. Dans la surface correspondant à l'interaction oxygène-phosphonium, on peut trouver au centre une tache de couleur bleue qui représente le caractère attractif de cette interaction. Le reste de la surface, de couleur verte, représente les interactions environnantes plus faibles, en particulier l'interaction de l'atome d'oxygène du carbonyle avec les groupements méthyles portés par le groupement phosphonium. En comparant cette surface entre **DI1a** et **DI1d**, il est possible de voir que la tache bleue est plus grande dans **DI1a**, ce qui, qualitativement, est synonyme d'une interaction attractive plus forte. Ceci conforte donc l'hypothèse d'une meilleure stabilisation par le groupement carbonyle de la partie cétone, par rapport à celui de la partie ester. Dans les cas de **DI1b** et **DI1c**, nous pouvons remarquer l'absence d'une tache bleue : celle-ci est peut-être trop faible pour être observée, ou a alors été englobée par la surface verte qui l'entoure. Ceci peut être expliqué par le fait que dans ces deux zwitterions, la phosphine est additionnée sur une des positions centrales et ainsi la distance phosphonium-carbonyle est plus grande, empêchant l'interaction de bien se faire et étant donc moins forte que dans les cas **DI1a** et **DI1d**.



**Schéma 56** – Représentation des interactions non-covalentes par la méthode NCI (Color scale data range = -3.00 / 5.00)

Il est possible d'obtenir les valeurs du produit de la densité et du signe de la seconde valeur propre du Laplacien de la densité, pour chaque interaction non-covalente. Ces valeurs nommées  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$  représentent ainsi le type et la force de l'interaction, de façon plutôt quantitative. Nous avons ainsi pu obtenir des valeurs de  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$  pour l'interaction oxygène-phosphonium de chaque système, qui sont représentées aux côtés des figures du schéma 56. Ces valeurs ont été obtenues à partir d'un graphe 2D du gradient réduit de la densité  $s$  en fonction de  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$ , représenté dans le schéma 57 pour les quatre zwitterions (superposition des résultats d'un calcul pour chaque zwitterion, qui apparaissent chacun d'une couleur différente).

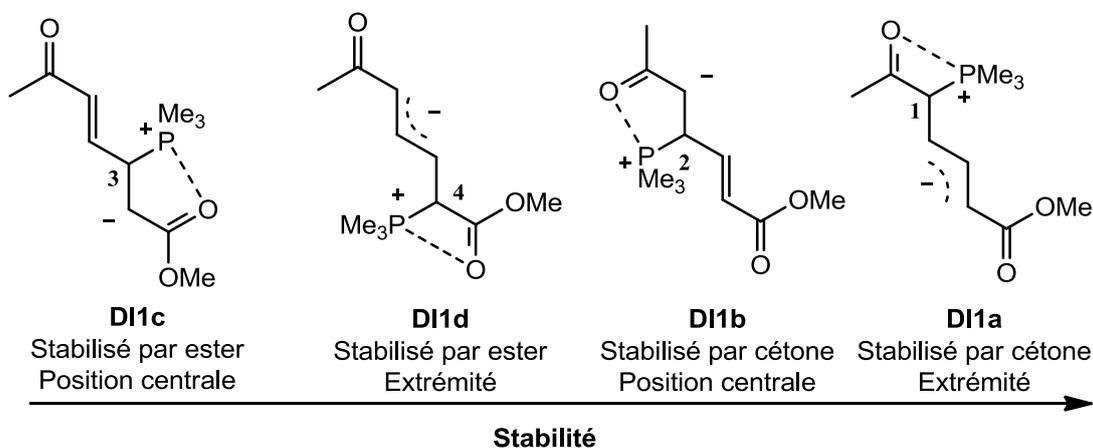


Rouge : **DI1a**, Vert : **DI1d**, Violet : **DI1b**, Bleu : **DI1c**

**Schéma 57** – Graphe 2D du gradient réduit de la densité en fonction de  $\text{sign}(\lambda_2)\rho$

Dans tous les cas, cette valeur est négative, ce qui confirme le caractère liant de cette interaction. L'intensité de ce terme, c'est-à-dire la valeur de la densité au niveau de l'interaction, révèle la force de l'interaction. La valeur de -0.013 u.a. trouvée pour l'interaction de **DI1a** montre qu'il s'agit de l'interaction la plus forte et donc la plus stabilisante des 4 systèmes, ce qui est en accord avec les calculs d'énergie qui montrent que ce zwitterion est le plus stable. À l'inverse **DI1c**, le zwitterion le moins stable, a une valeur la plus proche de zéro, à -0.007 a.u. qui conforte le fait qu'il possède l'interaction la plus faible, et donc la moins stabilisante. Les valeurs trouvées pour **DI1b** et **DI1d** sont quasiment les mêmes (-0.010 a.u.) et sont intermédiaires avec les valeurs précédentes, ce qui est en accord avec les énergies d'interaction calculées. Nous pouvons remarquer la présence d'un second pic de couleur verte dans le schéma 57 : celui-ci représente une interaction attractive entre l'atome d'oxygène du groupement carbonyle et les groupements méthyles de la partie phosphonium. Cette interaction est moins forte que celle décrite précédemment et est présente dans tous les systèmes (bien qu'elle soit plus faible pour **DI1b** et **DI1c**). Ainsi, ces calculs NCI confirment l'importance de l'interaction non-covalente oxygène-phosphonium observée dans nos structures sur leurs énergies relatives.

L'ensemble de ces analyses nous permet ainsi d'établir et d'expliquer l'ordre de stabilité pour les zwitterions issus de la première étape du mécanisme réactionnel (schéma 58).

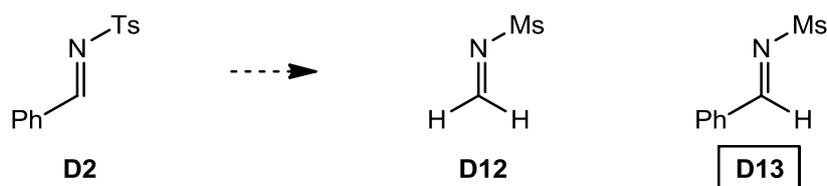


**Schéma 58** – Ordre de stabilité des zwitterions

Ainsi, la réaction semble favoriser les zwitterions stabilisés par la partie cétone du diène. Bien que ce soit une information importante, ces résultats ne suffisent pas encore à expliquer la régiosélectivité de la réaction. Afin de poursuivre notre étude de la régiosélectivité, nous allons maintenant nous intéresser à la seconde étape du mécanisme, la réaction de ces zwitterions avec l'imine.

### 3.C.2.3/ Modélisation de l'addition sur l'imine

Nous avons donc poursuivi notre étude vers la seconde étape, la réaction des zwitterions produits par addition de la phosphine sur l'imine. Nous avons ainsi dû choisir un modèle pour représenter l'imine **D2** utilisée expérimentalement. Notre choix s'est au départ porté sur l'imine **D12** représentée dans le schéma 59.

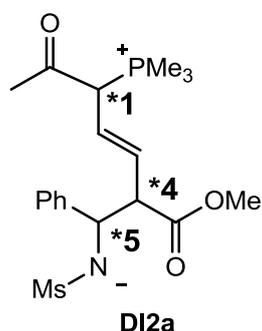
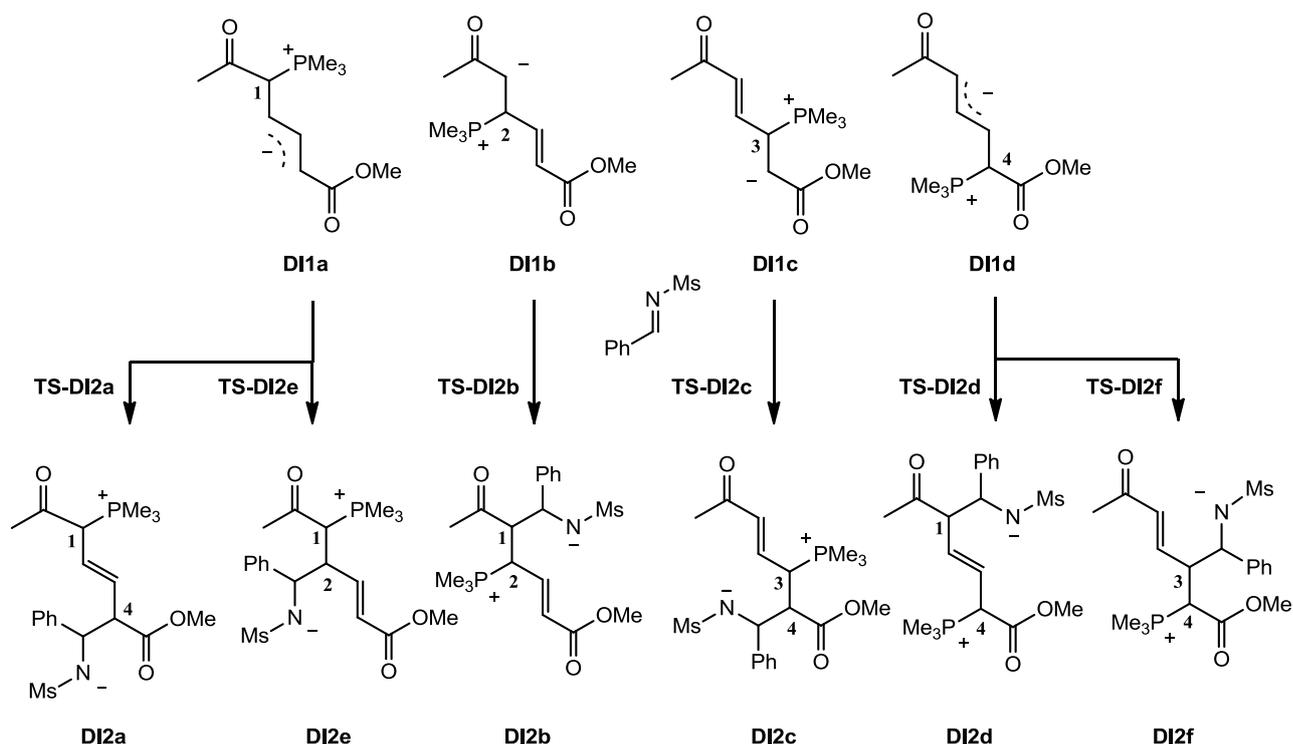


**Schéma 59** – Modèle de l'imine

Cette imine **D12** possède un groupement mésyle (Ms = -SO<sub>2</sub>Me) à la place du groupement tosyle (Ts = -SO<sub>2</sub>Ph). Le choix de ce groupement permettrait d'alléger le calcul sans trop affecter la réactivité. Nous avons également choisi de substituer le groupement phényle au pied de l'imine par un atome d'hydrogène, là encore pour diminuer la taille du système et ainsi minimiser les temps de calcul. Cependant ce choix de modèle s'est révélé non pertinent : ne pas mettre de groupement au pied de l'imine accroît considérablement la réactivité et l'électrophilie de l'imine. Dans nos calculs d'états de transition de cette seconde étape, ceci s'est traduit par de grandes difficultés à trouver un TS correspondant à cette réaction. L'imine **D12** étant trop réactive par rapport à l'imine **D2** utilisée expérimentalement, la barrière d'activation était extrêmement faible, conduisant à des difficultés majeures pour trouver les états de transition. Dans de nombreux d'essais la réaction se faisait sans état de transition. Ces essais infructueux et peu pertinents pour évaluer la réactivité expérimentale nous ont conduits à modifier notre modèle, et nous avons choisi l'imine **D13** incluant le substituant phényle. Comme attendu (voir ci-dessous), la réactivité de l'imine s'est alors révélée plus faible, ce qui nous a permis de calculer sans difficultés majeures les différents chemins de réaction. L'imine **D13** a toujours été calculée dans sa configuration *E*, qui est la plus stable et correspond à la configuration de l'imine utilisée expérimentalement.

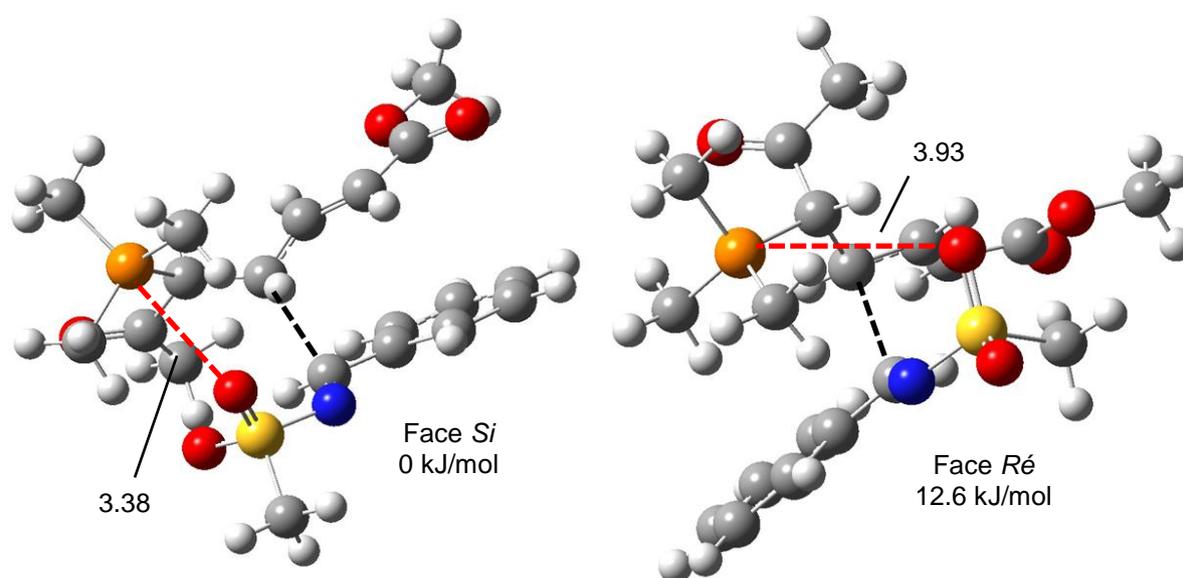
À l'instar de l'addition de la phosphine, cette seconde étape présente plusieurs chemins réactionnels. Ceux-ci sont représentés dans le schéma 60. À ce stade de la réaction, il n'y a plus quatre mais six possibilités. Ceci est dû au fait que les zwitterions **D11a** et **D11d** ont leur charge négative délocalisée sur le squelette du diène, et ainsi deux atomes de carbones sont nucléophiles. Ainsi, deux nouveaux chemins (conduisant aux intermédiaires **D12e** et **D12f**) s'ajoutent, au départ des zwitterions produits lors de la première étape de la réaction.

Une analyse de la nature des intermédiaires obtenus, qui présentent plusieurs centres asymétriques (représentés pour l'exemple de **D12a** dans le schéma 61, pour lesquels la numérotation initiale des atomes de carbone est conservée, l'atome de carbone de l'imine étant numéroté 5), montre en fait que chacun des six chemins réactionnels identifiés dans le schéma 60 est subdivisé en plusieurs chemins conduisant à des diastéréoisomères différents.



Ces systèmes donc sont présents sous la forme de différents diastéréoisomères, qui vont avoir des énergies différentes. Compte tenu du nombre important de chemins à explorer, nous avons tenté de réduire le nombre de possibilités en analysant chacun de ces centres stéréogènes. Pour le cas du centre **\*5**, la stéréochimie est déterminée par la face de l'imine qui va être attaquée par le zwitterion. Afin de ne pas avoir à calculer systématiquement l'addition sur les deux faces de l'imine, nous avons émis l'hypothèse suivante : le groupement mésyle de l'imine devrait, de façon similaire à l'interaction oxygène-phosphonium décrite

précédemment, former une interaction avec le groupement phosphonium à travers ses atomes d'oxygène. Cependant selon la face de l'imine présentée, la longueur de cette interaction stabilisante pourrait être plus élevée et donc l'interaction serait plus faible. De plus, la position du groupement phényle de l'imine varie selon la face présentée, et pourrait induire plus d'encombrement stérique. Cette hypothèse a été testée en modélisant le même type d'état de transition pour les deux faces de l'imine dans le cas de **TS-DI2e** (schéma 62).

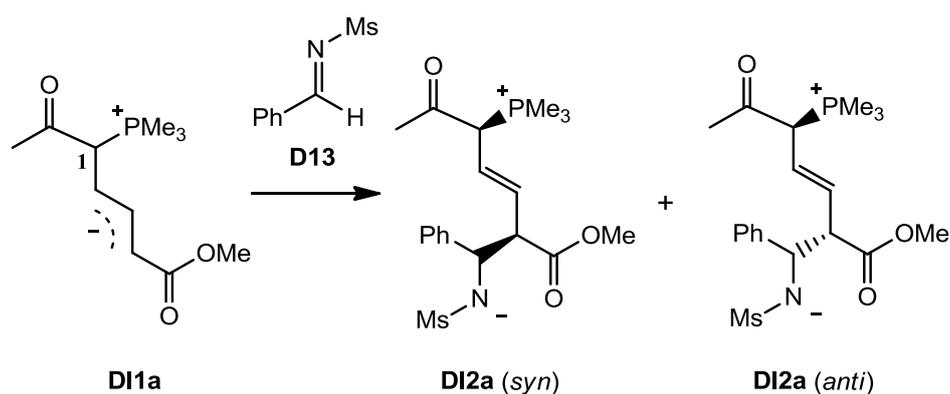


Calculs au niveau M06/6-31+G(d,p), longueurs de liaison en Å.

**Schéma 62** – Deux états de transition pour les deux faces de l'imine

À travers cet exemple, nous obtenons bien les différences attendues entre les deux faces de l'imine : dans la figure de droite, où la face *Ré* réagit, l'interaction mésyle-phosphonium existe mais est moins forte car la longueur de l'interaction est plus élevée (3.93 contre 3.38 Å). De plus, le groupement phényle de l'imine est proche des groupements méthyles de la phosphine, ce qui engendre de l'encombrement défavorable. Ces effets se traduisent par une différence d'énergie de 12.6 kJ/mol en faveur du diastéréoisomère correspondant à la face *Si*, où l'interaction mésyle-phosphonium est mieux faite et où le groupement phényle ne produit pas d'encombrement. Suite à ce test, notre hypothèse a été confirmée. Ainsi pour la suite de l'étude, nous avons décidé de ne modéliser que le cas le plus pertinent pour ce centre stéréogène.

Pour le cas du centre \*1, la stéréochimie est fixée dès la première étape, et nous avons conservé la même configuration que celle des zwitterions calculés **DI1a**, **DI1b**, **DI1c** et **DI1d**. À ce stade la stéréochimie des centres \*5 et \*1 est fixée. Enfin pour le cas du centre \*4, nous avons systématiquement calculé les deux possibilités existantes. Celles-ci correspondent alors à deux additions de type *syn* ou *anti*, qui sont représentées dans le schéma 63. Nous avons au final modélisé deux diastéréoisomères par chemin réactionnel, pour un total de 12 possibilités.



**Schéma 63** – Différents diastéréoisomères

Il est important de noter que dans les étapes suivantes, le centre stéréogène \*4 va disparaître car une charge négative y sera positionnée pour éliminer la phosphine. Cette élimination retirera également le centre \*1, ce qui ne laissera dans un des intermédiaires finaux que le centre \*5.

Ainsi, nous avons modélisé les états de transition de cette réaction d'addition du zwitterion sur l'imine. Cependant, nous n'avons pas réussi à trouver les deux diastéréoisomères dans les cas de **DI2b** et **DI2c**, où la phosphine s'est additionnée sur les positions centrales. Seuls les diastéréoisomères *syn* de ces TS ont pu être trouvés. Cependant, comme discuté plus bas, nous avons calculé que les TS menant aux diastéréoisomères *syn* sont systématiquement plus stables que les TS menant aux diastéréoisomères *anti* pour tous les autres systèmes. De ce fait, nous avons considéré que l'absence des TS menant aux diastéréoisomères *anti* dans les cas **DI2b** et **DI2c** n'est pas significative et qu'elle n'altérerait pas nos conclusions. Nous

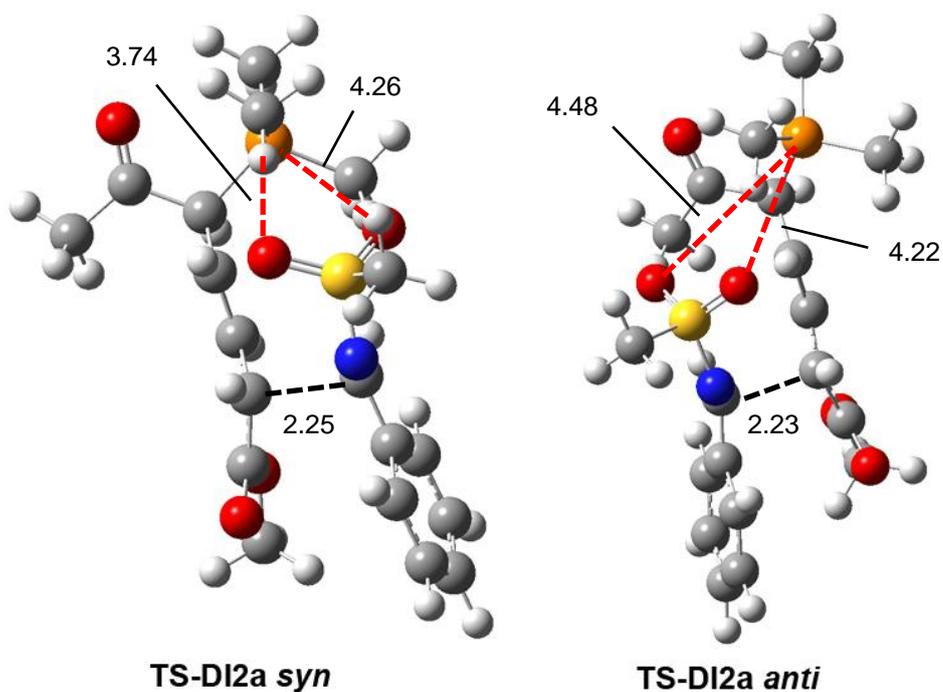
allons commencer par nous intéresser à leurs énergies relatives, qui sont décrites dans le tableau 5.

Système	Configuration	$\Delta E(\text{og})$	$\Delta E(\text{tog})$	$\Delta E(\text{tot})$
<b>TS-DI2a</b>	<b>Syn</b>	0.0	0.0	<b>0.0</b>
TS-DI2a	Anti	21.7	18.7	15.7
<b>TS-DI2b</b>	<b>Syn</b>	4.8	18.5	<b>19.4</b>
<b>TS-DI2c</b>	<b>Syn</b>	21.5	36.1	<b>36.5</b>
<b>TS-DI2d</b>	<b>Syn</b>	19.3	13.5	<b>13.6</b>
TS-DI2d	Anti	33.5	27.0	26.7
<b>TS-DI2e</b>	<b>Syn</b>	23.2	22.6	<b>22.4</b>
TS-DI2e	Anti	35.8	42.2	34.4
<b>TS-DI2f</b>	<b>Syn</b>	28.8	25.9	<b>24.7</b>
TS-DI2f	Anti	31.5	33.9	21.3

og : M06/6-31+G(d,p), tog : IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31+G(d,p), tot : IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p)

**Tableau 5**

Quel que soit le chemin réactionnel emprunté, la comparaison *syn/anti* au départ d'un même intermédiaire montre que le TS conduisant au diastéréoisomère *syn* est toujours le plus stable. Ceci n'est pas étonnant car les systèmes de configuration *anti* vont présenter une interaction mésyle-phosphonium plus faible car plus longue. Ceci est illustré dans le schéma 64 où nous montrons les deux états de transition conduisant aux diastéréoisomères *syn* et *anti* de l'intermédiaire **DI2a**. Bien que la longueur de la liaison C-C en train de se former ne varie pas d'un TS à l'autre, l'interaction électrostatique stabilisante mésyle-phosphonium est significativement plus longue dans le système *anti*, expliquant son énergie relative plus élevée. Nous allons donc par la suite uniquement considérer les géométries *syn*, plus stables, dans notre interprétation des résultats, ce qui va nous permettre de nous focaliser uniquement sur 6 systèmes (finalement un état de transition par voie possible), qui apparaissent en gras dans le tableau 5.



Longueurs de liaison en Å

**Schéma 64** – Géométries de deux diastéréoisomères

Dans la plupart des cas, l'ajout de l'effet de solvant ne modifie pas spécialement les valeurs des énergies relatives, ni les tendances obtenues : l'effet n'est pas très significatif étant donné que nous passons d'un zwitterion à un autre. Nous avons choisi de présenter principalement par la suite les résultats obtenus par la méthode d'optimisation avec modèle de solvation (**tot**) : comme décrit précédemment lors de l'étude de la première étape, cette méthode nous permet de décrire ces systèmes de façon plus précise que les autres méthodes. En plus des énergies relatives de ces états de transition, nous avons également calculé les barrières d'activation au départ des minima précédant les TS ( $\Delta E_{\text{barr}}$ ), obtenus par calculs IRC. Les valeurs obtenues sont présentées dans le tableau 6.

Système	$\Delta E_{\text{barr}}(\text{tot})$
<b>TS-DI2a</b>	10.3
<b>TS-DI2b</b>	40.8
<b>TS-DI2c</b>	23.1
<b>TS-DI2d</b>	12.1
<b>TS-DI2e</b>	31.4
<b>TS-DI2f</b>	61.1

$\Delta E_{\text{barr}}$  : valeurs de barrières calculées par rapport aux minima précédant les états de transition, tot :  
IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p)

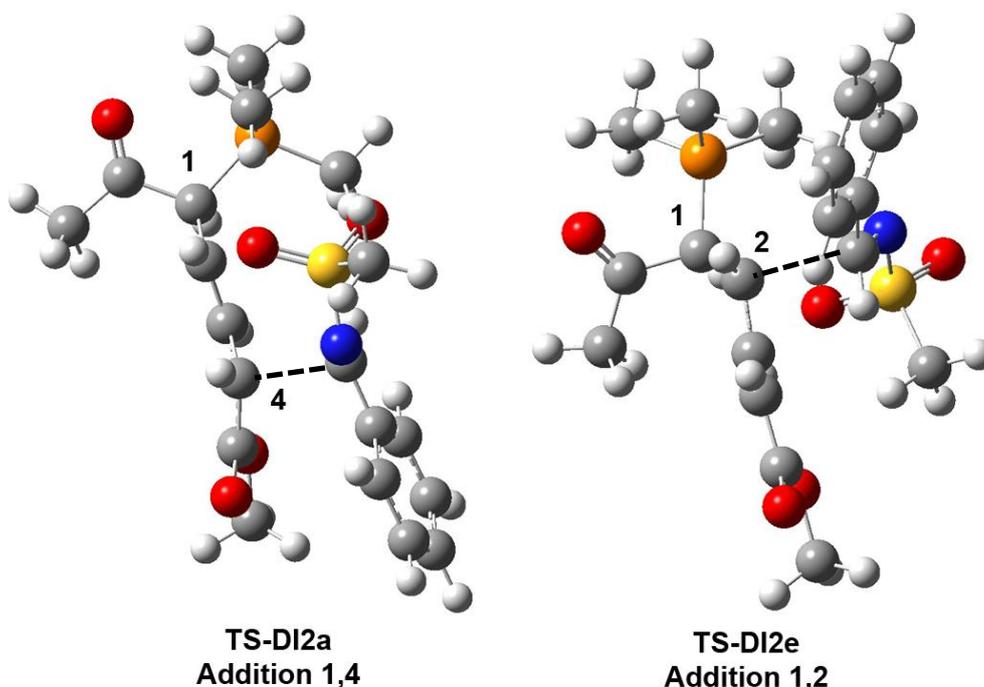
**Tableau 6**

L'observation des valeurs de ces barrières nous montre clairement des différences d'un système à l'autre, contrairement à celles de la première étape où les TS étaient équivalents. Il est possible de distinguer deux groupes d'états de transition: dans un premier groupe, **TS-DI2a** et **TS-DI2d** (10.3 et 12.1 kJ/mol, respectivement) sont les deux TS ayant les barrières d'activation les plus basses. La réaction semble se faire très facilement pour ces deux systèmes. En revanche, dans un second groupe, **TS-DI2b**, **TS-DI2c**, **TS-DI2e** et **TS-DI2f** (40.8, 23.1, 31.4 et 61.1 kJ/mol, respectivement) ont à l'inverse les barrières d'activation les plus élevées. Cette différence entre les deux groupes peut être expliquée par le fait que dans **TS-DI2a** et **TS-DI2d**, l'addition sur l'imine se fait sur une position éloignée de celle où se trouve le groupement phosphonium (addition 1,4), alors que dans les autres TS l'addition se fait en 1,2. Ceci est illustré dans le schéma 65 où une géométrie de chaque groupe est montrée.

Les barrières sont plus élevées dans le cas des additions de type 1,2, ce qui peut être expliqué d'une part par des effets stériques qui semblent plus présents que dans les additions 1,4. L'imine est très proche du groupement phosphonium pour former la liaison C-C, ce qui doit générer plus d'encombrement que l'autre type d'addition, où il ne semble pas qu'une contrainte stérique soit présente. Rappelons que dans le cadre de ces calculs nous utilisons un modèle de phosphine portant uniquement des groupements méthyles, alors que dans l'expérience ce sont des groupements butyles ou phényles qui sont présents. Ces groupements, bien plus gros, doivent encombrer encore plus et empêcher ce type d'addition 1,2 de se faire.

Ces effets stériques vont ainsi induire une grande contrainte dans la géométrie du diène, qui est bien plus coudé dans le cas des additions 1,2, ce qui va également augmenter les barrières.

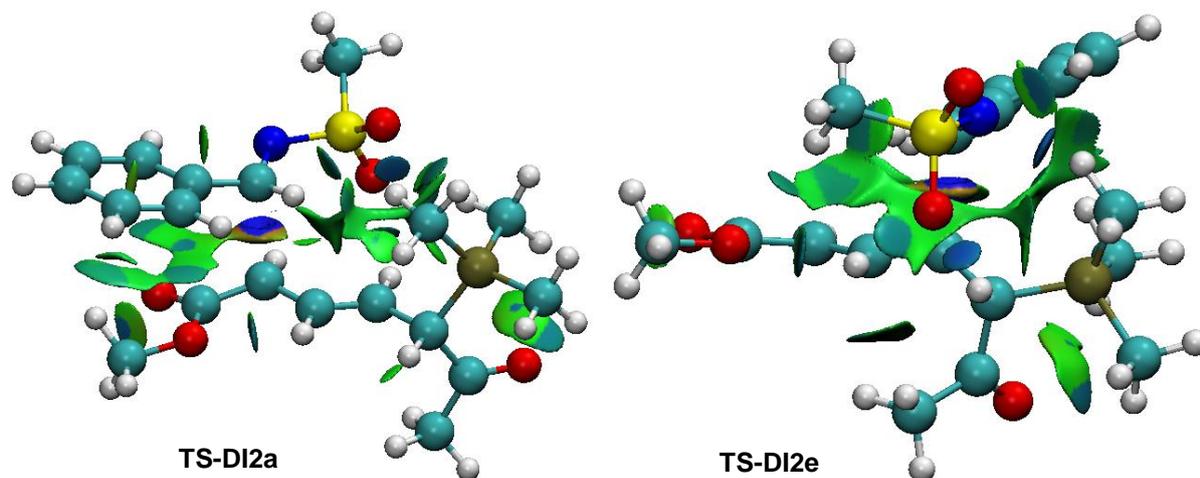
Il semble également important de noter que dans les additions 1,2 l'interaction mésyle-phosphonium semble plus faible à cause de la géométrie nécessaire à la formation de la liaison C-C : le groupement mésyle ne peut pas vraiment s'orienter en direction du groupement phosphonium. Ainsi, cette combinaison d'effets défavorise les additions 1,2 au profit des additions 1,4, ce qui favorise les états de transition **TS-DI2a** et **TS-DI2d**.



**Schéma 65** – Deux types d'addition

Afin de mieux illustrer cette différence entre **TS-DI2a** et **TS-DI2e**, nous avons réalisé un calcul simple d'énergie (sans optimisation) sur ces structures, en supprimant manuellement l'imine de la structure, afin d'obtenir les énergies des zwitterions au cours de l'état de transition. Nous avons ainsi pu obtenir une différence de 18,6 kJ/mol en faveur de **TS-DI2a** (sans imine), ce qui illustre bien le fait que dans **TS-DI2e**, une addition 1,2, le zwitterion doit bien plus se déformer afin de réagir avec l'imine, ce qui défavorise ce type d'addition.

À nouveau, nous avons réalisé des calculs de l'indice NCI pour essayer d'illustrer cette différence entre les additions 1,2 et 1,4. Deux figures sont représentées dans le schéma 66 pour les états de transition **TS-DI2a** et **TS-DI2e**.



**Schéma 66** - Représentation des interactions non-covalentes par la méthode NCI  
(Color scale data range = -3.00 / 5.00)

Cependant dans ce cas, les calculs NCI ne nous ont pas permis de mieux illustrer les différences entre les deux types d'addition et ne sont pas concluants : nous n'avons pas réussi à retrouver dans l'addition 1,2 l'encombrement stérique supplémentaire que nous attendions par rapport à l'addition 1,4, qui devrait apparaître de couleur rouge. Beaucoup d'interactions sont présentes dans ces systèmes : l'interaction mésyle-phosponium décrite précédemment, une interaction de  $\pi$ -stacking avec le groupement phényle de l'imine, entre autres. Il est intéressant de noter que l'interaction présente entre les deux atomes de carbone (de couleur bleue) en train de réagir est extrêmement forte, ce qui reflète bien la création de la liaison C-C.

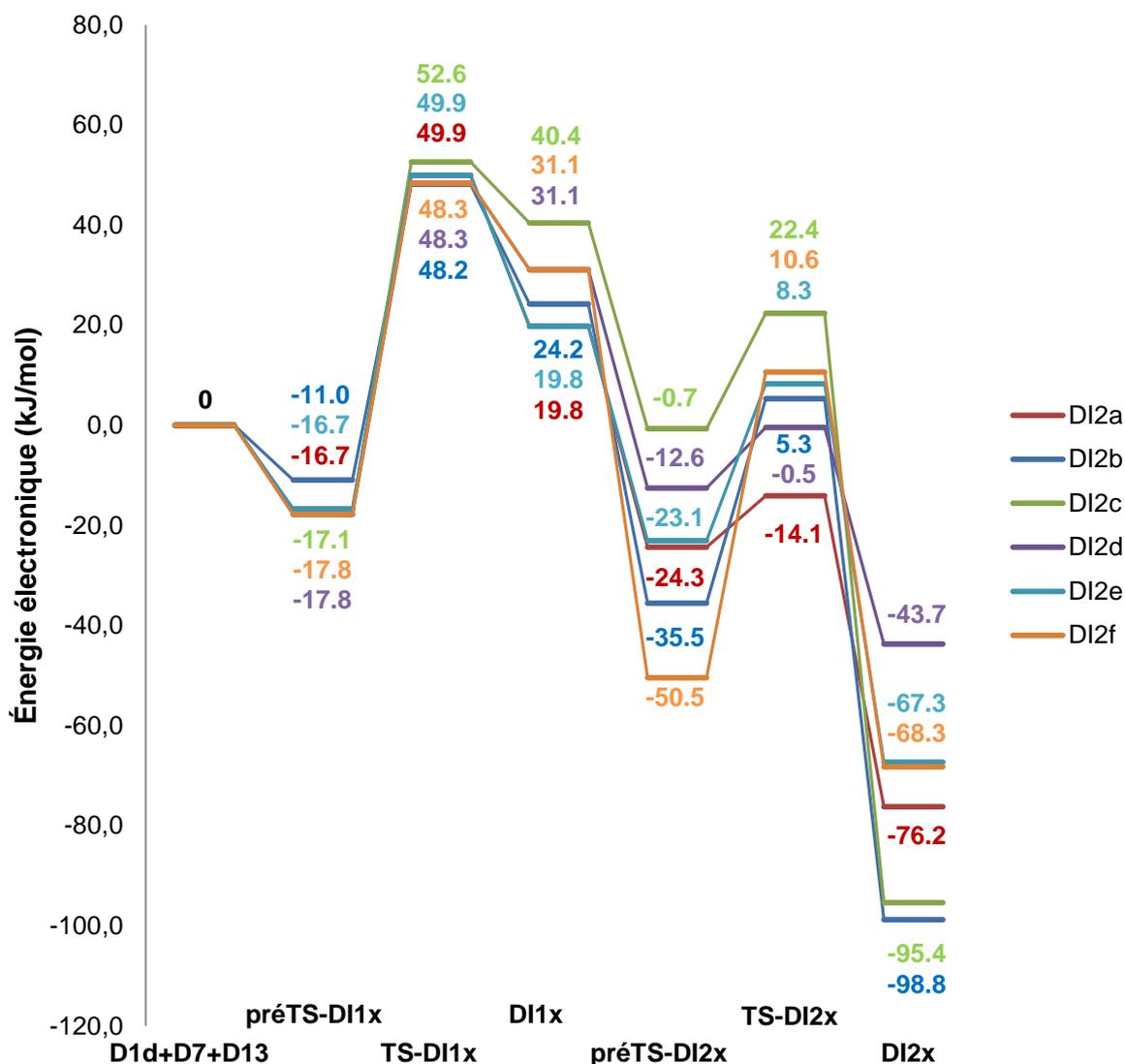
**TS-DI2a** et **TS-DI2d** sont les états de transition possédant la barrière d'activation la plus basse (10.3 et 12.1 kJ/mol). Bien qu'il n'y ait pas de grande différence entre ces barrières d'activation, les minima précédant ces TS (**pré-TS-DI2a** et **pré-TS-DI2d**) présentent une différence d'énergie relative entre eux d'environ 12 kJ/mol. Ceci se retrouve dans les énergies relatives entre les états de transition,

où l'on observe une différence de 13.6 kJ/mol en faveur de **TS-DI2a** (tableau 5). Cette différence peut être due à la stabilisation du groupement phosphonium par les groupements carbonyles du diène, que nous avons déjà étudiée dans la première étape réactionnelle. Il était déjà possible d'observer une différence d'environ 11 kJ/mol entre les zwitterions **DI1a** et **DI1d**, et cette différence semble être conservée au cours de la seconde étape.

### 3.C.3/ Profils énergétiques

Après avoir exploré séparément les deux premières étapes de la réaction, nous allons fusionner les résultats obtenus. Afin d'analyser au mieux ces données, nous avons représenté le profil énergétique complet des deux premières étapes de la réaction pour toutes les voies considérées dans le schéma 67. Les valeurs d'énergies relatives représentées dans ce schéma ont été calculées en prenant comme référence la somme des énergies de **D1d+D7+D13**. Rappelons qu'au départ des zwitterions **DI1x**, le nombre de voies n'est plus de 4 mais de 6.

Nos résultats nous montrent que le système **TS-DI2a** est l'état de transition privilégié au cours de cette seconde étape. Nous observons que les produits **DI2b** et **DI2c** sont plus stables que le produit **DI2a**. Cependant les états de transition menant à ces composés (**TS-DI2b** et **TS-DI2c**) possèdent des énergies relatives et des barrières d'activation plus hautes que **TS-DI2a**, et ne sont ainsi pas favorisés. De ce fait, les intermédiaires **DI2b** et **DI2c** ne semblent pas accessibles.

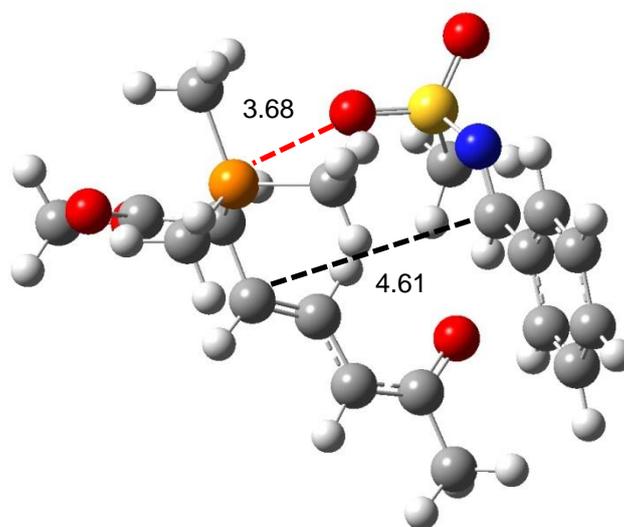


Calculs au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 67** – Profil complet des deux premières étapes

Nous remarquons également une grande stabilité pour l'intermédiaire **pré-TS-DI2f**. Ceci peut être expliqué par le fait que cette structure, obtenue par calcul IRC, est très éloignée de la structure du TS correspondant **TS-DI2f**, ce qui n'est pas le cas des autres minima précédant les états de transition. Il est ainsi envisageable de penser que ce minima n'est pas directement relié à **TS-DI2f**, mais plutôt à un autre minima qui lui est connecté à ce TS. La géométrie de ce système est représentée dans le schéma 68. Dans cette structure, l'imine est éloignée du zwitterion, et ainsi ne le déforme pas ni n'engendre d'encombrement stérique, ce qui est à l'inverse le cas dans les autres systèmes équivalents. En l'absence de ces contraintes, l'interaction mésyle-phosphonium semble être formée de façon optimale, ce qui stabilise d'autant plus cet intermédiaire. Cependant cette information ne change pas

les tendances observées, puisque la barrière d'activation de l'étape suivante au départ de cet intermédiaire est ainsi bien plus élevée (61.1 kJ/mol).



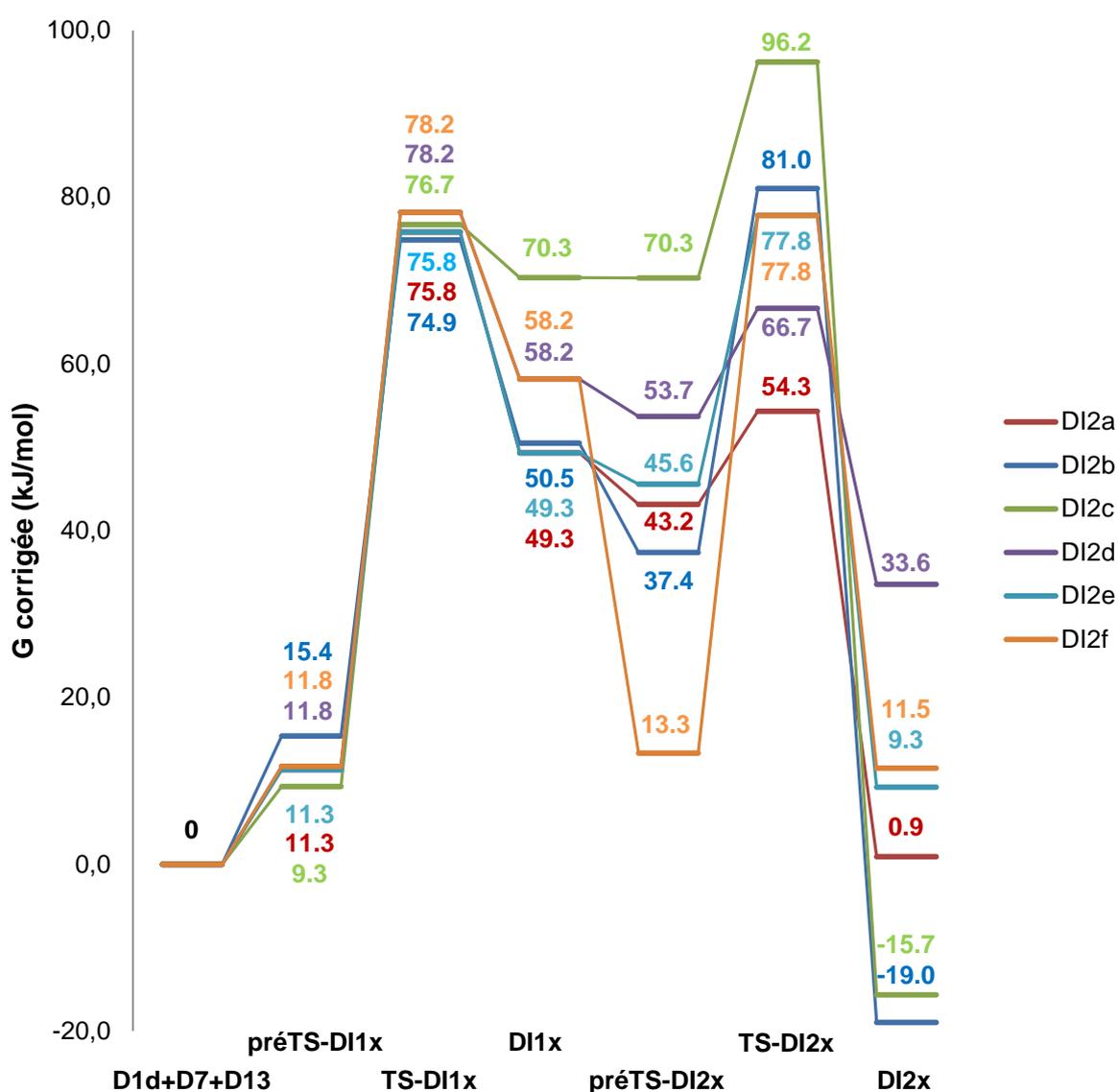
Longueurs de liaison en Å

**Schéma 68** – Géométrie du système **pré-TS-DI2f**

Après avoir décrit indépendamment les deux premières étapes de la réaction, nous avons observé que la première étape n'est pas régiosélective. En revanche, lors de la seconde étape, où un troisième partenaire entre en jeu, nous observons une sélectivité en faveur de l'état de transition **TS-DI2a**. Ainsi, nous avons pu conclure que le chemin **DI2a** (en rouge, schéma 67) est le chemin réactionnel favorisé et qu'il définit la régiosélectivité de la réaction par un contrôle cinétique. Dans **TS-DI2a**, le zwitterion **DI1a** s'additionne sur l'imine par sa position 4, ce qui est en accord avec le produit final obtenu expérimentalement où la liaison C-C formée entre le diène et l'imine se fait bien en cette position. La régiosélectivité de la réaction peut ainsi être expliquée par les différents effets décrits précédemment.

En étudiant séparément les deux premières étapes, la contribution de l'entropie est très proche pour chaque chemin réactionnel et celle-ci a donc été négligée. Cependant en connectant les deux étapes, nous modifions le nombre de partenaires, et il est alors nécessaire de prendre en compte l'aspect entropique, qui va être plus important. Comme décrit dans la partie méthodes de calcul de ce manuscrit (chapitre 2), nous savons qu'il existe un problème de calcul d'entropie dans les systèmes bi- ou trimoléculaires, comme dans notre cas ici. Les barrières

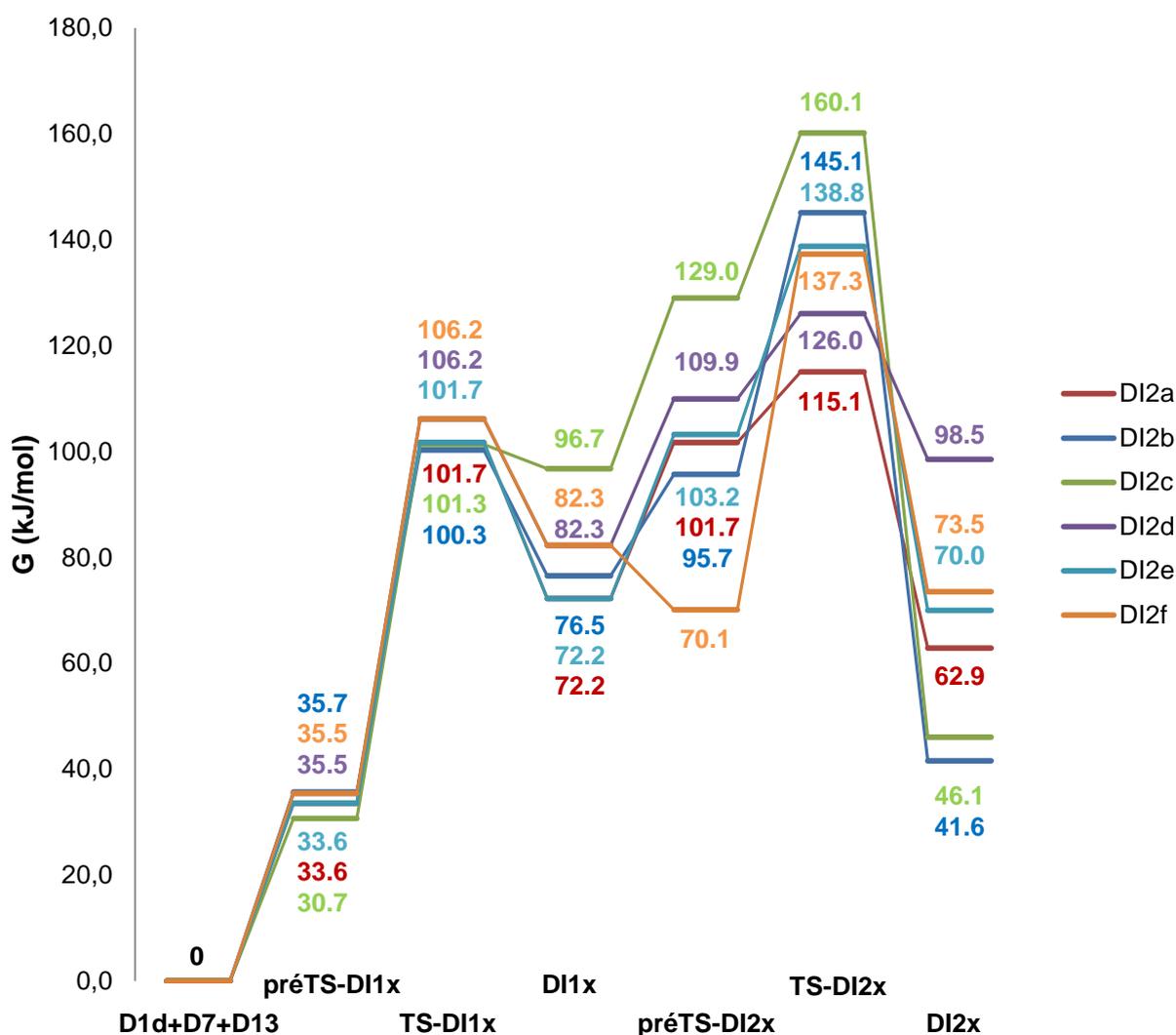
d'activation calculées à partir des énergies libres de Gibbs sont de ce fait surestimées. Dans ce cas, pour quelle solution opter ? Nous avons utilisé des énergies libres de Gibbs corrigées de façon empirique (nommées G corrigée) en additionnant la moitié de la contribution entropique, de signe opposé, à la contribution enthalpique. Le profil obtenu est présenté dans le schéma 69. L'utilisation des énergies libres de Gibbs corrigées ne modifie pas les conclusions précédentes, la régiosélectivité étant la même. Dans sa globalité, ce profil ressemble au profil en énergies électroniques (qui n'inclut pas les effets entropiques) en termes de tendances, ce qui nous a paru raisonnable pour décrire notre système : l'aspect entropique semble ainsi bien estimé avec cette correction empirique.



Calculs au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 69** – Profil en énergies libres de Gibbs corrigées

Afin d'illustrer ce problème dans le calcul de l'entropie, nous avons choisi de représenter dans le schéma 70 le profil obtenu sans correction empirique. Nous observons un changement de tendance entre les points les plus hauts du profil : en utilisant les énergies libres de Gibbs non corrigées, tous les TS de la seconde étape ont des énergies relatives plus hautes que celles des TS de la première étape. Cette inversion de tendance nous a conduits à nous demander quelle est l'étape déterminante de cette réaction. Identifier cette étape pourrait être une information importante afin de la corrélérer à nos calculs, mais aussi afin d'étudier de façon plus complète cette réaction. Afin d'obtenir des réponses, nous nous sommes tournés vers l'expérience et plus particulièrement vers des mesures de cinétique.



Calculs au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 70** – Profil en énergie libre de Gibbs non corrigée

### 3.C.4/ Détermination de l'étape limitante de la réaction

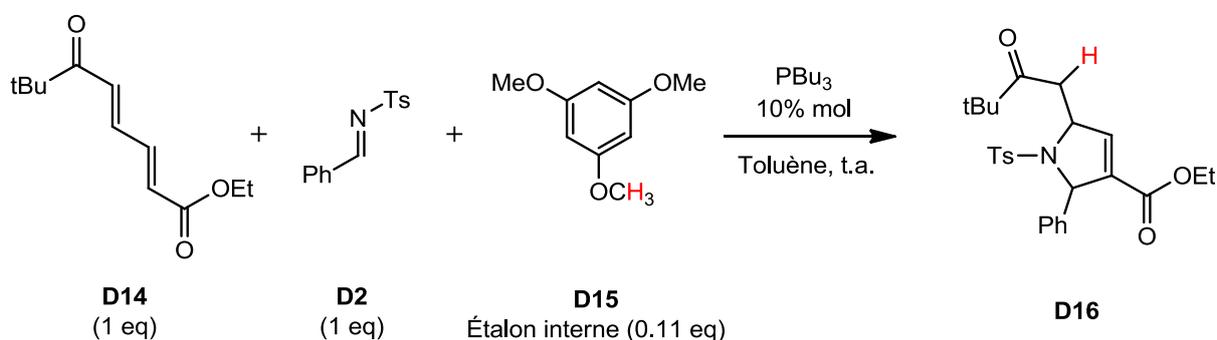
Des études cinétiques ont déjà été décrites en organocatalyse par le passé, et ont permis d'obtenir des informations sur l'étape limitante d'une réaction. Celles-ci sont ainsi très utiles pour des études mécanistiques. Nous pouvons citer l'exemple de l'équipe de Miller qui a réalisé en 2010 l'étude cinétique d'une réaction d'aza-Morita-Baylis-Hillman entre un allenoate et une imine activée, catalysée par un peptide.<sup>135</sup> Les auteurs ont réalisé cette réaction en faisant varier les concentrations en réactifs et ont pu mesurer des constantes de vitesse par suivi RMN. Ces données permettent de connaître la dépendance de la réaction pour chaque réactif, et il a pu être déterminé que la réaction est d'ordre partiel 1 en substrat et en catalyseur, et d'ordre partiel 0 en imine. Ainsi il a été possible de conclure que l'étape limitante de la réaction fait intervenir une molécule de substrat et de catalyseur, et donc qu'il s'agit de la première étape du mécanisme.

Ce type d'étude nous a particulièrement intéressés et nous nous sommes inspirés de cette méthode pour l'appliquer à notre système. Nous avons réalisé ces expériences à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, Gif-sur-Yvette) dans l'équipe d'Angela Marinetti, qui a développé la méthodologie initiale utilisant ce type de diène en réaction avec une imine. Les protocoles expérimentaux sont présentés en annexe de ce manuscrit.

#### 3.C.4.1/ Première méthode de mesure

Nous avons réalisé ces travaux expérimentaux pour la réaction montrée dans le schéma 71. Par rapport à la réaction décrite dans le schéma 34, plutôt que d'utiliser le diène D1, nous avons choisi d'utiliser le diène **D14** qui porte un groupement *tert*-butyle car ce dernier permet d'obtenir des spectres RMN plus propres, ce qui est important car c'est cet outil d'analyse qui va nous permettre d'étudier la vitesse de la réaction. De même, la phosphine utilisée n'est pas la même : la tributylphosphine permet une réaction plus rapide, qui permet une étude expérimentale plus aisée à suivre. Les conditions opératoires sélectionnées ne sont pas optimales pour obtenir le meilleur rendement, mais elles permettent un meilleur

suivi de la cinétique de la réaction. Dans tous les cas, il n'y a pas de raison de supposer qu'elles modifient le processus réactionnel étudié.



Les atomes d'hydrogène montrés en rouge sont ceux mesurés par RMN.

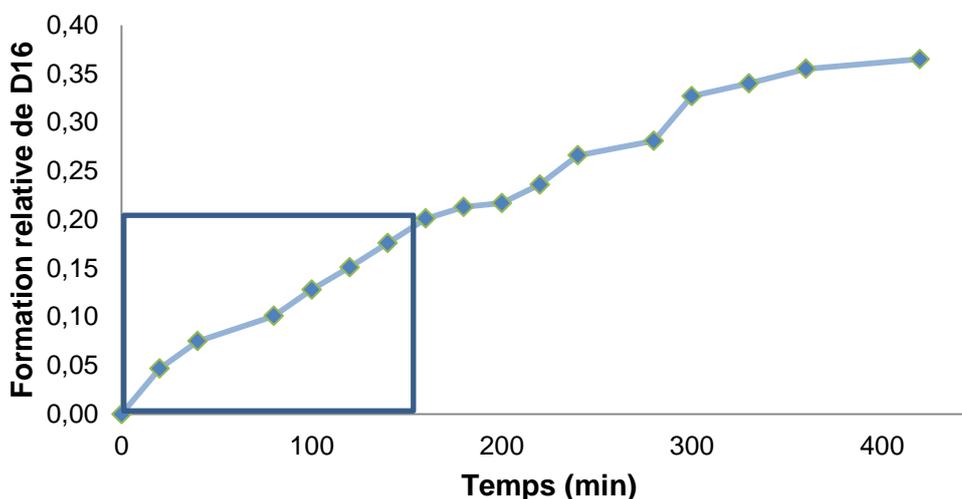
### Schéma 71 – Réaction réalisée pour l'étude cinétique

Afin de connaître la vitesse de la réaction, nous nous appuyons sur un étalon interne, le triméthoxybenzène **D15**, cette référence permettant de quantifier le signal de la pyrroline **D16** qui se forme au cours de la réaction. Les protons mesurés par RMN  $^1\text{H}$  sont montrés en rouge sur le schéma 71. Ces protons ont été sélectionnés car leurs déplacements chimiques ne se superposent pas avec d'autres signaux dans les spectres, ce qui nous permet d'intégrer le signal de la façon la plus précise possible. Le choix d'utiliser 0.11 équivalents d'étalon interne peut paraître étrange, mais il s'agit simplement d'un choix pratique : la mesure du signal des protons des groupements méthoxy de **D15** intègre 9 protons. Afin de pouvoir directement intégrer ce signal comme une valeur de référence à 1.000 (et pas 9.000), nous avons choisi d'introduire  $1/9 = 0.11$  équivalents de ce composé.

L'intégration du signal de la pyrroline va nous permettre de déterminer son pourcentage de formation en fonction du temps, ce qui nous donnera au final une constante de vitesse observée. La mesure de cette constante de vitesse à différentes concentrations de réactifs nous permettra ensuite de connaître la dépendance de la réaction en ce réactif. Ce processus sera répété pour les différents réactifs, ce qui au final conduira à déterminer l'étape limitante de la réaction.

Nous avons donc commencé par réaliser cette étude en faisant varier la concentration en diène de 0.2 à 0.6 M, par paliers de 0.1 M. Après avoir démarré la

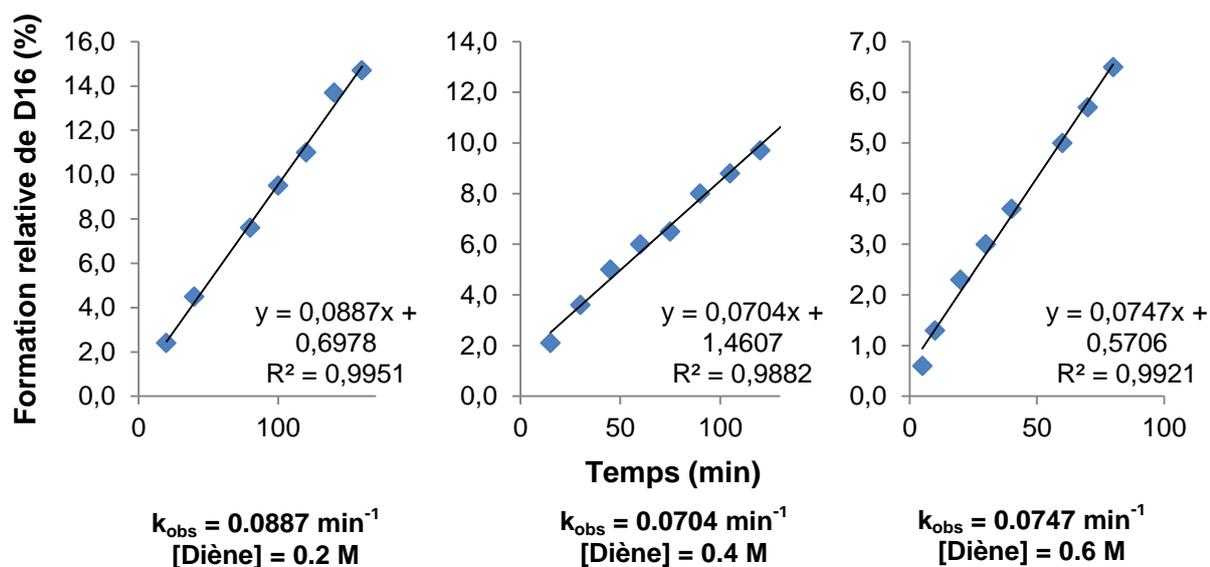
réaction, des prélèvements à intervalle régulier du milieu réactionnel ont été réalisés pour une analyse RMN. Nous avons ainsi pu obtenir, pour chaque concentration, des courbes de formation de la pyrroline **D16** en fonction du temps, dont un exemple est montré dans le schéma 72.



Concentrations initiales : [Diène] = [Imine] = 0.2 M, [Phosphine] = 0.02 M

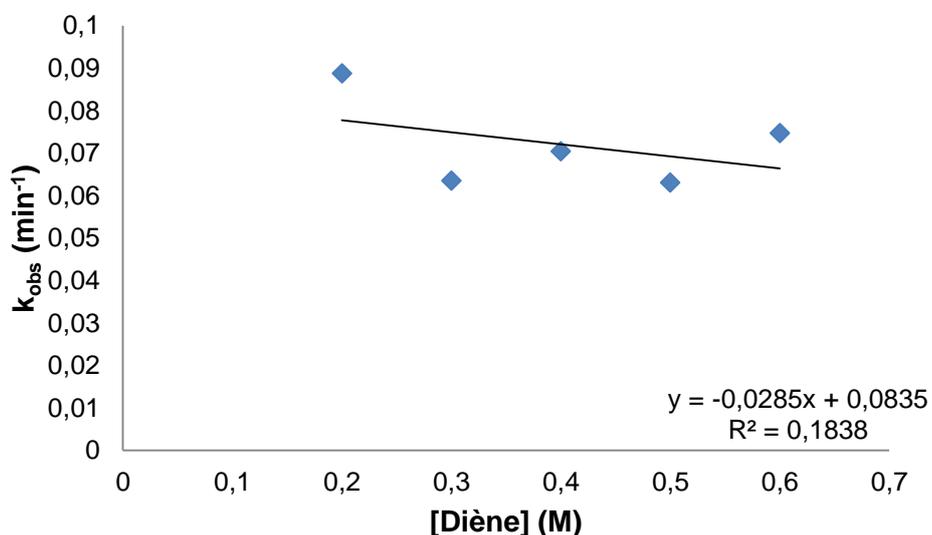
**Schéma 72** – Exemple de courbe de formation de la pyrroline D16

Ces données permettent d'extraire les valeurs de constante de vitesse pour chaque concentration. Celle-ci correspond à la pente de la courbe quand elle est linéaire, soit généralement au cours des 100 à 150 premières minutes (afin de couvrir un maximum de points sur la partie linéaire de la courbe : comme nous le décrirons plus tard, ces expériences ont montré des imprécisions et ainsi, le nombre de points considérés n'était pas toujours le même entre deux essais) car celle-ci atteint systématiquement un plateau au bout de quelques heures. Cette fenêtre de temps est représentée par le cadre bleu du schéma 72. Trois exemples de constantes de vitesse observées ( $k_{\text{obs}}$ ) sont montrés dans le schéma 73, pour trois concentrations différentes en diène.



**Schéma 73** – Exemples de constantes de vitesses obtenues

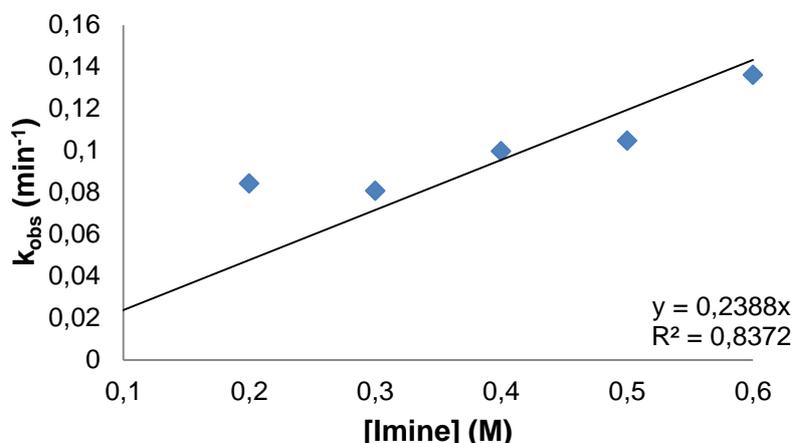
Enfin, après avoir obtenu ces constantes de vitesse, nous pouvons étudier sa variation en fonction de la concentration en réactif étudié. Ainsi, nous avons obtenu la courbe de dépendance suivante pour une concentration variable en diène (schéma 74) :



**Schéma 74** – Courbe de dépendance en diène

Nous obtenons alors une courbe quasiment constante quelle que soit la concentration, avec une pente proche de zéro. Les résultats semblent donc nous indiquer que la vitesse de la réaction ne dépend pas de la concentration en diène : la

réaction serait d'ordre partiel 0 pour ce réactif. La même étude a ensuite été réalisée en changeant cette fois la concentration en imine (schéma 75).



**Schéma 75** – Courbe de dépendance en imine

Dans ce cas, un comportement différent de celui obtenu pour le diène est observé. En effet, nos résultats décrivent une dépendance de la vitesse de la réaction en fonction de la concentration en imine et la réaction pourrait donc être d'ordre partiel 1 pour ce réactif, car la courbe (passant par l'origine si la vitesse dépend de la concentration en imine, car si  $[\text{Imine}] = 0 \text{ M}$  alors  $k_{\text{obs}} = 0 \text{ min}^{-1}$ ) montre un début de linéarité. Cependant, l'absence de dépendance en fonction de la concentration du diène et, dans le cas de l'imine, une courbe fortement éloignée de la linéarité, nous ont fait douter de notre protocole expérimental.

Nous avons réalisé qu'en utilisant cette méthode de mesure nous nous sommes exposés à différents problèmes pratiques qui ont pu altérer les résultats :

- La réaction est catalysée par la tributylphosphine, qui est connue pour être une phosphine peu stable et qui s'oxyde très facilement en réagissant avec l'oxygène de l'air. Celle-ci est donc stockée au réfrigérateur à  $-20 \text{ °C}$  et tous les prélèvements sont réalisés sous atmosphère d'argon. Cependant, il est envisageable qu'au fil du temps, le catalyseur stocké se dégrade. En toute rigueur, la même tributylphosphine doit être utilisée pour une même séquence de réactions, et donc tous les prélèvements devraient être faits en même temps. Or notre protocole ne permettait la réalisation que d'une cinétique par

jour, et donc des prélèvements de catalyseur étalés sur une semaine, ce qui est une source potentielle d'imprécision.

- Enfin, la réaction se déroulait pendant plusieurs heures dans un seul tube Schlenk dans lequel nous prélevions périodiquement une faible quantité du milieu réactionnel, échantillons ensuite analysés par RMN. Bien que cette opération ait toujours été réalisée avec précaution et sous atmosphère d'argon, il est possible que, du fait de la fragilité du catalyseur, les prélèvements le détruisent petit à petit en l'oxydant.

Les résultats obtenus ne sont donc pas exploitables car l'analyse précise de notre mode opératoire montre notre difficulté à réaliser plusieurs expériences de façon strictement identique. Ceci est clairement illustré dans le schéma 72 qui montre un certain manque de précision entre deux prélèvements au cours de la même expérience. De plus, ces problèmes de protocole rendaient impossible la reproductibilité d'une même expérience. Pour remédier à ces problèmes, nous avons dû modifier notre mode opératoire.

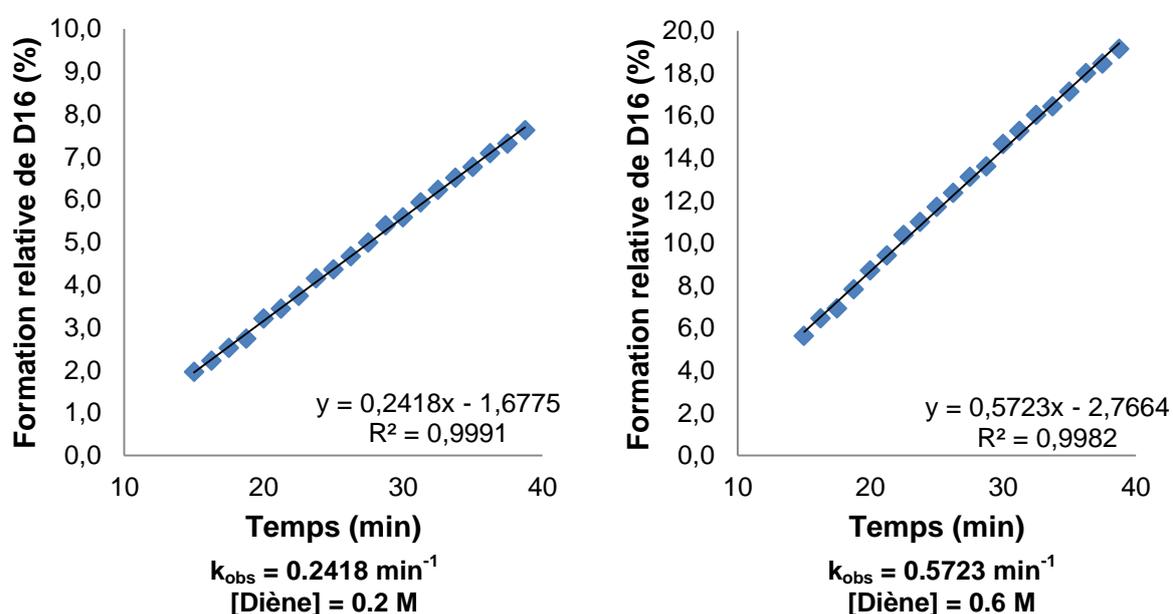
### **3.C.4.2/ Seconde méthode de mesure**

Pour résoudre le problème de la stabilité de la phosphine, nous avons réalisé ces mesures cinétiques directement dans un tube RMN. Le milieu réactionnel était placé dans un tube scellé sous atmosphère d'argon en utilisant du toluène deutéré comme solvant de réaction. Il n'était ainsi plus nécessaire de faire de prélèvement manuel, car nous pouvions enregistrer nos spectres RMN au cours du temps sans interférer avec le milieu réactionnel.

De plus, ce problème de la qualité de la phosphine a été résolu en préparant une solution de tributylphosphine dans du toluène deutéré dégazé à froid. Cette solution permet non seulement de minimiser les risques d'erreurs sur les prélèvements, les volumes prélevés étant plus grands, mais surtout de pouvoir utiliser cette solution pour réaliser toutes les mesures cinétiques pour les différentes concentrations d'un même réactif, celles-ci étant effectuées dans la même journée. En effet, en réalisant le suivi de la réaction directement dans la RMN un temps

considérable pouvait être gagné car il était possible de faire 5 à 6 expériences dans la même journée, au lieu d'une seule avec les prélèvements manuels.

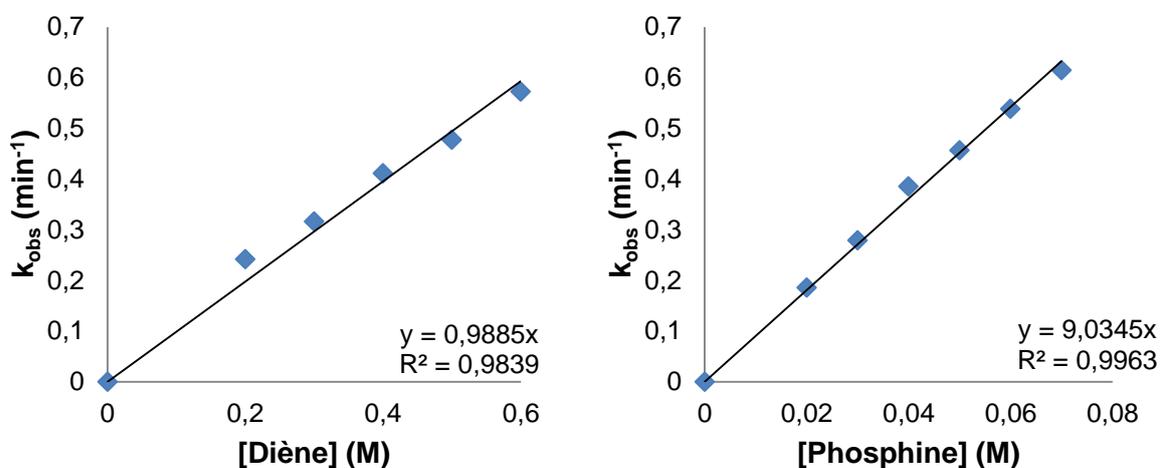
Ainsi nous avons pu réduire au minimum les imprécisions de nos mesures, nous conduisant à des résultats bien plus précis que les précédents. Pour illustrer cette amélioration, deux exemples de courbes de cinétique sont montrées dans le schéma 76, avec deux concentrations différentes en diène. Par cette méthode le temps d'analyse n'est plus le même : les réactions étaient analysées pendant deux heures, sur lesquelles nous nous sommes focalisés pour les 40 premières minutes, afin de nous assurer que seule la partie linéaire de la courbe était considérée. Cette méthode permettait d'enregistrer un spectre RMN toutes les 10 secondes, et ainsi il était possible d'obtenir beaucoup de points pour un temps plus court. L'absence de points au cours des 15 premières minutes correspond au temps requis pour démarrer la réaction au laboratoire, transporter le milieu réactionnel jusqu'à l'appareil RMN, et démarrer l'analyse.



**Schéma 76** – Constantes de vitesse obtenues avec la seconde méthode

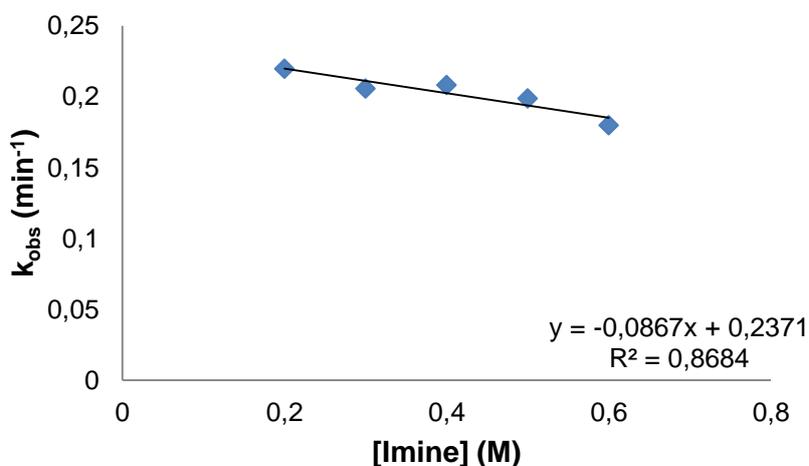
Les coefficients de corrélation observés sont ainsi bien plus satisfaisants : des valeurs de  $R^2$  supérieures à 0.99 ont été systématiquement obtenues, et étaient supérieures aux valeurs obtenues par la méthode des prélèvements manuels. Une fois ces nouvelles valeurs de constantes de vitesse obtenues pour les différentes

concentrations en réactifs, nous avons pu observer des comportements différents dans la dépendance de la réaction (schéma 77) :



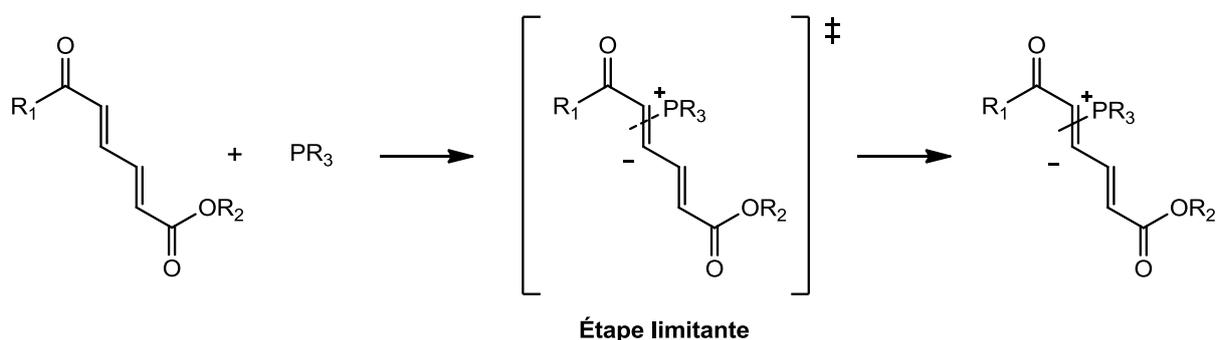
**Schéma 77** – Dépendance de la réaction pour les concentrations en diène et en phosphine

En effet, contrairement aux résultats obtenus lors de notre première série de mesures, nous observons ici une dépendance linéaire de la réaction pour les concentrations en diène et en phosphine, avec passage par l'origine. Ainsi, la réaction est d'ordre partiel 1 pour ces deux réactifs. L'étude de la concentration en imine nous montre à l'inverse que la vitesse de la réaction ne dépend pas de la concentration en ce réactif, ce qui nous donne un ordre partiel 0 (schéma 78).



**Schéma 78** – Dépendance de la réaction pour la concentration en imine

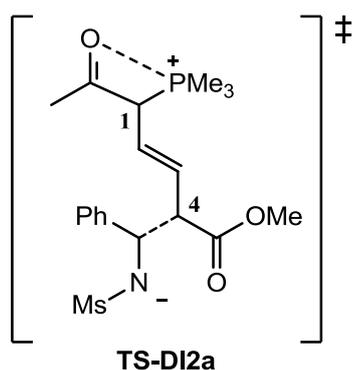
L'absence d'imprécisions expérimentales flagrantes avec cette nouvelle méthode de mesure permet d'obtenir des résultats concluants. Notons que pour cette raison, nous n'avons pas répété ces expériences afin de nous assurer de leur reproductibilité. À partir des ordres partiels obtenus, il découle que l'étape limitante de la réaction ne fait intervenir qu'une molécule de diène et qu'une molécule de phosphine. Nous pouvons donc en déduire qu'il s'agit de l'étape d'activation du substrat, c'est-à-dire la première étape étudiée précédemment par calculs (schéma 79).



**Schéma 79** – Étape limitante de la réaction

Ainsi cette étude expérimentale a permis de répondre à nos interrogations et de déterminer l'étape limitante de la réaction. Comme l'étape limitante correspond au point du mécanisme réactionnel le plus haut en énergie,<sup>136</sup> ceci nous confirme qu'il y a bien un problème dans le calcul de la correction entropique et que pour décrire correctement ce système par calculs, il faut corriger de façon empirique les valeurs d'énergie libre (la première étape n'étant pas la plus haute sans correction), comme montré dans le profil énergétique corrigé du schéma 69.

L'ensemble des travaux que nous venons de décrire nous conduisent donc à tirer la conclusion provisoire que la régiosélectivité de la réaction est régie par une combinaison de deux effets particuliers : dans la première étape, la stabilisation du groupement phosphonium par un des groupements carbonyle du diène, et dans la seconde étape une sélectivité des additions 1,4 par rapport aux additions 1,2. Ceci nous permet de proposer l'état de transition **TS-DI2a** comme le TS « clé » et définissant la régiosélectivité de la réaction (schéma 80).



1) Groupement phosphonium en extrémité,  
stabilisé par la partie cétone du diène

2) Addition de type 1,4 sur l'imine,  
pas de répulsion stérique

### Schéma 80 – État de transition « clé »

À ce stade de notre étude, cette conclusion n'est que provisoire car deux points importants restent à explorer pour expliquer entièrement les données expérimentales à notre disposition :

- 1) Le mécanisme postulé dans la littérature (schéma 36) permettant d'expliquer la formation de la pyrroline **D3**, n'est pas adapté au passage par l'état de transition **TS-DI2a**. Il nous reste à proposer et valider par calcul un nouveau mécanisme conduisant de l'intermédiaire **DI2a** à la pyrroline, sachant que l'étape limitante de la réaction a déjà été franchie. La capacité de notre mécanisme à prédire la stéréochimie *syn* du produit serait une preuve supplémentaire de sa crédibilité.
- 2) La régiosélectivité observée pour le diène cyclique décrit en introduction est différente. Pourquoi notre conclusion obtenue sur le diène acyclique n'est-elle pas transposable directement et quel est (ou quels sont) les(s) facteur(s) qui modifie(nt) la régiosélectivité ?

Ces deux aspects font l'objet de la suite de ce chapitre.

### 3.C.5/ Modélisation du mécanisme proposé

Sur la base de nos connaissances de ce type de réaction, un nouveau mécanisme peut être proposé pour expliquer la formation de la pyrroline **D3a** à partir de l'intermédiaire **DI2a** obtenu à partir du diène **D1d** (schéma 81).

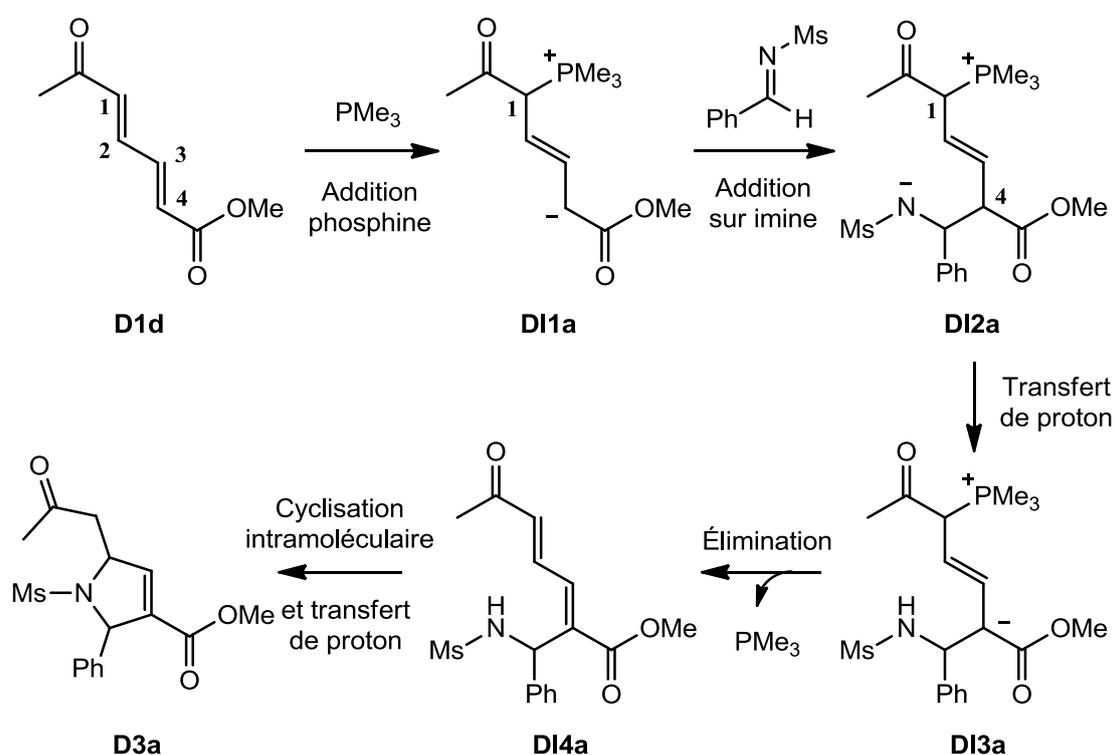


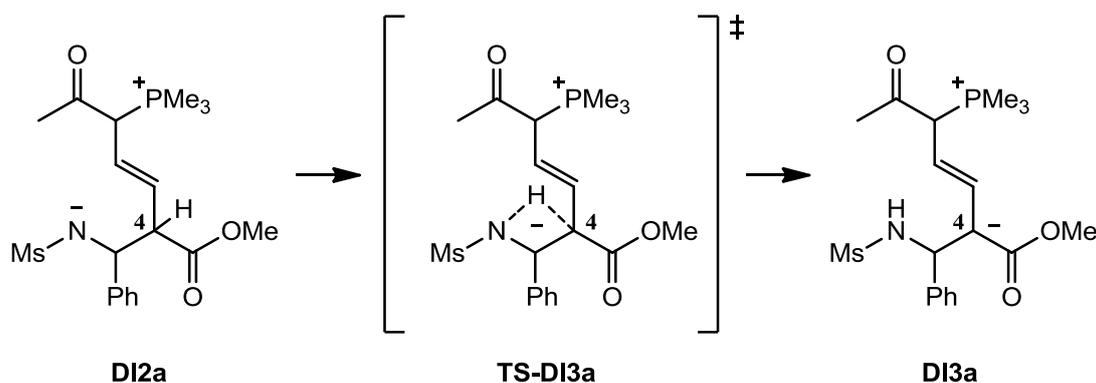
Schéma 81 – Nouveau mécanisme proposé

Les différences entre ce nouveau mécanisme et celui postulé à l'origine sont les suivantes : la régiosélectivité de la réaction est expliquée par une addition de la phosphine sur l'atome de carbone numéroté 1, et non pas sur le carbone 3 comme envisagé précédemment. Par conséquent, l'accepteur de Michael sur lequel il était postulé que se produisait la cyclisation n'existe plus (la double liaison C=C de **DI2a** n'est conjuguée avec aucun groupe accepteur). De ce fait la cyclisation intramoléculaire via l'atome d'azote ne peut plus se faire à la troisième étape directement à partir de **DI2a**. Nous envisageons alors à la place un transfert de proton afin de placer la charge négative en position 4, ce qui va permettre d'éliminer la phosphine et régénérer un accepteur de Michael. Ainsi la cyclisation, combinée à

un transfert de proton entre l'atome d'azote et le carbone 1, correspondrait à la dernière étape du mécanisme, ce qui permet d'accéder à la pyrroline finale observée dans l'expérience.

À ce stade, ce mécanisme reste une hypothèse sur laquelle nous nous sommes penchés par modélisation du nouveau mécanisme proposé, en particulier pour justifier sa pertinence. Comme mentionné précédemment, nous nous attacherons également à justifier la diastéréosélectivité observée lors de la cyclisation intramoléculaire, où un produit *syn* est observé avec un ratio diastéréomérique de 90:10. Les valeurs d'énergies libres de Gibbs corrigées de façon empirique nous ayant donné de bons résultats lors de l'étude des deux premières étapes, nous allons également utiliser ce type d'énergie pour décrire les étapes suivantes du mécanisme réactionnel, dont l'aspect entropique varie d'une étape à l'autre.

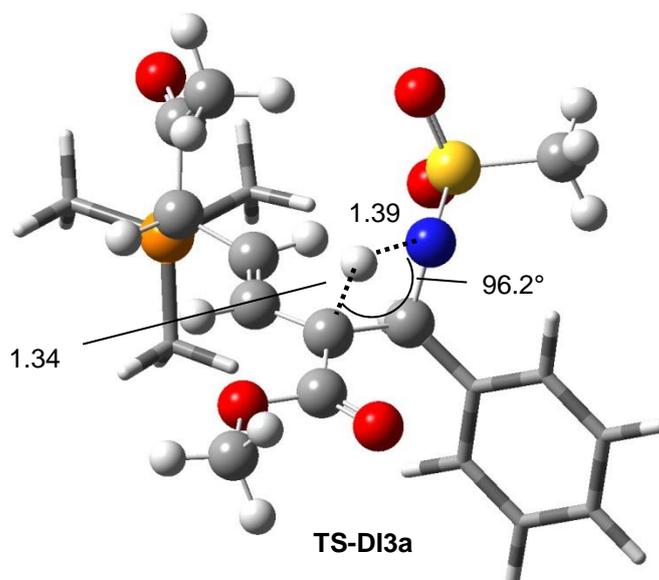
La troisième étape du mécanisme correspond au transfert d'un proton permettant de passer de **DI2a** à **DI3a**, en passant par l'état de transition **TS-DI3a** (schéma 82).



**Schéma 82** – Troisième étape du mécanisme réactionnel

Nous avons été en mesure de déterminer un état de transition correspondant à **TS-DI3a**, où l'atome d'hydrogène porté par l'atome de carbone 4 est transféré de façon directe sur l'atome d'azote, en passant par un état de transition faisant apparaître un pseudo-cycle à 4 atomes. La structure trouvée par optimisation avec

effet de solvant est montrée dans la figure 1 du schéma 83. L'énergie relative de ce TS, par rapport aux réactifs initiaux ( $\Delta G_{rel}$ ), la barrière d'activation, calculée par rapport au minimum précédent l'état de transition ( $\Delta G_{barr}$ ) ainsi que la valeur de l'angle C-C-N mesuré sur les géométries optimisées sont montrées dans le tableau 7, aux côtés des valeurs obtenues pour deux autres TS que nous décrirons dans les paragraphes à venir.



Les groupements méthyles de la phosphine ainsi que le groupement phényle sont affichés en bâtonnets afin de faciliter la lecture de la figure. Longueurs de liaison en Å.

### Schéma 83 – État de transition du transfert de proton

L'énergie libre calculée est de 151.8 kJ/mol par rapport aux réactifs initiaux, ce qui ferait de ce TS le point le plus haut de notre profil et serait alors en désaccord avec nos résultats expérimentaux. La barrière d'activation de ce TS est très élevée (150.9 kJ/mol), ce qui peut être expliqué par une contrainte importante dans la structure, où l'angle C-C-N passe de 107.1 dans **pré-TS-DI3a** à 96.2° afin de rapprocher les deux atomes et faciliter le transfert de proton. Il est de ce fait très peu probable que cette étape se fasse de cette façon, et d'autres hypothèses doivent être examinées.

Systeme	$\Delta G_{rel}$ (tot)	$\Delta G_{barr}$ (tot)	Angle C-C-N
TS-DI3a	151.8	150.9	96.2°
TS-DI3a-1H <sub>2</sub> O	78.9	111.4	107.0°
TS-DI3a-2H <sub>2</sub> O	52.4	14.7	105.0°

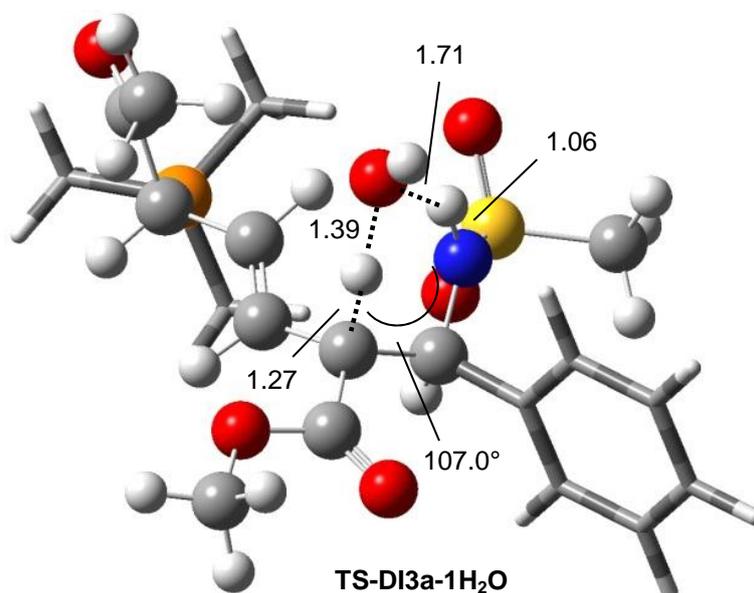
$\Delta G_{rel}$  : énergies libres corrigées relatives calculées par rapport à la somme des énergies de **D1d+D7+D13**,  
 $\Delta G_{barr}$  : valeurs de barrières d'activation calculées par rapport aux minima précédant les états de transition, tot :  
 IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p)

**Tableau 7**

Nous avons donc envisagé une autre façon de modéliser cette étape de transfert de proton. Celui-ci pourrait en effet être assisté par le solvant ou une autre molécule présente dans le milieu. En introduction de ce chapitre, nous avons présenté une étude mécanistique de l'équipe d'Aggarwal pour la réaction de Morita-Baylis-Hillman, où il a été postulé que ce type de transfert de proton peut être réalisé par assistance avec une molécule de solvant (méthanol dans ce cas).<sup>127</sup> Cependant, le solvant utilisé ici est le toluène, qui ne semble pas a priori permettre ce type d'assistance. En 2007, l'équipe de Yu a publié un article décrivant l'étude par modélisation de ce type de transfert de proton dans des réactions entre des allenoates et des alcènes, catalysées par une phosphine, système très proche du notre.<sup>137</sup> Il y est décrit que des traces d'eau sont capables d'assister ce type de transfert, en réduisant de façon significative la barrière d'activation du transfert. Ces traces d'eau seraient présentes dans les solvants utilisés expérimentalement, quand ceux-ci ne sont pas strictement anhydres. Dans le cas des expériences que nous modélisons, comme nous l'ont indiqué nos collaborateurs expérimentateurs, la présence de traces d'eau ne peut être exclue.<sup>138</sup> Ceci est confirmé par des travaux récents publiés par ce même groupe, dans des conditions expérimentales très similaires, où une réaction domino aza-MBH/réduction sur un diène conjugué dérivé de la coumarine, implique une molécule d'eau présente dans le solvant, de façon non-intentionnelle, comme source d'hydrogène pour la réduction.<sup>139</sup> Il ne paraît donc pas absurde que ces traces d'eau interviennent également dans la réaction que nous étudions.

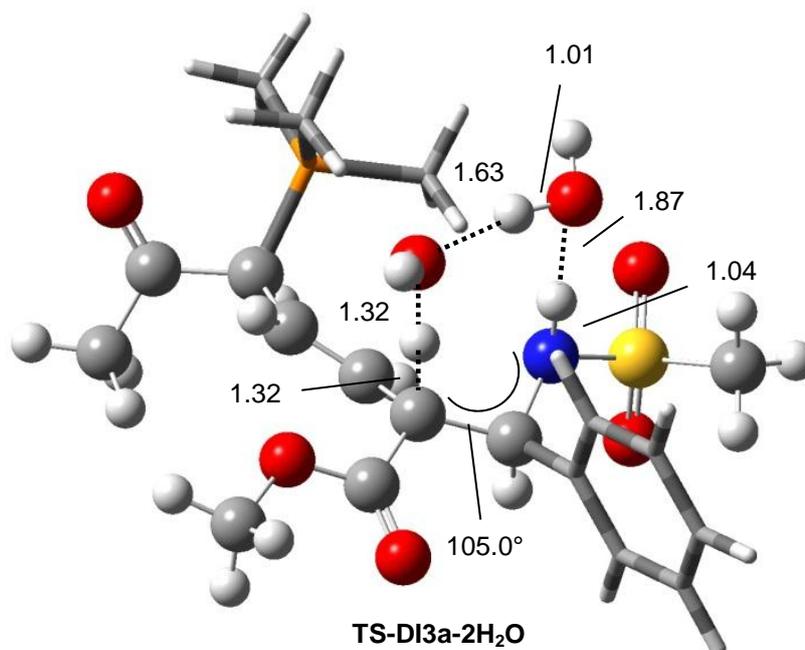
Bien que l'étude de l'équipe de Yu ait été réalisée sur un transfert de proton de type [1,2], les auteurs expliquent que ce transfert via une molécule d'eau peut

s'appliquer à tous les types ([1,n]) de transferts. Nous étudions dans notre cas un transfert de type [1,3], et nous avons donc modélisé cet état de transition en ajoutant une molécule d'eau pour apporter une assistance à la réaction. La structure obtenue est montrée dans le schéma 84. L'ajout de cette molécule d'eau permet à l'angle C-C-N de ne plus être contraint, et sa valeur de 107.0° est donc proche de celle observée dans **DI2a**. Comme attendu, l'énergie du transfert est considérablement abaissée par cette assistance : nous avons calculé une valeur d'énergie libre relative de 78.9 kJ/mol, ce qui est presque la moitié de l'énergie de 151.8 kJ/mol trouvée initialement en l'absence d'assistance. La barrière d'activation est également abaissée, et passe à 111.4 kJ/mol. Bien que cet état de transition avec assistance par une molécule d'eau semble bien plus raisonnable pour modéliser cette étape, cette valeur d'énergie relative est toujours légèrement plus haute que celle de l'étape limitante (78.9 contre 75.8 kJ/mol), ce qui n'est donc pas en accord avec les résultats expérimentaux. Notons cependant que la différence est faible et de l'ordre de l'imprécision attendue de nos calculs. Néanmoins, une seconde hypothèse, impliquant un transfert de proton assisté par deux molécules d'eau, a donc également été testée (schéma 85).



Longueurs de liaison en Å.

**Schéma 84** – État de transition assisté par une molécule d'eau



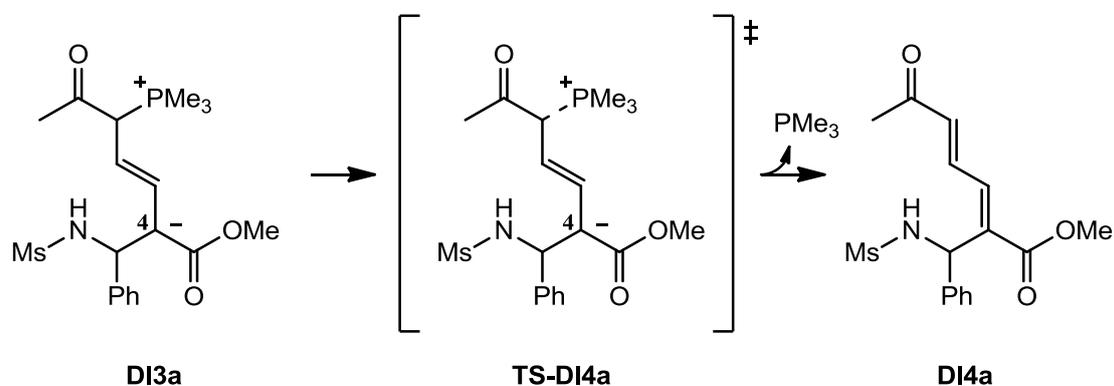
Longueurs de liaison en Å.

**Schéma 85** - État de transition assisté par deux molécules d'eau

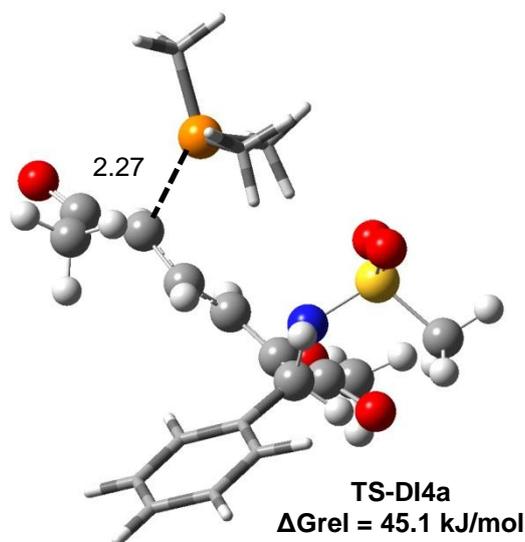
L'assistance de deux molécules d'eau permet d'abaisser l'énergie relative à 52,4 kJ/mol, et la barrière d'activation à 14.7 kJ/mol, ce qui est une réduction considérable : la réaction semble se faire très facilement par l'assistance de deux molécules d'eau. Sur la base de nos travaux et de la littérature, nous pouvons conclure que cette étape de transfert de proton est réalisable dans les conditions expérimentales utilisées, avec un chemin réactionnel moins exigeant (d'un point de vue énergétique) que la première étape. Il ne nous est cependant pas possible de conclure définitivement sur le nombre de molécules d'eau impliquées dans ce processus. La participation d'une seule molécule d'eau pourrait paraître plus probable, mais elle semble légèrement trop difficile à franchir. Nous avons donc dans la suite conservé la structure avec une double assistance pour décrire le transfert de proton. Le produit obtenu après transfert, **DI3a**, a pour énergie relative corrigée -5.7 kJ/mol par rapport aux réactifs, et est donc légèrement plus bas en énergie que **DI2a** (+0.9 kJ/mol).

L'étape suivante du mécanisme envisagé est l'élimination de la phosphine à partir de **DI3a** (schéma 86). Cette étape correspond donc à la réaction inverse de celle d'addition de la phosphine (première étape), l'intermédiaire **DI3a** pouvait être assimilé à l'intermédiaire **DI1a** substitué sur l'atome de carbone numéroté 4. Sur la

base de nos modélisations antérieures, il est donc probable que cette étape soit aisée et exothermique. La géométrie de l'état de transition **TS-DI4a** alors obtenu est représentée dans le schéma 87.



**Schéma 86** – Quatrième étape du mécanisme réactionnel



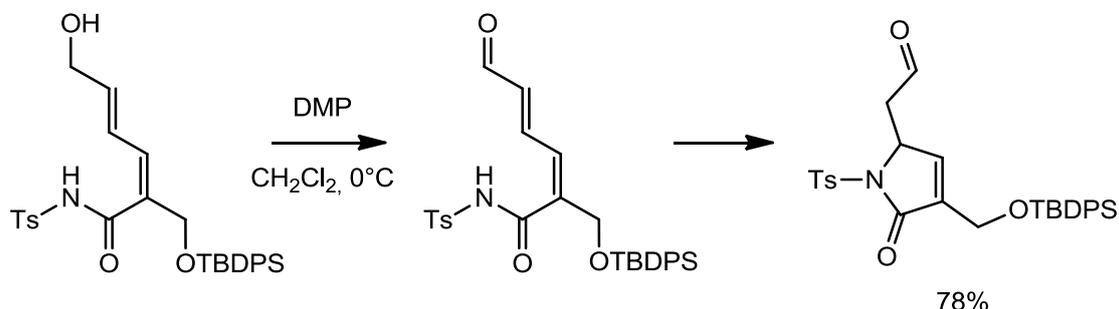
$\Delta G_{rel}$  : énergie libre de Gibbs corrigée relative calculée par rapport à la somme des énergies libres de Gibbs **D1d+D7+D13**, au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p), longueurs de liaison en Å.

**Schéma 87** – État de transition de l'élimination de la phosphine

La géométrie optimisée de l'état de transition TS-DI4a est, comme attendu, très proche de celles observées pour la première étape du mécanisme, quand la phosphine s'additionne sur le diène ( $d(P-C) = 2,22$  Å pour **TS-DI1a**). Les interactions oxygène-phosphonium (formées à la fois par la partie cétone du diène, et le groupement mésyle) sont perdues du fait de l'élimination de la phosphine, et la

conjugaison est alors reformée dans le squelette de **DI4a**, où on retrouve à nouveau la fonction diène conjuguée avec les parties cétone et ester. Cette réaction menant au produit **DI4a** est fortement exergonique, celui-ci ayant une énergie de -19.6 kJ/mol. L'addition de la phosphine sur **DI4a** pour redonner **DI3a** (étape inverse) a une barrière de 64,6 kJ/mol, ce qui est du même ordre de grandeur que l'addition de la phosphine pour générer les zwitterions lors de la première étape, où les barrières sont autour de 75 kJ/mol. Le fait que cette barrière soit plus basse d'environ 10 kJ/mol dans ce cas peut être expliqué par la formation de l'interaction mésyle-phosphonium, qui n'est pas présente lors de la première étape.

L'étape suivante s'est révélée particulièrement difficile à modéliser, en particulier parce qu'elle combine une cyclisation et un transfert de proton, sans que l'on connaisse à priori le caractère concerté ou non de ces deux processus, ou si le transfert est direct ou assisté par une molécule présente dans le milieu réactionnel. Ce type de cyclisation a cependant pu être réalisé expérimentalement pour un système similaire, comme représenté dans le schéma 88.<sup>140</sup>



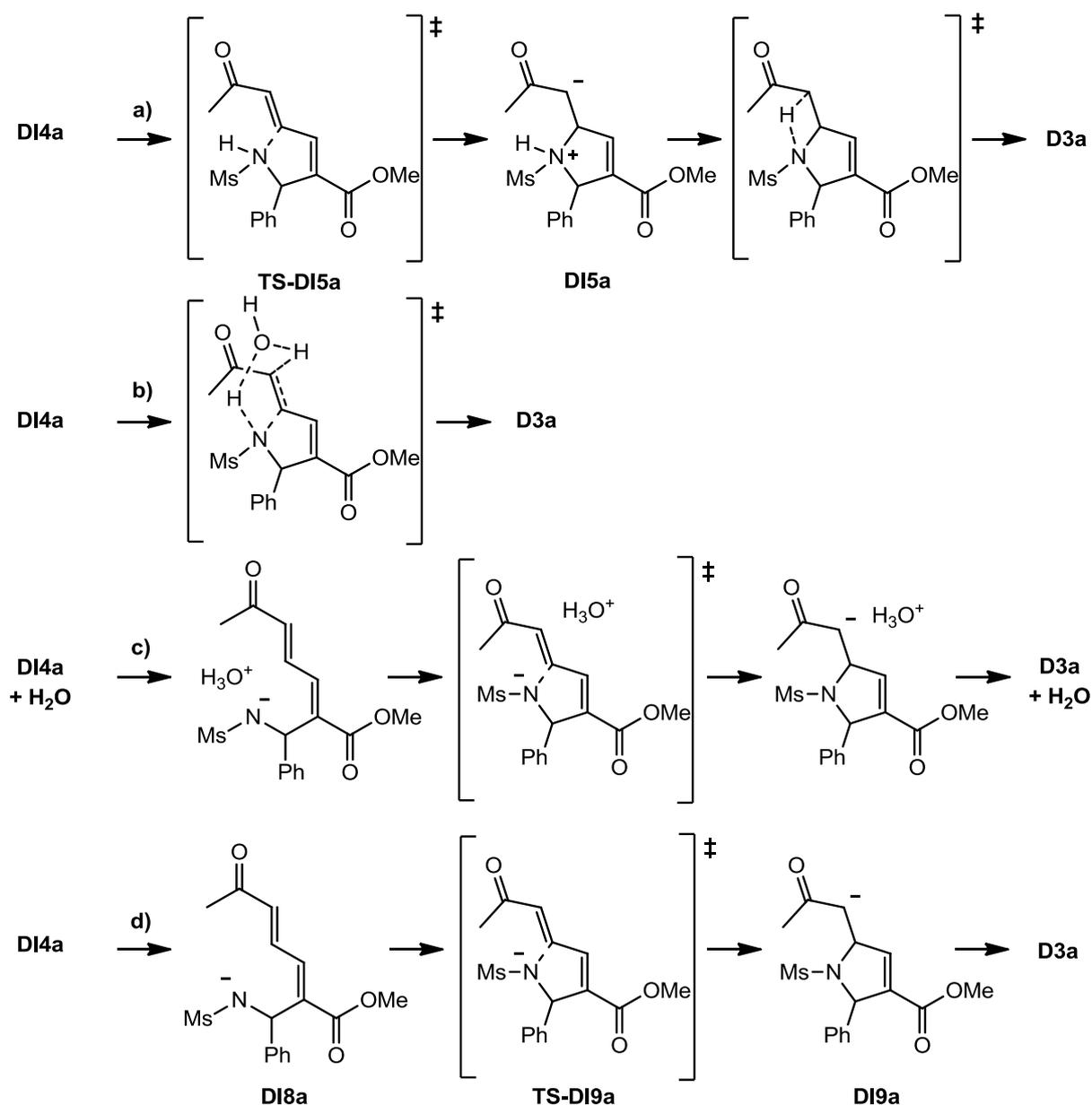
**Schéma 88** – Réaction de cyclisation en pyrroline

Dans cet exemple, la fonction alcool du diène de départ est oxydée en aldéhyde par l'utilisation de periodinane de Dess-Martin (DMP), ce qui conjugue le squelette du diène avec la fonction aldéhyde nouvellement formée. Cependant ce produit intermédiaire n'est pas observé expérimentalement, car il cyclise spontanément de façon intramoléculaire, sans ajout de réactif supplémentaire, pour donner la pyrroline finale, avec un rendement de 78%. Notons que de plus, c'est un tosylamide et pas une tosylamine (comme dans notre système) qui réalise cette cyclisation intramoléculaire, et dans ce type de système le doublet non-liant de l'atome d'azote est encore plus délocalisé et donc moins disponible pour faire la

réaction. Il semble donc que cette réaction de cyclisation soit simple à réaliser expérimentalement.

Plusieurs possibilités sont envisageables pour modéliser cette étape de cyclisation, et celles que nous avons essayées sont représentées dans le schéma 89 pour 4 chemins. Le chemin a) correspond à une cyclisation directe, suivie du transfert de proton. Cependant nous n'avons jamais été en mesure de trouver les extrema correspondant à **TS-DI5a** et **DI5a**. Ceci n'est pas surprenant puisque ces systèmes ne sont pas stables : la liaison C2-N<sup>+</sup> ne s'est jamais formée. Nous avons également réalisé des scans de rapprochement de l'atome d'azote en direction de l'atome de carbone 2, et dans ces calculs l'énergie ne faisait qu'augmenter, sans passer par une barrière. En calculant directement le minimum **DI5a**, la liaison C2-N<sup>+</sup> se brise instantanément pour retourner vers le composé **DI4a**.

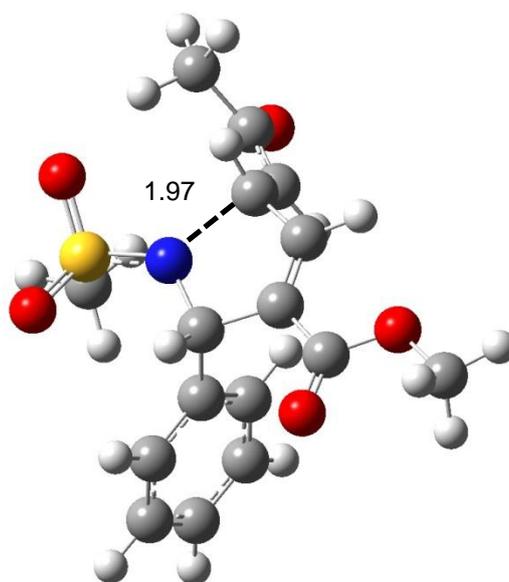
À travers le chemin b), nous avons tenté de réaliser cette cyclisation de façon concertée avec le transfert de proton. Cependant la distance entre le proton à transférer et l'atome de carbone le recevant paraissant trop grande pour réaliser ce transfert directement, nous avons à nouveau opté pour une réaction assistée par une molécule d'eau, comme dans le cas de la troisième étape de la réaction. Aucun état de transition n'a pu être trouvé par cette méthode : la convergence n'était jamais atteinte dans nos essais, et les fréquences imaginaires étaient multiples en début de ces calculs, ce qui n'est pas du tout optimal pour réussir à obtenir la structure d'un état de transition (un état de transition est caractérisé par une fréquence imaginaire unique).



**Schéma 89** – Différentes possibilités pour modéliser l'étape de cyclisation

Nous avons par la suite essayé des méthodes alternatives : le milieu réactionnel étant de nature plutôt basique par la présence de phosphine et de zwitterions, nous avons essayé de rechercher des états de transitions passant par des structures où l'atome d'azote de **DI4a** est déprotonné. En premier lieu, comme représenté par le chemin c) du schéma 89, nous avons recherché des structures correspondant à une paire d'ions entre le système **DI4a** déprotonné et une molécule d'eau protonnée. Cependant, de façon non surprenante, ce type de structure n'est pas stable, ce qui a conduit à une reprotonation très rapide de l'atome d'azote.

Finalement nous avons tenté, à travers le chemin d), de trouver ces systèmes déprotonnés par le milieu réactionnel basique sans modéliser dans le même calcul le contre-ion positif qui accompagne la structure **DI8a**. Ce type de structure a pu être trouvé, et ainsi nous avons obtenu un état de transition, **TS-DI9a**, correspondant à la cyclisation intramoléculaire. La géométrie obtenue est représentée dans le schéma 90.



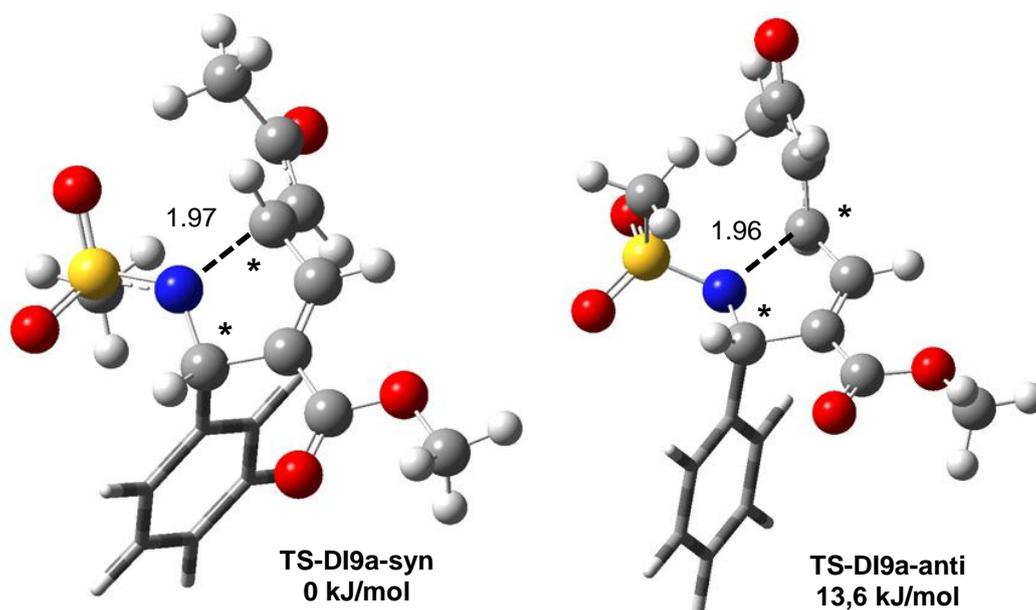
Longueurs de liaison en Å.

**Schéma 90** – Géométrie de la structure **TS-DI9a**

Nous avons pu calculer la barrière d'activation de cet état de transition par rapport à **pré-TS-DI9a**, et avons trouvé une valeur de 36.5 kJ/mol. Le produit de cette étape, **DI9a**, est plus haut en énergie que **DI8a** de 7.3 kJ/mol. Ceci peut être expliqué par le fait que la charge négative est moins bien stabilisée dans **DI9a** (délocalisation sur le groupement carbonyle de la partie cétone), alors que dans **DI8a** celle-ci est délocalisée sur le groupement mésyle. Cependant, en reprotonnant **DI9a** pour obtenir le produit final **D3a**, on obtient une énergie relative par rapport aux réactifs de -57.0 kJ/mol, ce qui montre que le processus d) du schéma 89 est grandement exergonique et que le produit final est très stable.

Il est important de noter que cette étape de cyclisation crée un second centre stéréogène dans le système, et de ce fait deux diastéréomères *syn* et *anti* sont possibles (l'état de transition montré plus haut étant le système *syn*). Nous avons

calculé les états de transition pour ces deux diastéréoisomères, et celles-ci sont représentées dans le schéma 91.



Énergies libres de Gibbs relatives calculées par rapport à **TS-DI9a-syn**, au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p), longueurs de liaison en Å.

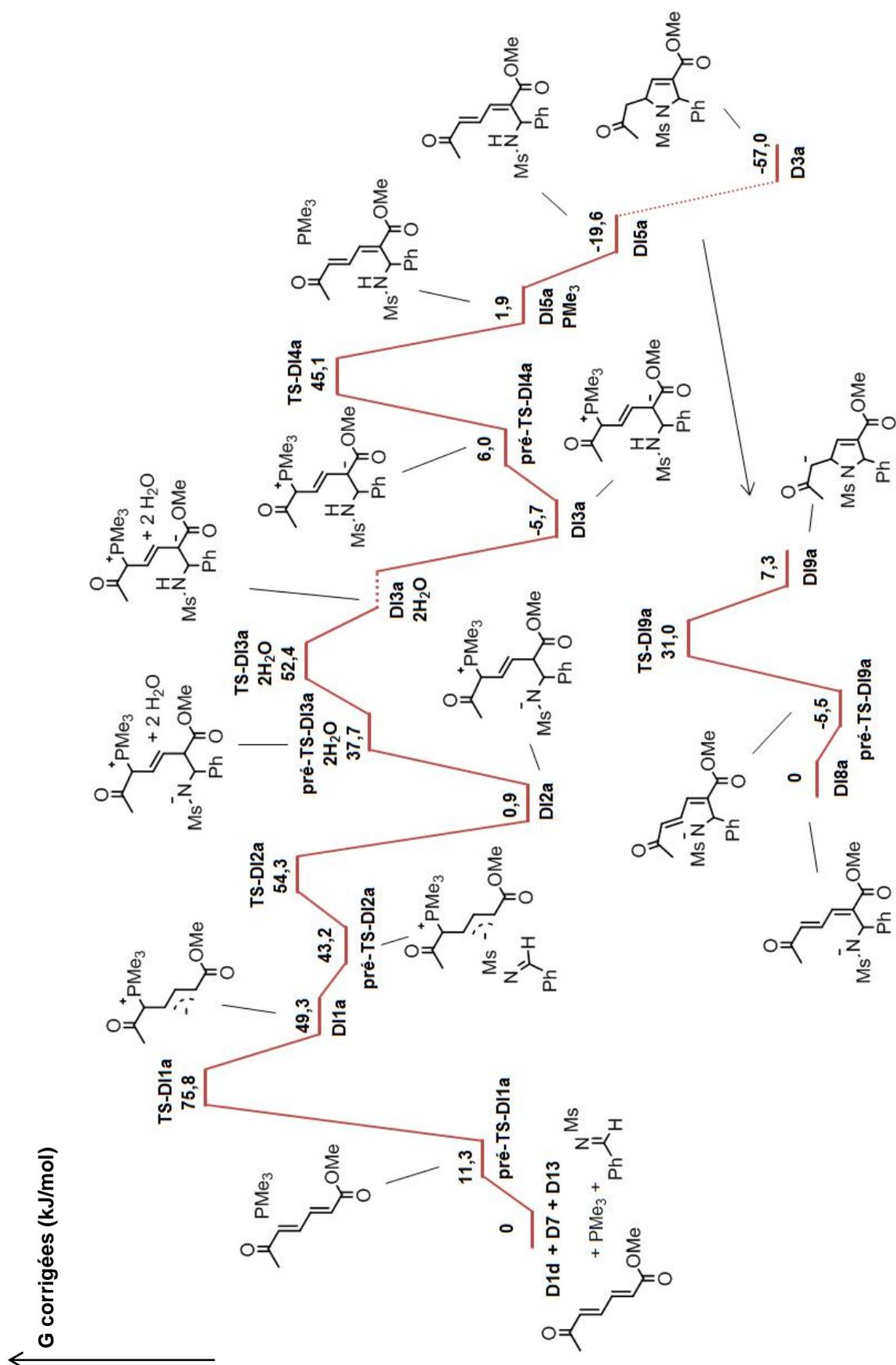
### Schéma 91 – Deux états de transition diastéréomériques

La stéréochimie de l'atome de carbone portant le groupement phényle est fixée (ce groupement est orienté vers l'arrière dans le schéma 91), et c'est la stéréochimie du carbone attaqué par l'azote qui n'est pas la même entre les deux structures (partie cétone vers l'arrière dans le système *syn*, et vers l'avant dans le système *anti*). Mis à part ce changement de stéréochimie, les géométries des deux structures sont très semblables. Par comparaison des énergies libres relatives de ces deux états de transition, nous avons trouvé que le TS *syn* est plus stable de 13.6 kJ/mol par rapport au TS *anti*. Ceci est en très bon accord avec l'expérience, où la réaction présente une diastéréosélectivité en faveur du produit *syn*.

Avoir dû modéliser cet état de transition dans une version où l'atome d'azote ne porte plus d'atome d'hydrogène présente l'inconvénient de ne pas pouvoir calculer l'énergie relative par rapport aux réactifs initiaux, étant donné que les systèmes **DI4a** et **DI8a** ne sont pas strictement les mêmes. Ainsi cette étape de cyclisation ne pourra pas être incluse dans le profil énergétique total de la réaction. Nous avons malgré tout calculé l'énergie d'une base protonnée (zwitterion **DI2a**

protonné) afin de combiner son énergie à celle du processus de cyclisation par l'atome d'azote déprotonné pour pouvoir inclure ces étapes dans un profil énergétique global, mais sans succès : les énergies relatives obtenues sont plus hautes d'environ 30 à 50 kJ/mol que l'état de transition **TS-DI1a**, point le plus haut du profil selon nos mesures expérimentales de cinétique.

Nous avons au final pu modéliser toutes les étapes du mécanisme réactionnel que nous avons proposé pour cette réaction. L'étape de cyclisation nous a posé certains problèmes, que nous avons contournés en formulant l'hypothèse que l'atome d'azote peut être déprotonné dans le milieu réactionnel basique, permettant ainsi à la cyclisation de se faire. Les énergies libres de Gibbs corrigées du mécanisme complet sont représentées dans le schéma 92, au niveau IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p). Notons que dans le cas du transfert de proton assisté par deux molécules d'eau, nous n'avons pas été en mesure de trouver par IRC la structure qui suit l'état de transition, à cause de problèmes de convergence (l'optimisation de cette structure conduisait la géométrie à beaucoup s'éloigner de la structure de l'état de transition, sans converger vers un minimum). Ceci est représenté par un trait en pointillés dans le schéma 92.



IEFPCM(toluene)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(toluene)-M06/6-31+G(d,p)

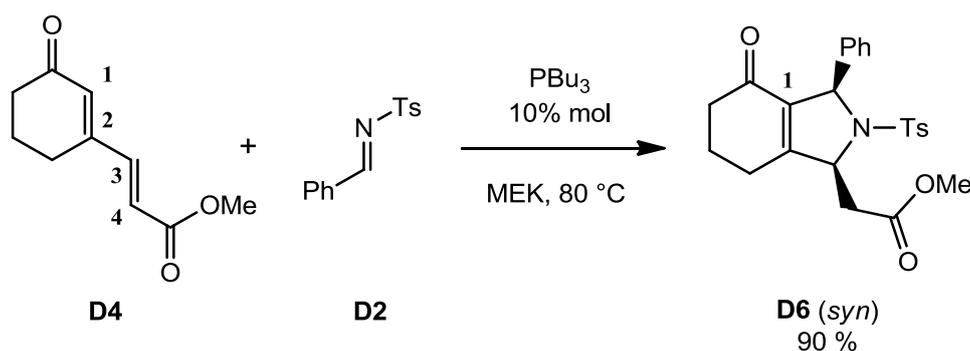
Schéma 92 – Profil réactionnel total

Cette étude mécanistique nous a permis de confirmer la faisabilité du chemin réactionnel proposé suite à notre étude de la régiosélectivité de la réaction qui se limitait aux deux premières étapes. Toutes les étapes calculées sont en accord avec les expériences de cinétique mettant en évidence que la première étape est l'étape limitante.

Nous allons à présent nous intéresser au cas du diène cyclique, qui montre une régiosélectivité différente du diène acyclique.

### 3.C.6/ Étude de la régiosélectivité pour le diène cyclique D4

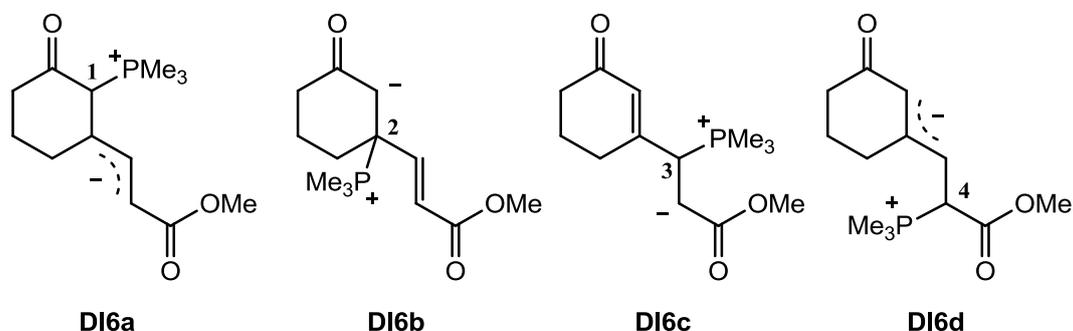
La réaction de ce substrat est rappelée dans le schéma 93.



**Schéma 93** – Réaction étendue à un diène cyclique conjugué

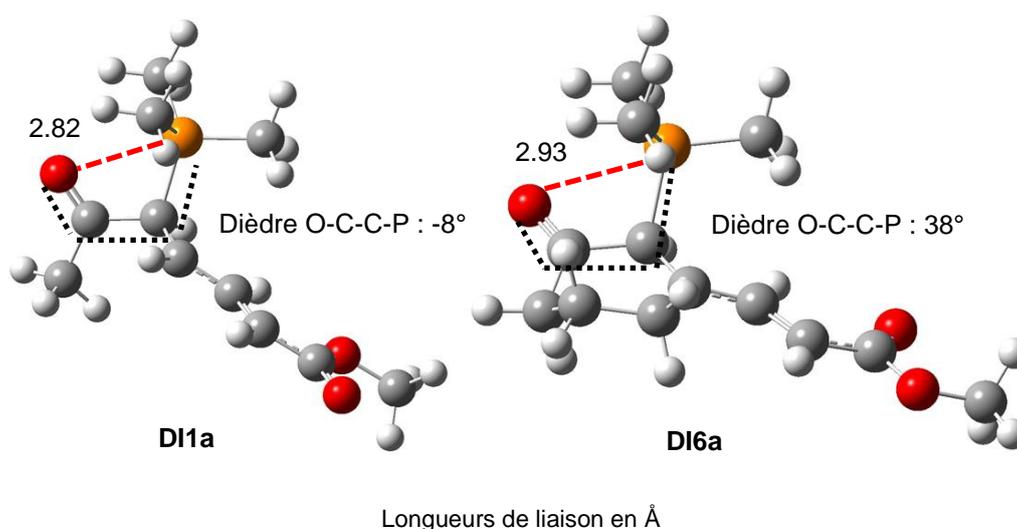
Dans le cas de ce diène cyclique, l'issue de la réaction n'est plus la même que dans le premier cas : la régiosélectivité observée est inversée, car la liaison C-C formée entre **D4** et l'imine **D2** ne se fait plus sur l'atome de carbone 4 du diène, mais ici sur l'atome de carbone 1, donc sur l'autre extrémité du squelette du diène. Nous avons alors tenté d'expliquer cette différence à travers nos calculs, dont le procédé est le même que dans le diène acyclique : nous avons modélisé les deux premières étapes de la réaction (addition de la phosphine puis réaction du zwitterion produit sur l'imine). Afin de faire la comparaison entre les deux types de diènes dans des conditions similaires, nous montrerons les résultats obtenus par des calculs en phase gazeuse.

Nous avons commencé notre étude sur le diène cyclique **D4** par l'addition de la phosphine sur ce substrat. Quatre zwitterions sont à nouveau accessibles car ce diène possède également quatre positions réactives dans son squelette. Ces possibilités sont représentées dans le schéma 94.



**Schéma 94** – Différents zwitterions possibles au départ du diène cyclique

Nous nous attendions à ce que le fait que la partie cétone du diène soit devenue cyclique ajoute des contraintes lors de la première étape de la réaction pour les zwitterions où la phosphine est additionnée sur les positions 1 et 2. C'est ce que nous avons effectivement remarqué après optimisation des géométries, dont l'exemple de **DI6a** est montré dans le schéma 95, en comparaison avec son équivalent non-cyclique **DI1a**.



**Schéma 95** – Comparaison entre diène cyclique et acyclique

Les contraintes imposées par la partie cétone cyclique se retrouvent dans l'interaction oxygène-phosphonium qui se forme plus difficilement dans **DI6a** que dans **DI1a** : ceci est illustré dans l'angle dièdre O-C-C-P qui, dans le cas de **DI1a**, est proche de 0°, signifiant que les atomes d'oxygène et de phosphore sont bien orientés et alignés pour faire cette interaction. Dans **DI6a**, la partie cyclique bloque la rotation du groupement carbonyle, et celui-ci ne peut ainsi pas bien se positionner pour former l'interaction : l'angle dièdre O-C-C-P de **DI6a** a alors une valeur de 38°. La distance O-P est également plus longue dans le cas de **DI6a**.

Le cas du zwitterion **DI6b** est en fait particulier : la formation de l'interaction oxygène-phosphonium est impossible à cause de la partie cyclique qui bloque la rotation du groupement carbonyle de la partie cétone. De ce fait, il n'a pas été possible de trouver des structures correspondant à **TS-DI6b** et **DI6b**, la phosphine se détachant systématiquement du diène par l'absence d'une interaction stabilisante avec un groupement carbonyle.

Les énergies obtenues pour les états de transition **TS-DI6a**, **TS-DI6c**, **TS-DI6d** et les zwitterions **DI6a**, **DI6c** et **DI6d** sont montrées dans le tableau 8. Les valeurs présentées entre parenthèses représentent les énergies obtenues dans le cas du diène acyclique obtenues plus tôt dans ce chapitre.

Systeme	$\Delta E(\text{og})$
<b>TS-DI6a</b>	69.9 (53.1, <b>TS-DI1a</b> )
<b>TS-DI6c</b>	53.9 (64.0, <b>TS-DI1c</b> )
<b>TS-DI6d</b>	67.2 (64.0, <b>TS-DI1d</b> )
<b>DI6a</b>	69.6 (47.5, <b>DI1a</b> )
<b>DI6c</b>	55.1 (58.0, <b>DI1c</b> )
<b>DI6d</b>	66.5 (62.8, <b>DI1d</b> )

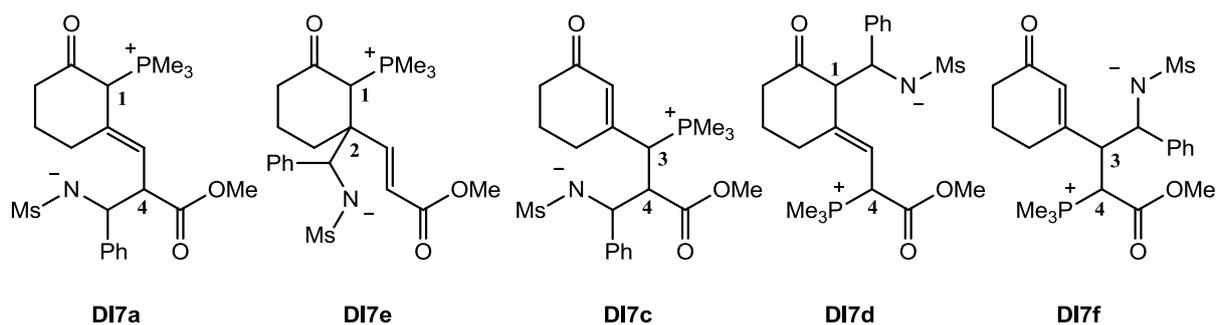
Énergies relatives calculées par rapport à la somme des énergies de **D4** + **D7**, au niveau M06/6-31+G(d,p). Les valeurs entre parenthèses sont celles obtenues pour le diène acyclique.

**Tableau 8**

L'ajout d'une partie cyclique ne modifie que très peu les additions en position 3 et 4 (**DI6c** et **DI6d**). En revanche, l'addition en position 1 n'est plus la même : les

énergies relatives sont plus hautes d'environ 15 à 20 kJ/mol pour **TS-DI6a** et **DI6a**, en comparaison avec leurs équivalents en série acyclique. Ainsi nous avons pu mettre en évidence que la partie cyclique du diène **D4** déstabilise la position 1, ce qui est une différence importante avec le diène acyclique. À ce stade de la réaction, aucune sélectivité entre les différentes voies n'est présente.

Nous avons ensuite modélisé la seconde étape réactionnelle, la réaction avec l'imine, au départ des trois zwitterions **DI6a**, **DI6c** et **DI6d**. Cinq intermédiaires sont accessibles (dans un mélange de deux diastéréoisomères *syn* et *anti*, dont nous avons uniquement conservé le plus stable), et sont représentés dans le schéma 96. Les valeurs d'énergies relatives des états de transition conduisant à ces intermédiaires sont présentées dans le tableau 9, aux côtés des valeurs obtenues dans le cas du diène acyclique, entre parenthèses.



**Schéma 96** – Intermédiaires issus de la seconde étape

L'effet de l'ajout de la partie cyclique se retrouve également ici, puisque l'état de transition **TS-DI7a** n'est pas le chemin favorisé, alors que dans le cas du diène acyclique le chemin « a » donne le TS le plus bas en énergie. Ceci est également dû au fait que le groupement phosphonium est mal stabilisé à cause de la contrainte cyclique. Cette moins bonne stabilisation était déjà présente dans **DI6a**, et se retrouve cet état de transition. Le fait que le chemin réactionnel « a » soit déstabilisé explique alors l'inversion de la régiosélectivité : le chemin « a » n'est plus le chemin privilégié, et c'est alors le chemin « d » (qui était le second état de transition le plus

stable dans le cas du diène acyclique) qui devient le chemin favorisé. Ainsi l'état de transition **TS-DI7d** est le plus stable de la série.

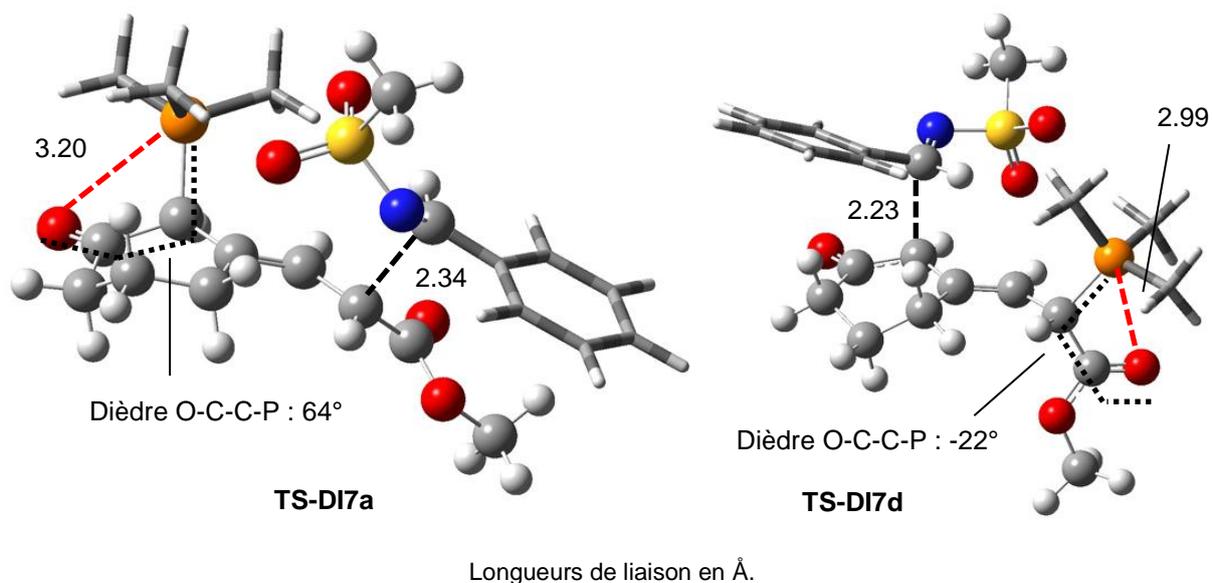
Système	$\Delta E(\text{og})$
<b>TS-DI7a</b>	35.0 (0.0, <b>TS-DI2a</b> )
<b>TS-DI7c</b>	6.3 (21.5, <b>TS-DI2c</b> )
<b>TS-DI7d</b>	0.0 (19.3, <b>TS-DI2d</b> )
<b>TS-DI7e</b>	39.8 (23.2, <b>TS-DI2e</b> )
<b>TS-DI7f</b>	9.6 (28.8, <b>TS-DI2f</b> )

Énergies relatives calculées par rapport à l'état de transition le plus bas en énergie, au niveau M06/6-31+G(d,p).  
Les valeurs entre parenthèses sont celles obtenues pour le diène acyclique.

**Tableau 9**

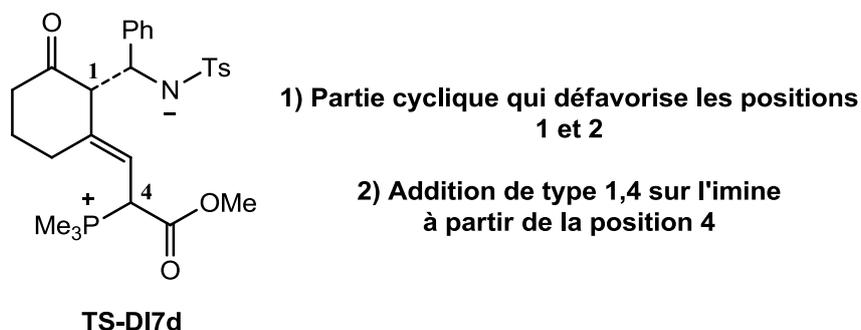
Comme dans le cas du diène acyclique, ce TS correspond à une addition de type 1,4, qui est plus favorable que les additions 1,2. Cependant l'autre addition 1,4 (**TS-DI7a**) n'est pas favorisée : ceci est également expliqué par l'argument précédent concernant la contrainte cyclique supplémentaire.

Les géométries des TS **TS-DI7a** et **TS-DI7d** sont montrées dans le schéma 97. Nous y retrouvons bien les différences décrites précédemment dans l'interaction oxygène-phosphonium, plus forte dans le cas de **TS-DI7d**. Il est intéressant de noter que dans cet état de transition la distance C-C de la liaison en cours de formation est plus courte que dans **TS-DI7a** (2.23 contre 2.34 Å). Ceci pourrait être expliqué par la différence de nucléophilie entre les deux carbanions de ces deux TS. Il semblerait que le carbanion de **TS-DI7d** (en position 1) soit plus nucléophile que celui de **TS-DI7a** (en position 4), ce qui est probablement dû au fait que le carbanion 1 soit cyclique. Cette nucléophilie accrue dans le cas de **TS-DI7d** influe probablement la valeur de la barrière d'activation, permettant de rendre la réaction plus simple dans ce cas.



**Schéma 97** – Comparaison des géométries de **TS-DI7a** et **TS-DI7d**

Cette contrainte cyclique au niveau de la partie cétone nous permet ainsi de comprendre pourquoi l'état de transition **TS-DI7d** est le TS « clé » de cette seconde étape (schéma 98), et ainsi pourquoi la régiosélectivité est inversée dans le cas du diène cyclique. La liaison C-C est formée sur l'atome de carbone 1 du diène dans cet état de transition, ce qui est en accord avec le produit observé expérimentalement.



**Schéma 98** – **TS-DI7d**, état de transition « clé » dans le cas du diène cyclique

Après nous être intéressés aux différences avec le diène acyclique, nous allons nous intéresser à l'effet du solvant sur les intermédiaires, en particulier pour la première étape. Le solvant utilisé dans nos modélisations est l'acétone, un solvant polaire. Nous nous attendons de ce fait à ce que ce type de solvant stabilise les zwitterions mieux que le toluène. Il est envisageable de penser que les groupements

carbonyles de ce solvant (quand celui-ci est explicite) peuvent entrer en interaction avec le groupement phosphonium produit par l'addition de la phosphine sur le diène. Nous avons calculé les énergies relatives des états de transition et des produits de la première étape aux niveaux **aog** et **aoa**, et ces résultats sont présentés aux côtés des valeurs précédentes trouvées en phase gazeuse dans le tableau 10.

Systeme	$\Delta E(\text{og})$	$\Delta E(\text{aog})$	$\Delta E(\text{aoa})$
<b>TS-DI6a</b>	69.9	39.5	49.0
<b>TS-DI6c</b>	53.9	39.0	38.9
<b>TS-DI6d</b>	67.2	26.3	35.1
<b>DI6a</b>	69.6	32.0	22.9
<b>DI6c</b>	55.1	21.0	14.3
<b>DI6d</b>	66.5	10.8	-1.4

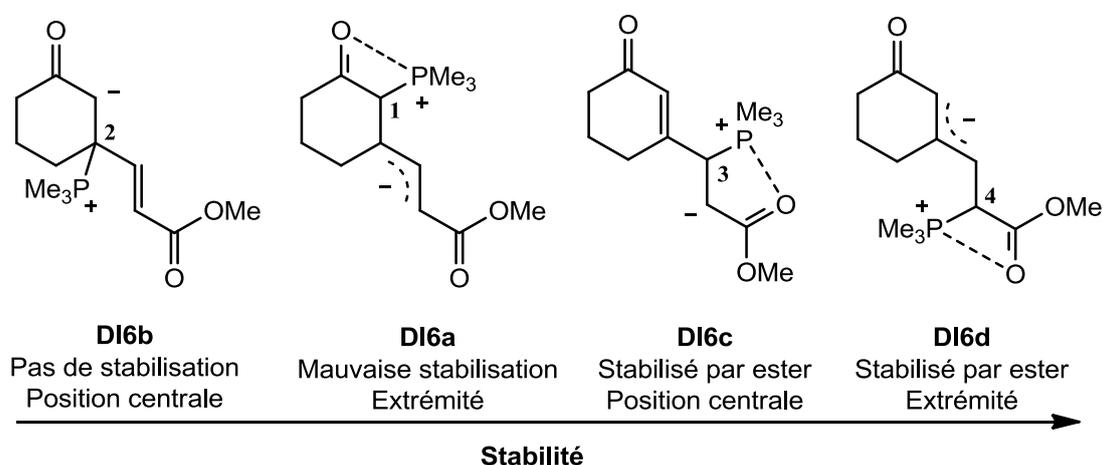
Valeurs d'énergies relatives calculées par rapport à la somme des énergies de **D4 + D7**, og : M06/6-31+G(d,p), aog : IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31+G(d,p), aoa : IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(acetone)-M06/6-31+G(d,p).

**Tableau 10**

En premier lieu, nous pouvons remarquer qu'en phase gazeuse les zwitterions sont peu stables, leurs énergies étant très proches de celles des états de transition. L'ajout de l'effet de solvant stabilise grandement toutes les structures, ce qui est particulièrement marqué dans le cas de **DI6d** où l'énergie relative passe de 10.8 à -1.4 kJ/mol entre les niveaux de calcul **aog** et **aoa**. Cette influence stabilisante est plus importante que dans le cas du toluène, et est due à la polarité de l'acétone qui peut mieux interagir avec un soluté chargé.

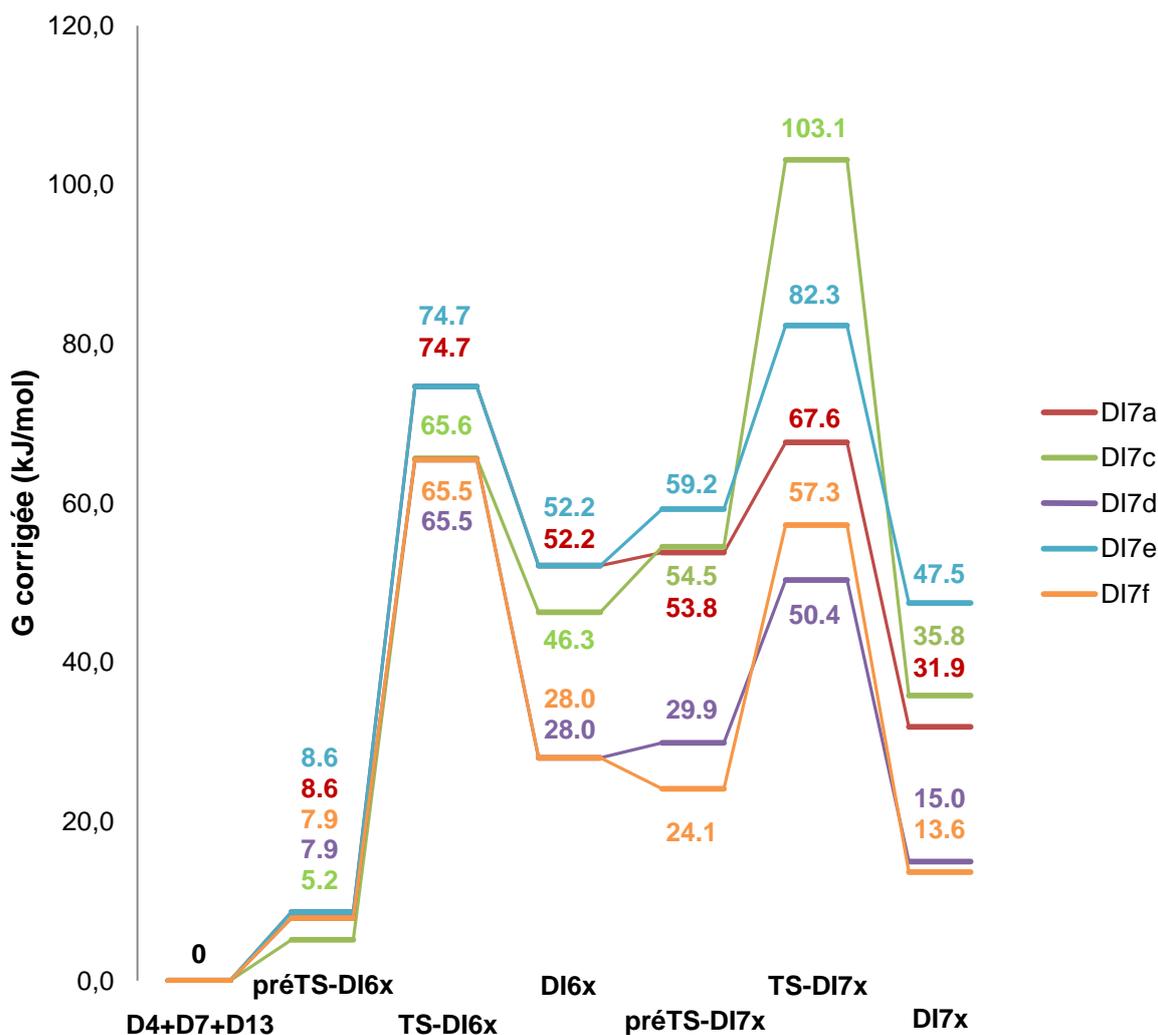
Il est possible d'observer une sélectivité pour ce zwitterion dont l'énergie relative est la plus basse. Ceci peut-être expliqué par le fait que ce système est le seul à pouvoir faire directement son interaction oxygène-phosphonium, ici avec la partie ester du diène. Dans **DI6c**, la phosphine est additionnée sur le carbone 3 du diène, qui est une position centrale, et ainsi l'interaction est plus faible. Pour **DI6a**, comme expliqué précédemment, la partie cyclique bloque l'interaction et celle-ci se fait mal, ce qui déstabilise le zwitterion.

Ces effets ne peuvent pas être observés à partir des données obtenues en phase gazeuse puisque les zwitterions sont peu stables : il est ainsi très simple pour ces espèces de se dissocier pour redonner les réactifs initiaux, ce qui ne permet pas à la réaction de se faire. Notons que ceci était moins marqué dans le cas du diène acyclique, car la partie cétone n'était pas bloquée par la contrainte cyclique et permettait une stabilisation suffisante du zwitterion produit par l'addition de la phosphine en position 1. Ainsi, il est nécessaire d'utiliser un solvant capable de stabiliser suffisamment ces zwitterions, dont le plus stable est stabilisé par le groupement carbonyle de la partie ester, qui forme une interaction plus faible que la partie cétone. Ainsi, à partir de ces résultats nous avons pu proposer l'ordre de stabilité suivant (schéma 99) :



**Schéma 99** – Ordre de stabilité des zwitterions produits à partir de **D4**

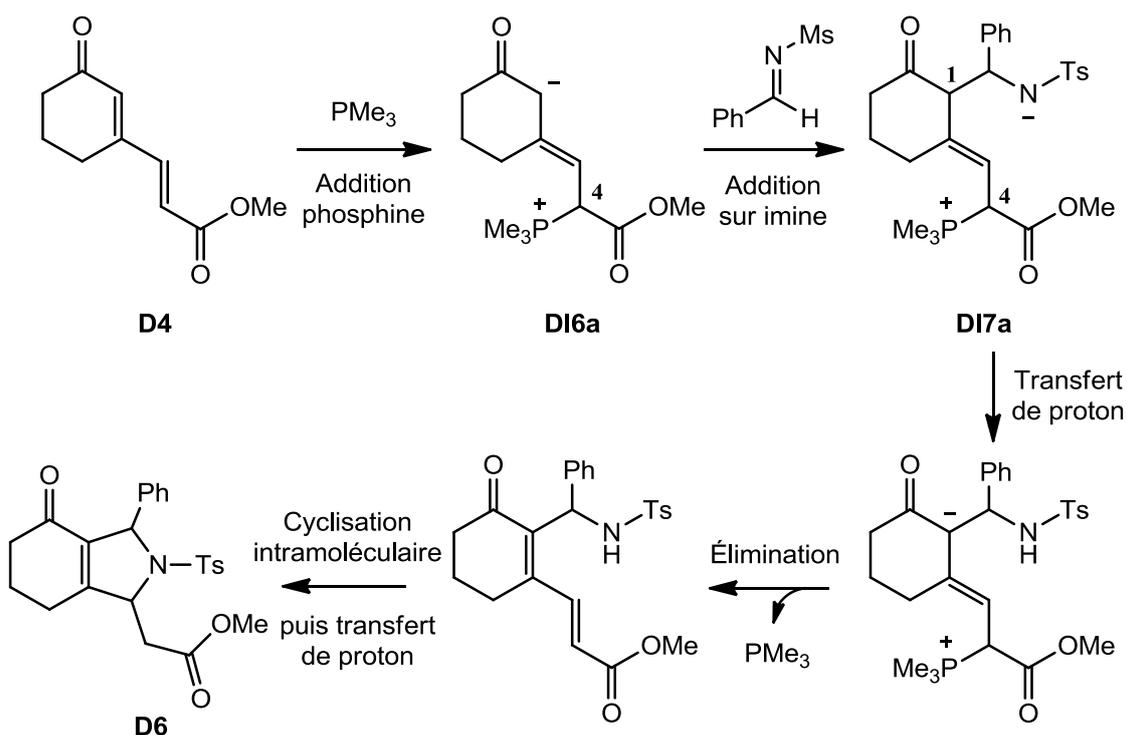
Le profil énergétique du schéma 100 représente le bilan de l'étude des deux premières étapes pour le diène cyclique. Le niveau de calcul utilisé est IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(acetone)-M06/6-31+G(d,p), et les valeurs présentées sont les énergies libres corrigées de façon empirique comme dans le cas du diène acyclique. L'utilisation d'une correction empirique n'inverse pas les tendances obtenues ni notre analyse de la régiosélectivité dans le cas du diène cyclique.



Calculs au niveau IEFPCM(acetone)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(acetone)-M06/6-31+G(d,p).

**Schéma 100** – Profil énergétique des deux premières étapes réactionnelles

La détermination de la régiosélectivité nous a permis de proposer un nouveau mécanisme réactionnel, présenté dans le schéma 101. Ce mécanisme diffère de celui postulé à l'origine par la régiosélectivité de l'addition de la phosphine sur le diène, où une addition sur la position 2 était proposée. Ici, suite à nos résultats, nous proposons une addition sur la position 4 puis un passage par l'état de transition « clé » **TS-DI7d**, qui modifie l'ordre des étapes suivantes. Le mécanisme est très similaire à celui proposé dans le cas du diène cyclique : après addition du zwitterion sur l'imine, un transfert de proton place la charge négative sur l'atome de carbone 1, ce qui permet ensuite d'éliminer la phosphine. La dernière étape est à nouveau une cyclisation intramoléculaire, qui permet d'accéder à la pyrroline bicyclique **D6** finale.



**Schéma 101** – Nouveau mécanisme réactionnel proposé

### 3.D/ Conclusion

En conclusion de ce troisième chapitre, l'étude de la réaction entre un diène et une imine, catalysée par une phosphine, et cela pour deux diènes différents, nous a permis de révéler les éléments clés du mécanisme réactionnel, rationalisant ainsi les résultats expérimentaux à notre disposition.

D'une part, en combinant expérience et théorie, nous avons été en mesure d'expliquer la régiosélectivité de la réaction. Il a été possible de mettre en évidence le rôle précis de chaque partenaire réactif et du solvant, ainsi que les effets qui gouvernent la sélectivité : la force de l'interaction oxygène-phosphonium dans la formation des intermédiaires zwitterioniques, ainsi que la préférence pour des additions de type 1,4 dans la seconde étape de la réaction. Les mesures cinétiques nous ont permis de confirmer la nature de l'étape limitante de la réaction.

Cette étude nous a permis d'expliquer pourquoi la régiosélectivité est opposée dans le cas du diène cyclique : la présence d'une partie cyclique ajoute des contraintes supplémentaires qui défavorisent la voie proposée pour le diène acyclique. Les effets mis en évidence précédemment pour le diène acyclique imposent alors la préférence pour une voie différente.

À travers l'étude exhaustive du processus réactionnels, nous avons proposé un nouveau mécanisme pour ces réactions, dont nous avons vérifié la pertinence dans le cas du diène acyclique. L'étude de ce mécanisme a mis en évidence les limites de la modélisation pour aborder certaines étapes réactionnelles, en particulier lorsque le nombre de partenaires change au cours de la réaction, du fait d'un calcul approché de l'entropie, et lors de transfert de proton où l'assistance éventuellement du solvant ou d'une autre molécule du milieu est difficilement calculable.

En dépit de ces limitations, la modélisation DFT s'est révélée un partenaire crédible de l'expérience pour expliquer la régiosélectivité. En nous appuyant sur les données calculées, complétées par des données cinétiques obtenues expérimentalement, nous avons été en mesure d'expliquer complètement les données expérimentales pour cette réaction, permettant d'apporter un nouvel éclairage sur son déroulement qui pourra être utilisé pour guider l'optimisation de ce type de réaction.

## Références – Chapitre 3

113. a) Wittig, G.; Haag, W., *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654-1666; b) Wittig, G.; Schöllkopf, U., *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.
114. Staudinger, H.; Meyer, J., *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635-646.
115. Mitsunobu, O.; Yamada, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
116. Gorin, D. J.; Sherry, B. D.; Toste, F. D., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378.
117. Methot, J. L.; Roush, W. R., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050.
118. Kempf, B.; Mayr, H., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 917-927.
119. a) Drago, R. S., *Organometallics* **1995**, *14*, 3408-3417; b) Allman, T.; Goel, R. G., *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 716-722.
120. Currier, H.; Rauhut, M. M., US Patent 3,074,999, **1963**.
121. McClure, J. D., *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3045-3048.
122. Frank, S. A.; Mergott, D. J.; Roush, W. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2404-2405.
123. Wang, L.-C.; Luis, A. L.; Agapiou, K.; Jang, H.-Y.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2402-2403.
124. Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815.
125. Baylis, A.; Hillman, M. E. D., German Patent 2,155,113, **1972**.
126. Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
127. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525.
128. a) Shi, Y.-L.; Shi, M., *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2905-2916; b) Perlmutter, P.; Chin Teo, C., *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5951-5952.
129. Schuler, M.; Duvvuru, D.; Retailleau, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4406-4409.
130. Ma, J.; Xie, P.; Hu, C.; Huang, Y.; Chen, R., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7418-7422.
131. Hu, C.; Geng, Z.; Ma, J.; Huang, Y.; Chen, R., *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2032-2035.
132. Duvvuru, D.; Betzer, J.-F.; Retailleau, P.; Frison, G.; Marinetti, A., *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 483-493.
133. Thèse de Duvvuru, D., *Development of phosphine catalyzed reactions: novel accesses to functionalized heterocycles*, Université Paris-Sud 11, **2011**.
134. a) Contreras-García, J.; Yang, W.; Johnson, E. R., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12983-12990; b) Contreras-García, J.; Johnson, E. R.; Keinan, S.; Chaudret, R.; Piquemal, J.-P.; Beratan, D. N.; Yang, W., *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 625-632; c) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498-6506.
135. Saunders, L. B.; Cowen, B. J.; Miller, S. J., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4800-4803.
136. Kozuch, S.; Shaik, S., *Acc. Chem. Res.* **2010**, *44*, 101-110.
137. Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471.
138. Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Communication personnelle*.
139. Duvvuru, D.; Retailleau, P.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 897-900.
140. Maekawa, Y.; Sakaguchi, T.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S., *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 837-841.



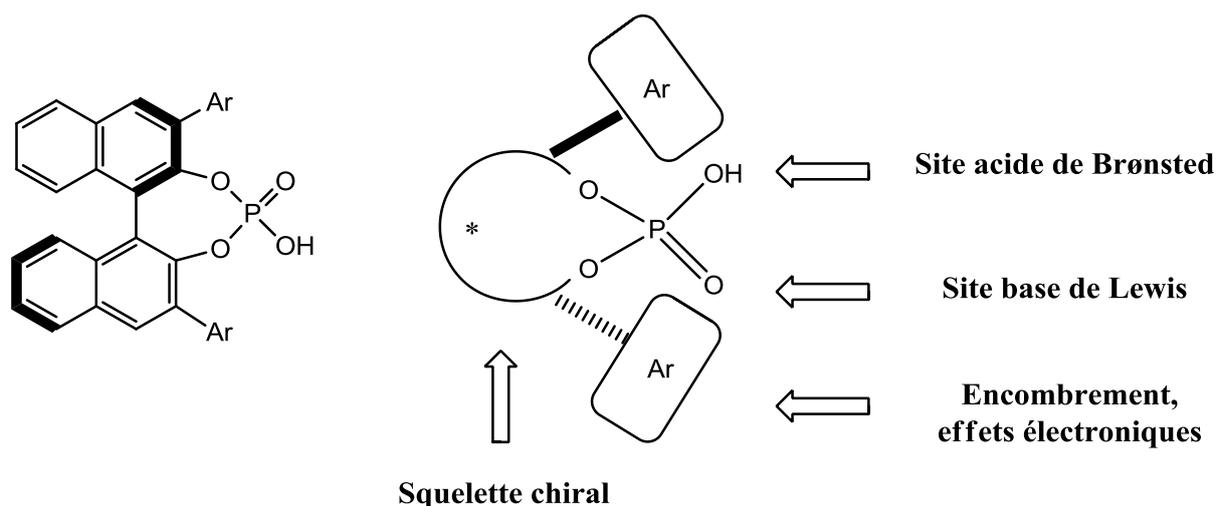
## **CHAPITRE 4**

# **ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS PHYSICO- CHIMIQUES D'ACIDES PHOSPHORIQUES CHIRAUX**

## 4.A/ Introduction et rappels bibliographiques

Au cours du chapitre précédent, nous nous sommes intéressés à la régiosélectivité d'une réaction catalysée par une phosphine. Les différences observées expérimentalement provenaient de la modification du substrat, une différence de structure et de flexibilité induisant une différence de régiosélectivité. Dans la suite de cette thèse, les objectifs seront toujours les mêmes, comprendre les processus chimiques et évaluer la fiabilité de la modélisation pour cela, mais l'approche sera inversée par rapport à celle du chapitre précédent : nous chercherons à comprendre l'influence de la modification du catalyseur (et non du substrat) sur l'activité catalytique. À long terme, ce type d'approche pourrait ainsi servir à prédire la réactivité et la sélectivité d'un catalyseur avant réaction, et donc à proposer la conception de nouveaux catalyseurs sur une base rationnelle. Dans ce chapitre, nous nous limiterons à l'étude de propriétés physico-chimiques des catalyseurs, avant d'étudier plus en détail leur réactivité et leur sélectivité dans le chapitre suivant.

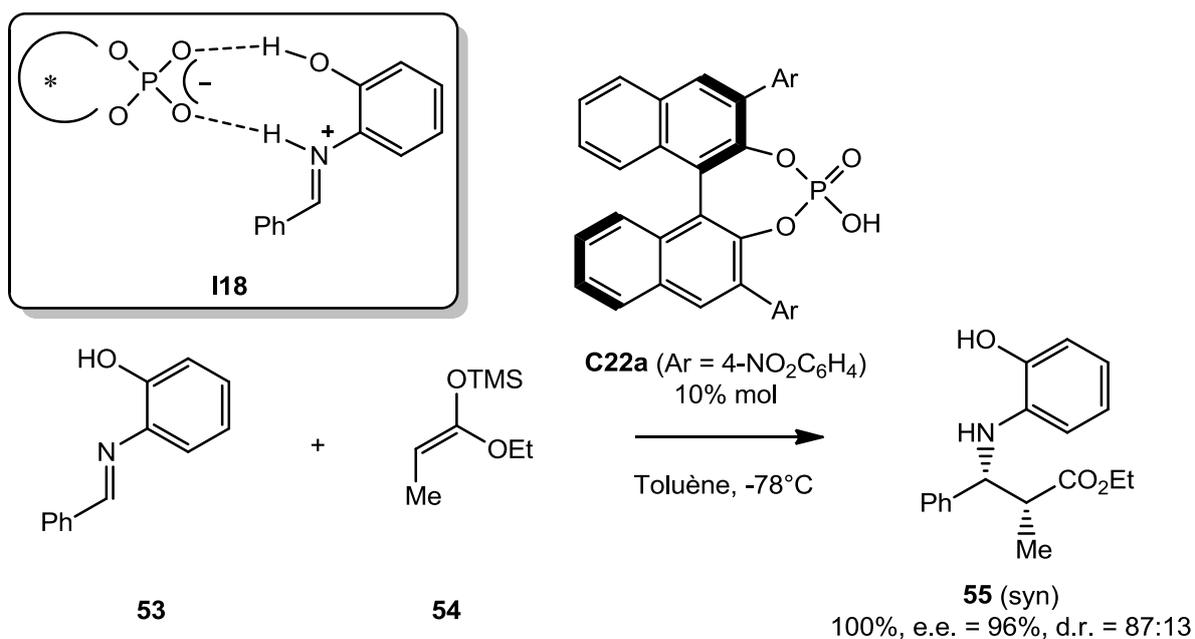
Parmi le vaste champ de l'organocatalyse, nous nous intéresserons plus particulièrement à la catalyse par les acides phosphoriques, et en particulier ceux dérivés du BINOL. Ces composés, qui appartiennent à la classe des organocatalyseurs acides de Brønsted, ont montré de très bons résultats, à la fois en termes de conversion et d'énantiosélectivité, dans plusieurs types de réactions dont nous étudierons quelques exemples dans la suite de ce chapitre. L'efficacité de ce type de catalyseur repose sur un certain nombre de paramètres structuraux et électroniques (schéma 102), à savoir (i) la forte acidité de l'acide phosphorique ( $pK_a \approx 2-3$  selon la substitution), (ii) le caractère de base de Lewis de l'atome d'oxygène doublement lié à l'atome de phosphore, permettant des interactions secondaires avec les substrats, (iii) le squelette rigide et cyclique, présentant une chiralité axiale, de symétrie  $C_2$ , (iv) la possibilité d'inclure des substituants variés en positions 3 et 3' du BINOL pour construire l'environnement chiral autour du site réactif. Le caractère bifonctionnel de ces catalyseurs, disposant à la fois d'un site acide de Brønsted et un site base de Lewis, permet le rapprochement de deux partenaires au sein d'un site réactif, et justifie leur efficacité.<sup>141</sup>



**Schéma 102** – Caractéristiques d'un acide phosphorique chiral dérivé du BINOL

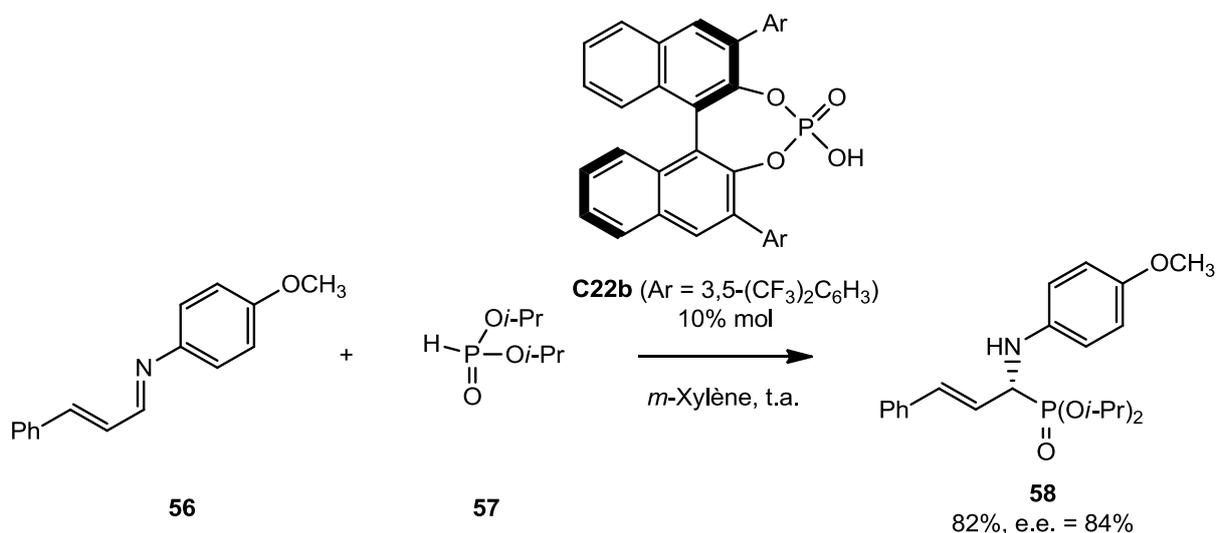
Ces acides phosphoriques chiraux ont été utilisés pour la première fois en organocatalyse en 2004 par les groupes d'Akiyama<sup>142</sup> et de Terada.<sup>143</sup> Le premier propose une réaction de Mannich entre l'imine **53** et l'acétal de cétène silylé **54**, catalysée par un acide phosphorique dérivé du BINOL portant des groupements nitrophényles **C22a** (schéma 103).

Le composé **55** a pu être obtenu avec d'excellents rendements, excès énantiomérique et ratio diastéréomérique. Une étude théorique a été réalisée quelques années plus tard, au niveau BHandHLYP/6-31G(d)(toluène) // BHandHLYP/6-31G(d), pour élucider le mécanisme de cette réaction,<sup>144</sup> et a permis de suggérer que le catalyseur forme deux interactions avec le substrat **53** au cours de la réaction : il protonne l'atome d'azote, ce qui crée une paire d'ions, et la fonction P=O forme une liaison hydrogène avec le groupement hydroxyle du phénol porté par **53**, ce qui donne au final l'intermédiaire activé **I18**. Ainsi, l'utilisation d'un substrat possédant deux points d'accroche et formant une paire d'ions chirale avec le catalyseur a permis de développer une méthodologie de synthèse très efficace.



**Schéma 103** – Réaction de Mannich développée par l'équipe d'Akiyama

Akiyama a poursuivi ses travaux d'addition de nucléophiles sur des imines en décrivant en 2009 une réaction d'hydrophosphonylation catalysée par un acide phosphorique (schéma 104).<sup>145</sup>



**Schéma 104** – Réaction d'hydrophosphonylation d'imine énantiosélective

Cette méthodologie permet d'accéder à des  $\alpha$ -amino phosphonates avec de bons excès énantiomériques. En parallèle de ces bons résultats expérimentaux, les

auteurs ont également étudié cette réaction de façon théorique. Ceci leur a permis de proposer un mécanisme passant par un intermédiaire où l'acide phosphorique, là aussi, est en interaction à la fois par sa fonction hydroxyle et sa fonction P=O. Le chemin de réaction qui en découle, calculé comme étant le plus favorable, est néanmoins en compétition avec un mécanisme où seul l'hydroxyle interagit avec les deux réactifs.

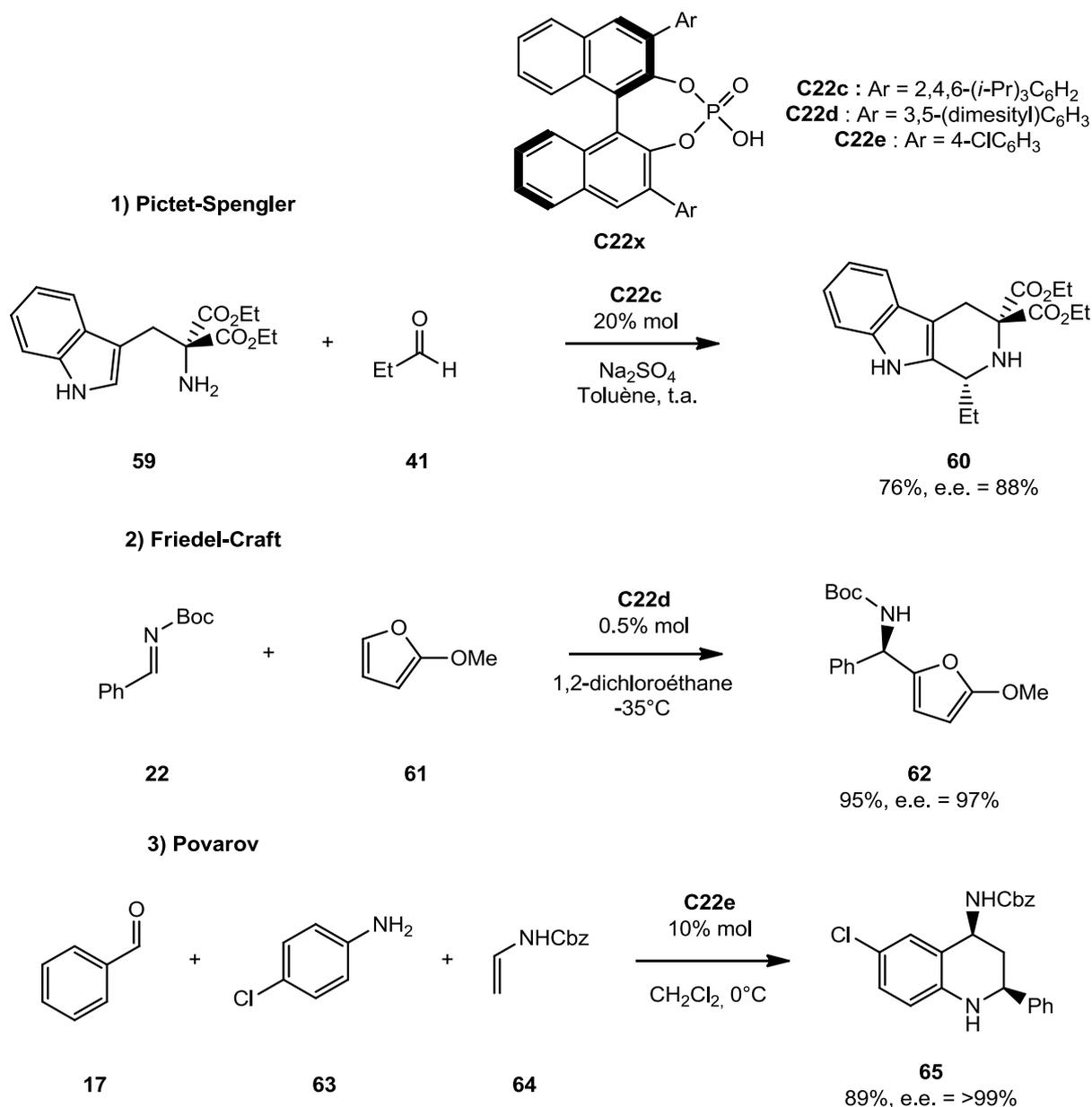
Une étude théorique de l'effet des substituants du catalyseur a également été réalisée, ce qui a permis de mettre en évidence que le groupement 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> génère plus d'encombrement que les autres substituants testés, ce qui augmente la répulsion stérique lors de l'état de transition de la réaction, défavorisant la face *Si* de l'imine. Ce résultat explique l'augmentation de l'énantiosélectivité observée expérimentalement (tableau 11). En calculant les différences d'énergie entre les deux états de transition (face *Si* et face *Ré*), il a été possible de reproduire approximativement la tendance obtenue expérimentalement pour les excès énantiomériques.

Ar	$\Delta E$ (kcal/mol)	e.e. exp. %
H	1.0	11
Ph	3.2	30
4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3.4	30
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3.9	33
3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4.3	84
9-anthryle	0.1	26

Calculs au niveau BHandHLYP/6-31G(d).

**Tableau 11**

Suite à l'introduction de ce type de composé en organocatalyse, de très nombreuses réactions catalysées par un acide phosphorique chiral ont été publiées, par exemple pour des réactions de Biginelli,<sup>146</sup> d'aldolisation<sup>147</sup> ou encore de Nazarov.<sup>148</sup> Nous avons choisi de décrire brièvement trois exemples dans le schéma 105, afin de donner une idée de la diversité de réactions catalysées par ces composés.



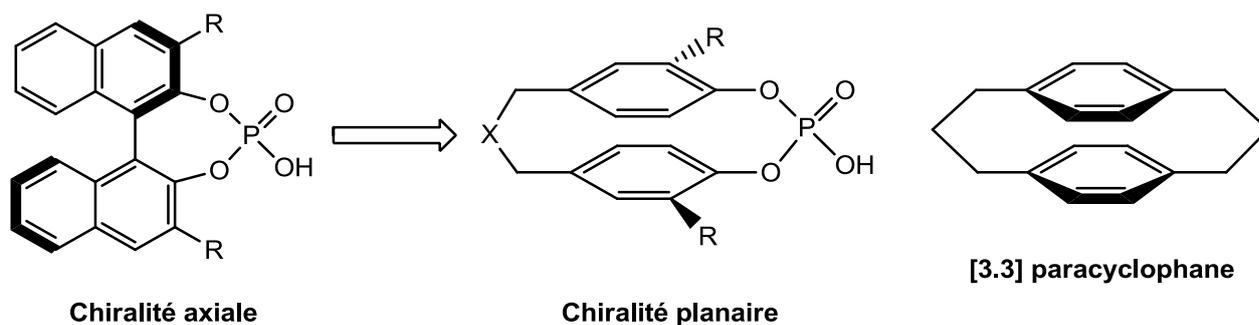
### Schéma 105 - Diverses réactions catalysées par des acides phosphoriques

Le premier exemple est une réaction de Pictet-Spengler développée par l'équipe de List en 2006.<sup>149</sup> Cette réaction permet la synthèse de tricycles azotés **60** à partir de dérivés de la tryptamine **59** et d'un aldéhyde, ici l'acétaldéhyde **41**. De bons résultats ont été obtenus en termes de rendement et d'excès énantiomérique, mais la réaction montre des limites car le substrat nécessite la présence d'une fonction *gem*-diester en  $\alpha$  de l'amine pour que celle-ci fonctionne. En essayant la réaction sans cette fonction, les auteurs ont obtenu un produit de condensation aldolique. Le second exemple, développé par l'équipe de Terada, montre une

réaction de type Friedel-Craft entre l'imine protégée **22** et un furane substitué **61**.<sup>150</sup> Il est intéressant de noter que dans ce cas, le furane n'est pas activé par le catalyseur et de ce fait nécessite la présence d'un groupement méthoxy en position 2 afin d'augmenter sa nucléophilie. Par cette méthode, d'excellents rendements et excès énantiomériques sont obtenus. Ce type de réaction a également été réalisé en utilisant un noyau pyrrole. Dans ce cas, aucune activation par un substituant méthoxy n'est nécessaire. Il a été proposé que cette meilleure réactivité est due non seulement à la plus forte nucléophilie du pyrrole par rapport à celle du furane, mais aussi par sa possibilité d'être activé sur sa fonction N-H par la fonction P=O basique du catalyseur.<sup>151</sup>

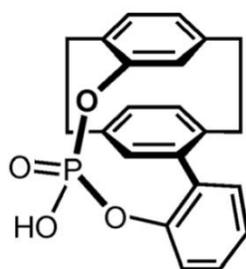
Enfin, le dernier exemple montre qu'il est également possible de catalyser des réactions à plusieurs composants avec ce type d'acide phosphorique. Cette réaction de Povarov a été développée par l'équipe de Zhu en 2009, et permet d'obtenir des tétrahydroquinolines telles que **65**, substituées en position 2 et 4.<sup>152</sup> Encore une fois le rendement et la sélectivité sont excellents. Ici, il a été proposé que l'amine **63** se condense sur le benzaldéhyde **17** pour former l'imine correspondante. L'acide phosphorique permet ensuite de protonner cette imine tout en rapprochant et activant le carbamate **64** par sa fonction P=O, favorisant par la même occasion l'attaque de **64** sur la face *Si* de l'imine.

Dans le cadre du projet ANR CHIRACID auquel nous avons participé au cours de cette thèse en collaboration avec l'équipe d'Angela Marinetti (ICSN, Gif-sur-Yvette), il a été proposé la synthèse de nouveaux acides phosphoriques à chiralité planaire (remplaçant la chiralité axiale du BINOL) pour la catalyse énantiosélective (schéma 106). Ce type de chiralité est défini par le fait que les groupements phényles de la partie paracyclophane ne sont pas en libre rotation. De ce fait, un substituant porté par ce groupement phényle a une position figée et ne peut pas s'inverser. Notons que les chiralités axiale et planaire, aux côtés de la chiralité hélicoïdale,<sup>153</sup> ont la particularité de ne pas être centrée sur un seul atome.



**Schéma 106** - Nouveau type d'acide phosphorique à chiralité planaire

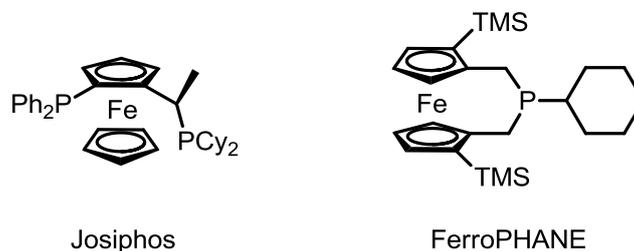
Ce nouveau type d'acide phosphorique envisagé possède un squelette de type [3.3]-paracyclophane, fermé à ses deux extrémités : d'un côté par la fonction acide phosphorique, et de l'autre côté par un espaceur nommé X, de taille variable. À notre connaissance, un seul exemple d'acide phosphorique à chiralité planaire est présent dans la littérature. Basé sur la structure d'une unité [2.2]-paracyclophane (schéma 107), cet acide phosphorique développé par l'équipe d'Enders a été utilisé en catalyse pour une réaction de type Mannich avec un excès énantiomérique modéré (e.e. = 38%).<sup>154</sup>



**Schéma 107** – Exemple d'acide phosphorique à chiralité planaire

Ce type de chiralité a cependant prouvé son efficacité en catalyse organométallique puisque des ligands et des catalyseurs présentant une chiralité planaire ont déjà été utilisés avec succès.<sup>155</sup> Nous pouvons citer l'exemple de la « Josiphos », phosphine développée par l'équipe de Togni,<sup>156</sup> ou encore le « FerroPHANE » développé en 2008 par nos collaborateurs (schéma 108).<sup>157</sup> Notons que la chiralité planaire au sein de ces deux catalyseurs a été construite à partir de la

structure particulière du ferrocène, qui permet aisément d'introduire ce type de chiralité.



**Schéma 108** – Deux exemples de catalyseurs à chiralité planaire

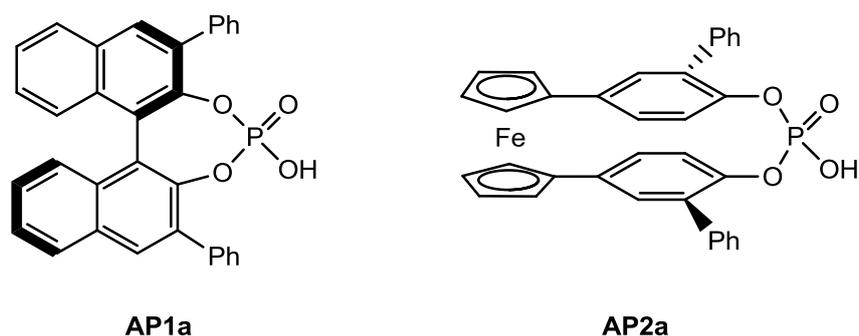
L'objectif du projet ANR CHIRACID était d'élaborer une nouvelle famille d'acides phosphoriques chiraux structurellement innovants, dont l'environnement chiral autour de l'atome de phosphore présenterait une organisation spatiale différente. Dans le cadre du développement de ce nouveau type de catalyseur à chiralité planaire, outre l'étude des acides phosphoriques dérivés du BINOL, notre travail s'est focalisé sur les propriétés de ces nouveaux catalyseurs, pour lesquels plusieurs questions étaient posées au démarrage de cette thèse :

- 1) Quelle modification de structure des acides phosphoriques apporte le passage d'une chiralité axiale à une chiralité planaire ?
- 2) La chiralité de ces squelettes est-elle toujours préservée ou bien peuvent-ils se racémiser ?
- 3) L'acidité des acides phosphoriques à chiralité planaire est-elle identique à celle des acides phosphoriques dérivés du BINOL ?

Les travaux de ce chapitre visent à répondre à ces différentes questions.

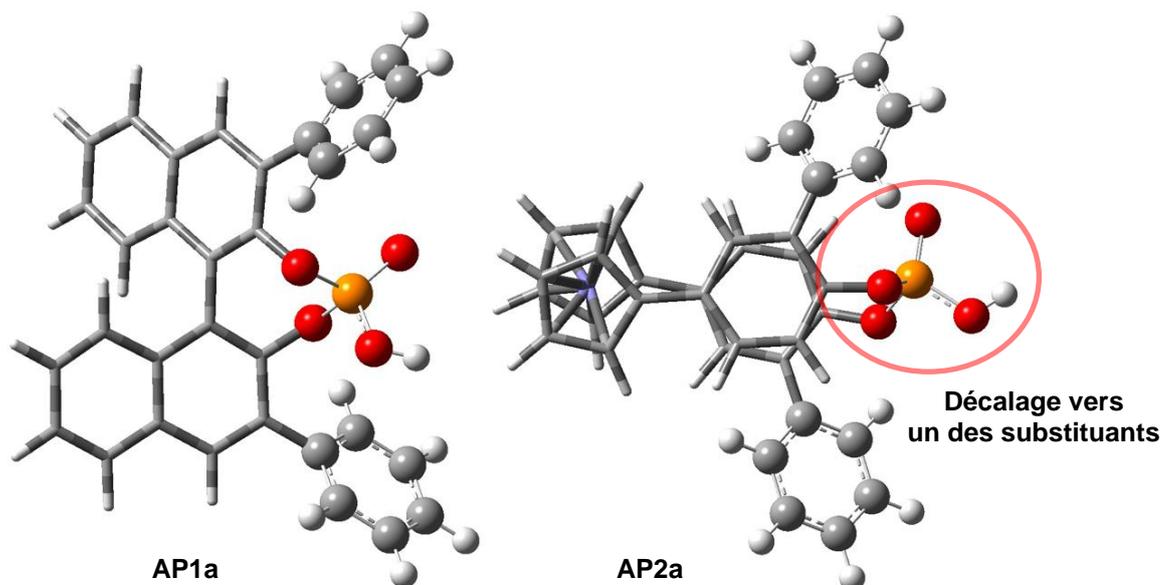
## 4.B/ Analyse de la structure des acides phosphoriques à chiralité planaire

Au démarrage de cette étude et avant le développement d'une méthode de synthèse de ces nouveaux catalyseurs, nous avons modélisé et comparé les structures d'un acide phosphorique dérivé du BINOL et celle d'un acide phosphorique à chiralité planaire (**AP1a** et **AP2a**, schéma 109).



**Schéma 109** – Systèmes étudiés initialement

Pour ce dernier, nous avons utilisé une structure où l'espaceur X (schéma 106) est de type ferrocène. Nous décrivons plus tard dans cette partie que d'autres espaceurs ont été envisagés avant synthèse, et que l'espaceur de type ferrocène fait partie des meilleurs candidats pour le développement de ce type de catalyseur à chiralité planaire. L'objectif était d'identifier les différences entre ces deux types de structures, en particulier au niveau de l'environnement de la partie POOH, pour tenter d'évaluer l'impact que ces différences pourraient avoir sur l'induction asymétrique. Ces calculs ont été réalisés au niveau M06/6-31G(d,p). Des travaux antérieurs sur des dérivés du paracyclophane<sup>158</sup> ont montré que les fonctionnelles comme B3LYP, qui n'incluent pas les effets de dispersion, ne peuvent décrire convenablement les interactions entre les deux cycles aromatiques parallèles, au contraire du type de fonctionnelle que nous utilisons. Les deux structures étudiées portent des substituants phényles, et leurs géométries sont représentées dans le schéma 110.



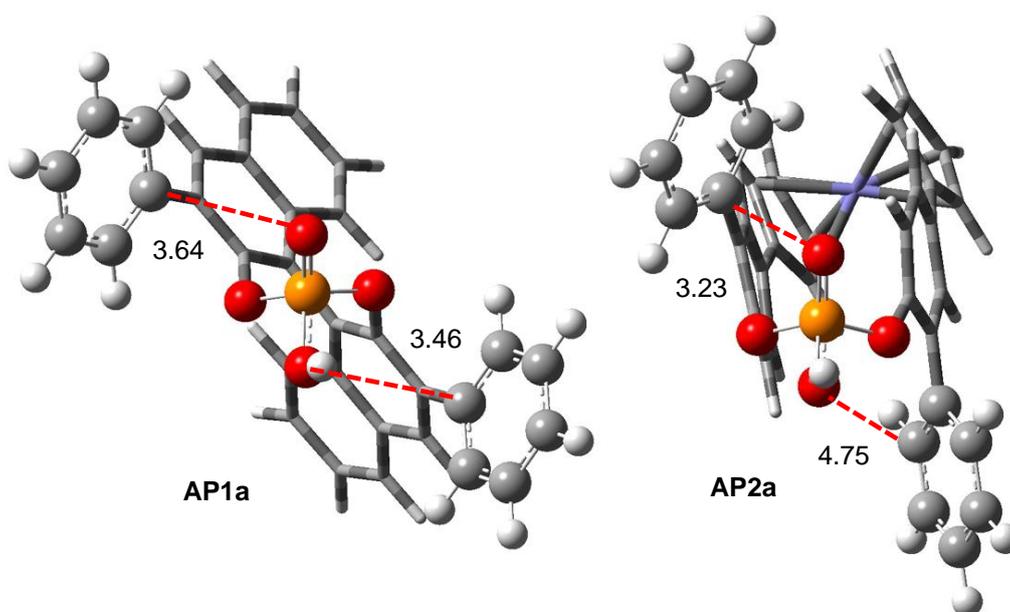
Le squelette des catalyseurs est représenté en bâtonnets afin de faciliter la lecture de la figure.

### Schéma 110 – Géométries des deux types de structures

Une première analyse qualitative de ces deux structures permet de mettre en évidence un point important : l'acide phosphorique **AP1a**, dérivé du BINOL, est de symétrie C<sub>2</sub> (c'est-à-dire qu'une rotation de 180° autour d'un axe horizontal permet ici d'obtenir une structure identique, après inversion des groupes P=O et P-O-H), alors que celle d'**AP2a** ne l'est pas. Ceci est expliqué par le fait que dans cette structure à chiralité planaire, la fonction acide phosphorique n'est pas située exactement entre les deux substituants aromatiques, mais est décalée vers l'un d'entre eux (vers le substituant du haut dans le schéma 110). Cette position est due à l'orientation parallèle des deux liaisons C-O auquel est lié le groupe POOH, et nous pouvons donc anticiper qu'elle existe pour l'ensemble des structures à chiralité planaire envisagées. Ce décalage de la fonction acide phosphorique présente ainsi une première différence avec la structure dérivée du BINOL. Ceci a pour conséquence de ne pas produire le même encombrement stérique au sein du site réactif, comme représenté dans le schéma 111 (qui présente les mêmes géométries que le schéma 110, du point de vue du site réactif).

Alors que dans le cas de l'acide phosphorique dérivé du BINOL, des distances sensiblement équivalentes de 3.46 et 3.64 Å sont mesurées entre chacun des deux atomes d'oxygène de la fonction acide phosphorique et le groupement phényle à proximité, ces distances passent à 3.23 et 4.75 Å dans le cas de l'acide

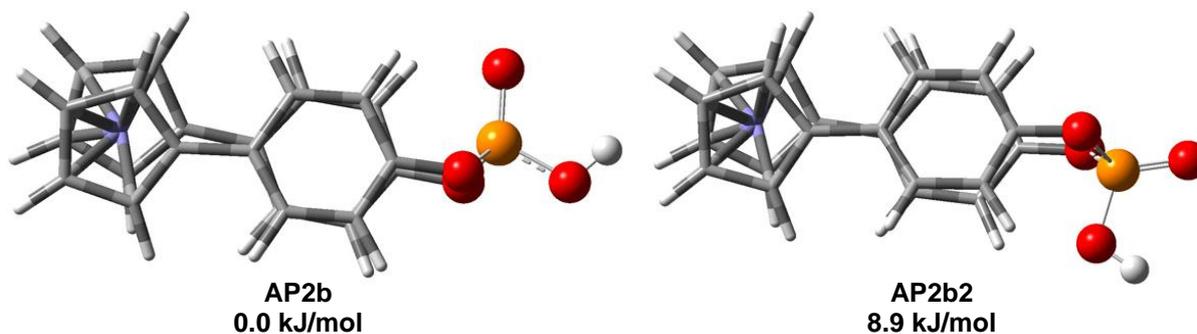
phosphorique dérivé du ferrocène. Ainsi du fait de ce décalage, un des deux substituants est légèrement plus proche de l'acide phosphorique, tandis que l'autre est bien plus éloigné. L'encombrement au sein du site réactif n'est ainsi pas le même entre les deux types de structure, et on peut espérer un comportement différent en catalyse énantiosélective, bien que nous ne puissions à ce stade le prédire.



Longueurs de liaison en Å.

**Schéma 111** - Géométries du point de vue du site réactif

L'absence d'une symétrie  $C_2$  dans **AP2a** a également une seconde conséquence : les deux atomes d'oxygène de la fonction acide phosphorique ne sont pas équivalents, contrairement au cas d'**AP1a**. La structure d'**AP2a** dans le schéma 110 montre qu'un des deux oxygènes est dans une position équatoriale (celui qui porte l'atome d'hydrogène), tandis que l'autre est dans une position axiale. La conformation où la position de ces atomes d'oxygène est inversée semble également envisageable. Nous avons obtenu sa géométrie optimisée, ainsi que celle du conformère initial, pour l'acide phosphorique dérivé du ferrocène ne portant pas de substituant. Les géométries de ces deux conformères, **AP2b** et **AP2b2**, sont présentées dans le schéma 112.



Énergies libres de Gibbs relatives calculées par rapport à l'énergie libre d'**AP2b**, au niveau M06/6-31G(d,p).

**Schéma 112** – Deux conformères du même catalyseur

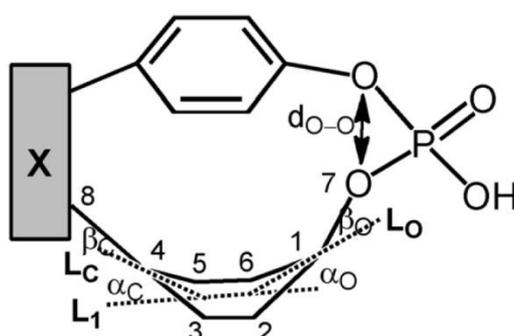
Le calcul des énergies de ces deux conformères montre que le conformère **AP2b**, où l'atome d'hydrogène est placé sur l'atome d'oxygène équatorial, est plus stable de 8.9 kJ/mol. Le passage d'une forme à l'autre peut se faire de deux façons différentes :

- 1) En transférant, de façon intramoléculaire, l'atome d'hydrogène d'un atome d'oxygène à l'autre. Un état de transition correspondant à cette réaction a été trouvé, et présente une barrière d'activation de 147.5 kJ/mol par rapport à **AP2b**. Il s'agit d'une barrière assez élevée, qui nous indique que ce transfert 1,3 de proton n'est pas raisonnable. Cependant ce calcul est fait en phase gazeuse, et il semble envisageable que ce transfert soit plus aisé en solution, en particulier en utilisant un solvant protique qui servirait de relai.
- 2) En faisant basculer la fonction acide phosphorique d'un côté à l'autre. Ce type d'état de transition, de symétrie C2 comme les acides phosphoriques dérivés du BINOL, a également pu être trouvé, et présente une barrière d'activation de 24.4 kJ/mol par rapport à **AP2b**. Ainsi cette barrière est faible et nous indique donc que le passage d'un conformère à l'autre est possible et fréquent en solution.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence une seconde différence avec les acides phosphoriques dérivés du BINOL : les acides phosphoriques à chiralité planaire existent sous la forme de deux conformères en équilibre, car les atomes d'oxygène de leur fonction acide phosphorique ne sont pas équivalents. Ceci pourrait

avoir pour conséquence de produire deux chemins de réaction différents pour une même réaction. Sachant que les distances entre chacun des atomes d'oxygène et les groupements phényles à proximité ne sont pas les mêmes, ceci pourrait avoir un effet sur la sélectivité.

Une troisième caractéristique a pu être mise en évidence pour ces acides phosphoriques à chiralité planaire. Comme dans le cas des [3.3]-paracyclophanes,<sup>158</sup> une déformation des groupements phényles planaires est observable dans les systèmes étudiés (schéma 113).<sup>159</sup>



**Schéma 113** – Déformation des groupements phényles planaires  
Figure extraite de la référence 159.

Cette déformation peut être évaluée par la mesure des angles  $\alpha$  et  $\beta$  du schéma 113, du côté de la fonction acide phosphorique ( $\alpha_O$  et  $\beta_O$ ) et du côté de l'espaceur X ( $\alpha_C$  et  $\beta_C$ ). Cette déformation a été évaluée pour différents espaceurs pour les dérivés non substitués (tableau 12). La déformation totale du groupement phényle planaire est évaluée par la somme de ces quatre angles.

Nous observons, sans surprise, que la déformation totale diminue quand la taille de l'espaceur augmente. Cette déformation est très élevée dans le cas de **AP3** ( $X = -CH_2-CH_2-$ , un espaceur à deux atomes), pour lequel la somme des angles est de  $35.5^\circ$ . À l'inverse, dans le cas **AP2b** étudié précédemment, où l'espaceur est de type ferrocène, la déformation est plus faible car l'espaceur est non seulement de plus grande taille mais est également plus flexible, ce qui induit ainsi moins de contraintes dans le système.

Systèmes	$\alpha_o^a$	$\alpha_c^a$	$\beta_o^a$	$\beta_c^a$	$\Sigma_{\alpha+\beta}^b$	$d_{(O-O)} (\text{Å})$	$\Delta E_{RSE}$
AP3	11.1	10.0	2.6	11.8	35.5	2.611	87 <sup>c</sup>
AP4	7.8	6.2	2.1	6.3	22.4	2.596	43 <sup>c</sup>
AP5	9.5	8.2	2.5	0.9	21.1	2.601	40 <sup>c</sup>
AP6	7.5	6.7	2.2	5.7	22.1	2.596	35 <sup>c</sup>
AP2b	6.0	4.4	2.1	2.8	15.3	2.582	17 <sup>c</sup>
AP7	4.9	3.7	2.4	3.5	14.5	2.567	13 <sup>c</sup>
AP8	4.2	3.0	2.3	4.7	14.2	2.573	24

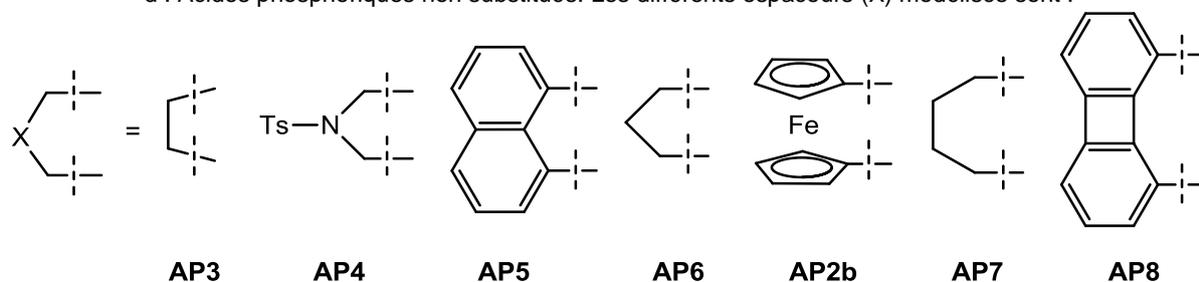
Calculs au niveau M06/6-31G(d,p).

a : Valeurs de déformation exprimées en degrés.

b :  $\Sigma_{\alpha+\beta} = \alpha_o + \alpha_c + \beta_o + \beta_c$

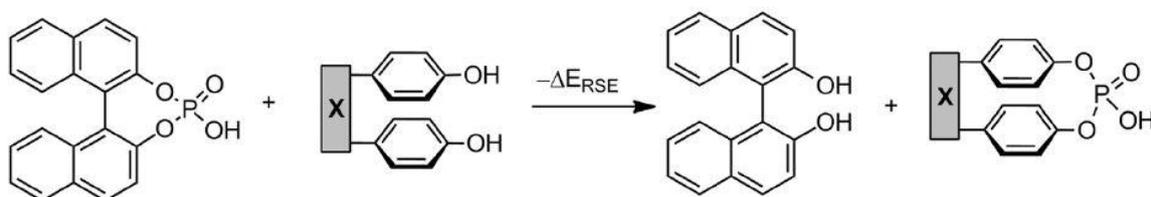
c : Valeurs calculées par Jérémy Stemper lors de sa thèse, en parallèle de nos travaux,<sup>160</sup> exprimées en kJ/mol, à partir de l'équation du schéma 114.

d : Acides phosphoriques non substitués. Les différents espaceurs (X) modélisés sont :



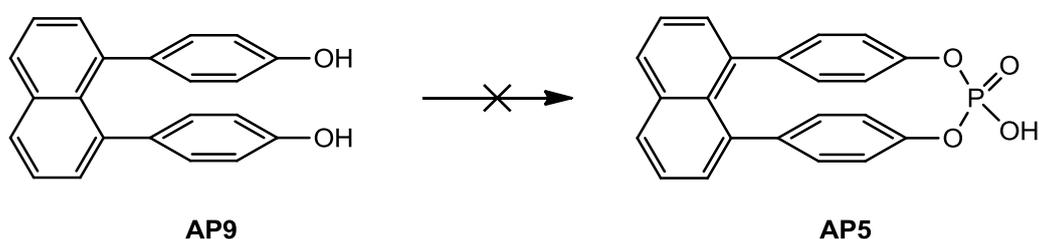
**Tableau 12**

Ces valeurs de déformation se corrèlent très bien avec les valeurs de tension de cycle ( $\Delta E_{RSE}$ ) calculées en parallèles de nos mesures par Jérémy Stemper au cours de sa thèse dans l'équipe d'Angela Marinetti.<sup>160</sup> Ces valeurs ont été obtenues à partir de la réaction fictive décrite dans le schéma 114.



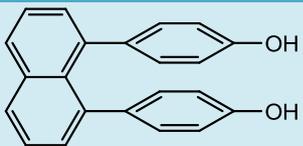
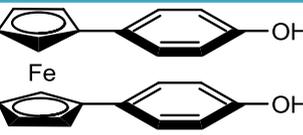
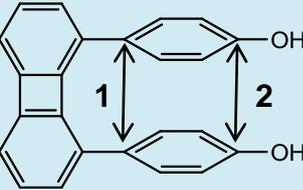
**Schéma 114** – Réaction permettant le calcul de tension de cycle relative

Cette réaction modèle a permis l'évaluation de la tension de cycle pour les différents espaceurs envisagés. Il a été observé que les espaceurs à 2 ou 3 atomes (**AP3**, **AP4**, **AP5** et **AP6**) induisent une tension de cycle élevée, ce qui se retrouve bien dans la déformation du groupement phényle planaire. Il semblerait ainsi que ces systèmes soient très contraints. L'ensemble de ces données explique pourquoi certaines synthèses n'ont pas pu être réalisées par l'équipe d'Angela Marinetti : de grandes difficultés ont été rencontrées expérimentalement à l'étape de la cyclisation au départ de la forme diol correspondante **AP9**, ne permettant pas la synthèse de l'acide phosphorique **AP5** (X = naphthyle, schéma 115).<sup>160</sup>



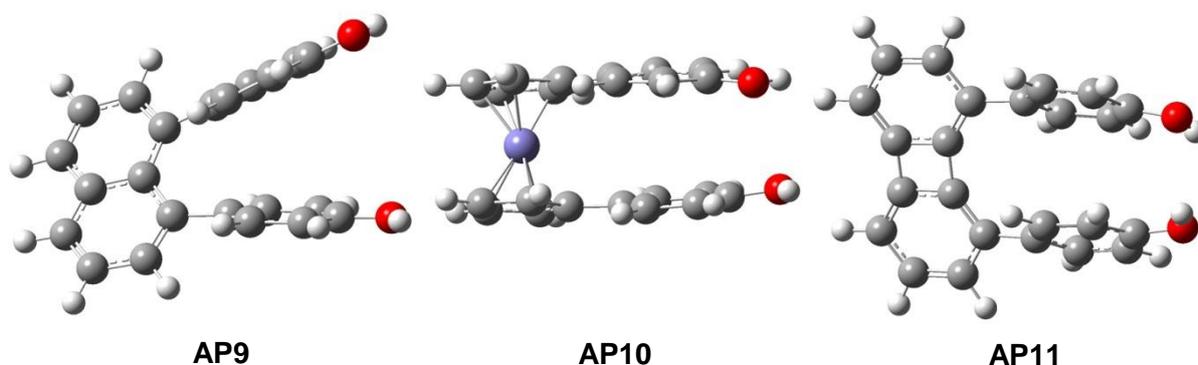
**Schéma 115** – Passage d'une forme diol à une forme acide phosphorique par cyclisation

Nous avons étudié plus en détail cette étape de cyclisation au départ de formes diols, en modélisant et en analysant les géométries des 3 diols aux espaceurs de taille variable, décrits dans le tableau 13. De façon très intéressante, nous remarquons une augmentation des distances interatomiques en s'éloignant de l'espaceur dans le cas du diol **AP9**. Ceci peut être expliqué par le fait que l'espaceur naphthyle, de petite taille, force les groupements phényles de la partie paracyclophane à trop se rapprocher : ainsi, une répulsion entre ces deux groupements se crée, ce qui éloigne fortement les deux atomes d'oxygène (figure de gauche du schéma 116). De ce fait cette répulsion illustre d'une autre façon l'impossibilité de cycliser le diol en acide phosphorique : les deux atomes d'oxygène sont trop éloignés pour pouvoir réagir et cycliser. Les rapprocher serait défavorable pour le système car la répulsion entre les deux groupements phényles augmenterait, ce qui se traduit par une grande tension de cycle et une déformation élevée des groupements phényles planaires (tableau 13).

Système	$d_{(C-C)_1}$ (Å)	$d_{(C-C)_2}$ (Å)	$d_{(O-O)}$ (Å)
 <b>AP9</b>	3.00	4.20	4.77
 <b>AP10</b>	3.46	3.50	3.52
 <b>AP11</b>	3.81	3.39	3.01

Calculs au niveau M06/6-31G(d,p).

**Tableau 13**



Calculs au niveau M06/6-31G(d,p).

**Schéma 116** – Géométries optimisées des diols

Dans le cas du diol **AP10**, où l'espaceur est un ferrocène, nous n'observons pas ce type de répulsion. Les distances interatomiques sont quasiment constantes, ce qui se traduit dans la géométrie par des groupements phényles presque parfaitement parallèles. La distance de 3.52 Å entre les atomes d'oxygène n'est supérieure que de moins de 1 Å à celle calculée dans **AP2b** (tableau 12), et ainsi la cyclisation en acide phosphorique semble envisageable.

Enfin pour le diol **AP11** (espaceur biphénylène), on observe un phénomène inverse au cas du diol **AP9** : les distances se raccourcissent, ce qui s'explique par une interaction attractive entre les deux groupements phényles. Cette attraction est due à la taille de l'espaceur biphénylène, le plus grand des trois espaceurs étudiés, qui éloigne de 3.81 Å ces groupements phényles au niveau de l'espaceur. Au final les atomes d'oxygène sont bien plus proches dans ce cas, ce qui pourra probablement aider l'étape de cyclisation en acide phosphorique.

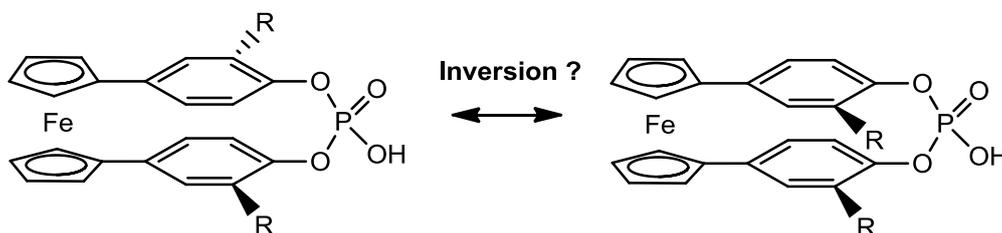
Ces données sont en accord avec l'exemple du graphite (couches d'aromatiques disposées de façon parallèle), pour lequel la distance entre deux aromatiques est de 3.36 Å.<sup>161</sup> Cette distance correspond donc approximativement à la distance permettant la meilleure interaction de type  $\pi$ - $\pi$ . En s'éloignant de cette distance « optimale » pour lesquels les aromatiques sont parallèles, les groupements phényles de la partie paracyclophane vont subir une force attractive pour se rapprocher (3.81 et 3.39 Å, cas **AP11**). À l'inverse pour une distance plus courte, les groupements phényles planaires sont trop proches et une force répulsive est ressentie (3.00 et 4.20 Å, cas **AP9**). Dans le cas de l'espaceur ferrocène **AP10**, l'espaceur a la taille approximativement adéquate pour que les groupements phényles planaires soient à une distance similaire à celle du graphite (3.46 et 3.50 Å) et sont ainsi placés de façon parallèle.

Notons que suite à ces études, les acides phosphoriques **AP2b**<sup>162</sup> et **AP8** ont été synthétisés à l'ICSN au départ des diols **AP10** et **AP11**, ce qui confirme nos analyses de ces structures. Au final, nous avons observé une grande influence de l'espaceur sur la géométrie du système, ce qui nous permet de mieux comprendre les difficultés rencontrées au cours de l'étape de cyclisation.

Nous avons ainsi pu mettre en évidence, par l'analyse des géométries calculées, les différences entre les structures des acides phosphoriques dérivés du BINOL et celles des acides phosphoriques à chiralité planaire qui semblent être des structures d'intérêt. La suite de ces travaux traite de la rétention de la chiralité de ces catalyseurs.

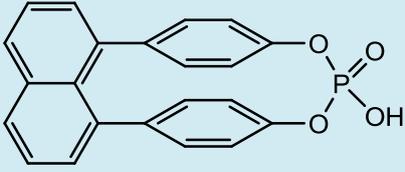
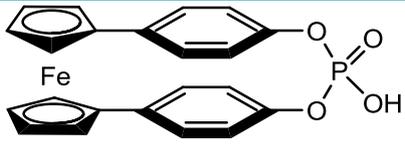
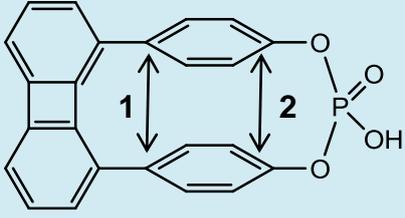
## 4.C/ Étude de la chiralité

Comme expliqué précédemment, la chiralité planaire est définie par le fait que les groupements phényles de la partie paracyclophane ne sont pas en libre rotation. De ce fait, un substituant porté par ce groupement phényle a une position figée et ne peut pas s'inverser. Seulement, si l'espaceur X est trop grand, la distance entre les deux groupements phényles de la partie paracyclophane risque d'être suffisamment longue pour permettre cette rotation, ce qui va jouer sur la stéréochimie du catalyseur (schéma 117) : il pourrait ainsi être possible que le catalyseur se racémise naturellement en un mélange comprenant les deux énantiomères et la forme méso (forme où les substituants de deux noyaux aromatiques sont du même côté du motif paracyclophane) si cette rotation est possible. La catalyse énantiosélective serait alors compromise. Notons qu'il s'agit d'une autre différence avec les structures d'acides phosphoriques dérivés du BINOL : celles-ci ne peuvent pas se racémiser de cette façon.



**Schéma 117** – Illustration de la stabilité configurationnelle de ce type de catalyseur

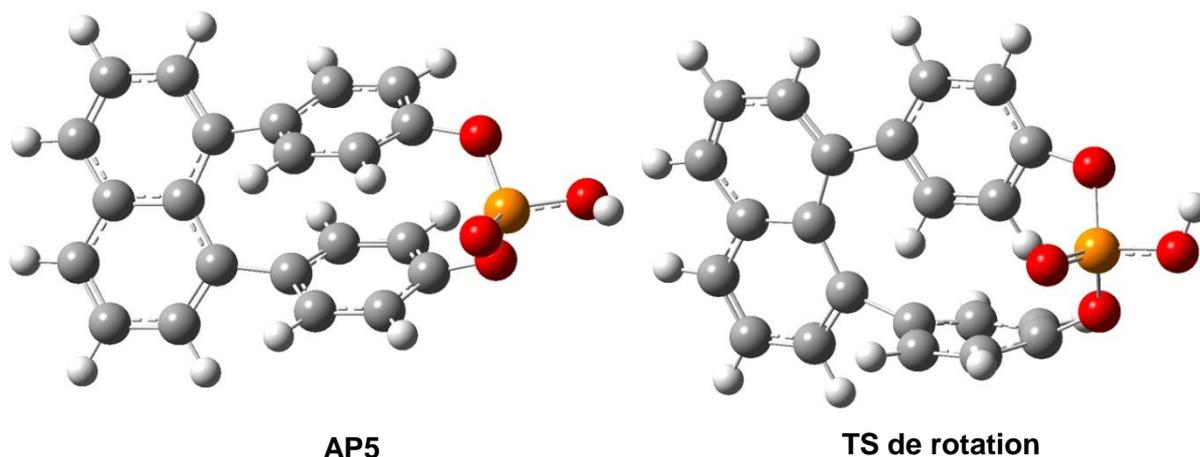
La stabilité configurationnelle de ces catalyseurs est ainsi un facteur déterminant. Nous avons donc calculé les barrières de rotation de ces groupements phényles de la partie paracyclophane pour les acides phosphoriques **AP2b**, **AP5** et **AP8** (tableau 14).

Systeme	$d_{(C-C)_1}$	$d_{(C-C)_2}$	$\Delta G_{rot}$
 <b>AP5</b>	2.99 Å	3.07 Å	386 kJ/mol
 <b>AP2b</b>	3.51 Å	3.09 Å	216 kJ/mol
 <b>AP8</b>	3.76 Å	3.13 Å	180 kJ/mol

Calculs au niveau M06/6-31G(d,p).

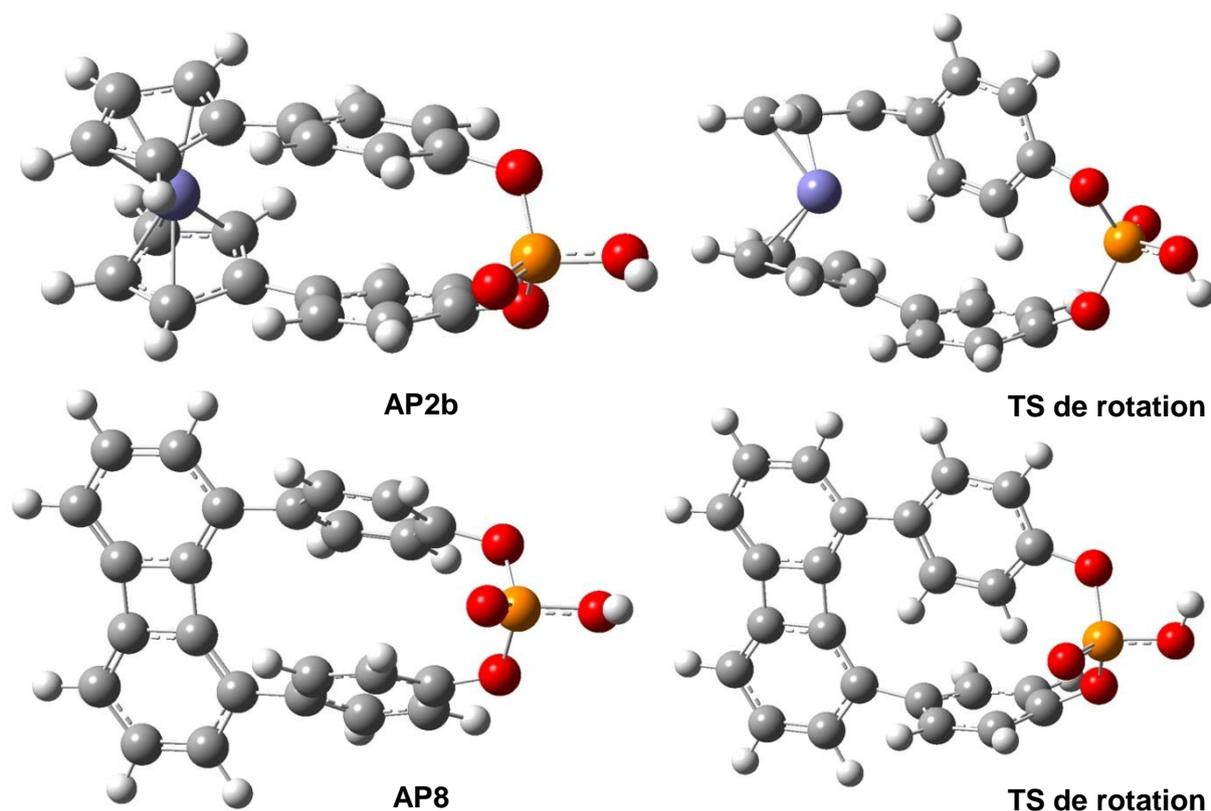
**Tableau 14**

C'est dans le cas de l'acide phosphorique possédant l'espaceur naphthyle **AP5** que les groupements phényles sont les plus proches, du fait de la taille de l'espaceur. Ceci induit une très haute barrière de rotation de 386 kJ/mol, car la déformation nécessaire à cette rotation est importante. Cette valeur est en accord avec la valeur calculée d'environ 300 kJ/mol pour le [3.3]-paracyclophane, qui est plus flexible car les deux groupements phényles sont reliés par des chaînes propyles.<sup>158a</sup> Cette valeur de barrière est décrite comme étant suffisante pour commencer à rompre des liaisons au lieu de faire cette rotation. Les structures sont montrées dans le schéma 118. Il paraît évident que si cet acide avait pu être synthétisé, il n'aurait pas posé de problème de racémisation.



**Schéma 118 – Géométries des structures pour AP5**

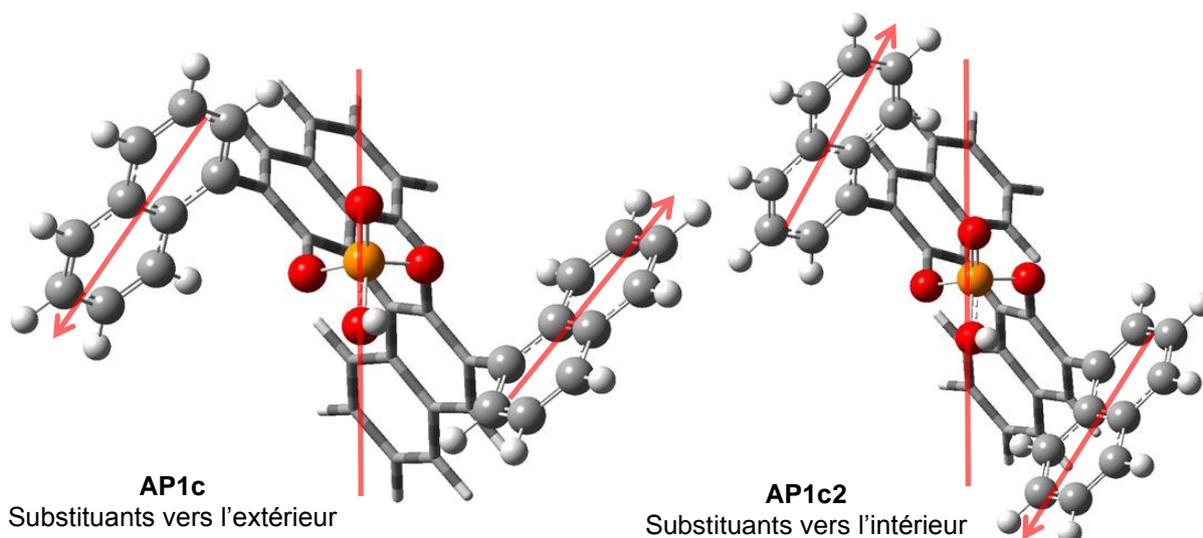
Dans le cas de l'espaceur ferrocène **AP2b**, cette valeur de barrière de rotation est plus basse, ce qui peut être expliqué par la distance plus élevée entre les groupements phényles de la partie paracyclophane, qui ont donc plus d'espace pour effectuer cette rotation. Cependant cette barrière reste assez élevée (216 kJ/mol), ce qui est probablement suffisant pour bloquer la rotation et empêcher la racémisation du catalyseur. Il est intéressant de noter que dans l'état de transition de cette rotation, l'espaceur ferrocène est capable de se déformer pour faciliter le passage du groupement phényle (schéma 119), ce qui nous montre que ce type d'espaceur est plus flexible qu'un groupement à trois atomes, comme déjà observé dans le cas des tensions de cycle (tableau 12). Dans le cas de l'espaceur biphenylène **AP8**, la barrière est encore plus faible (180 kJ/mol), en accord avec les observations structurales précédentes. Il paraît néanmoins raisonnable de penser qu'il s'agit également d'une barrière suffisamment élevée pour empêcher la rotation. Il est cependant possible que cette barrière puisse être franchie avec un apport de température, ce qui rendra peut-être ce type de composé sensible à manipuler pour éviter que le catalyseur ne se racémise.



**Schéma 119** – Géométries des structures pour **AP2b** et **AP8**

Ces barrières de rotation nous donnent ainsi une bonne indication concernant la racémisation du catalyseur, et il semblerait que les systèmes **AP2b** et **AP8** aient une barrière de rotation suffisante pour ne pas se racémiser. Ces résultats ont été confirmés expérimentalement, aucune racémisation n'étant observée pour **AP2b**<sup>162</sup> et **AP8**, qui restent dans leurs configurations initiales, même après chauffage à 60°C.

À la suite de cette étude, nous nous sommes intéressés à un autre aspect de la chiralité : comme nous l'avons vu en introduction de ce chapitre, les acides phosphoriques utilisés en catalyse peuvent porter des substituants très variés. Dans certains cas, ces substituants ne sont pas symétriques et ainsi, plusieurs conformations du catalyseur semblent possible, en fonction de la position du substituant. Ceci est représenté dans le schéma 120 avec l'exemple de l'acide phosphorique **AP1c** portant le substituant non symétrique 1-naphtyle.

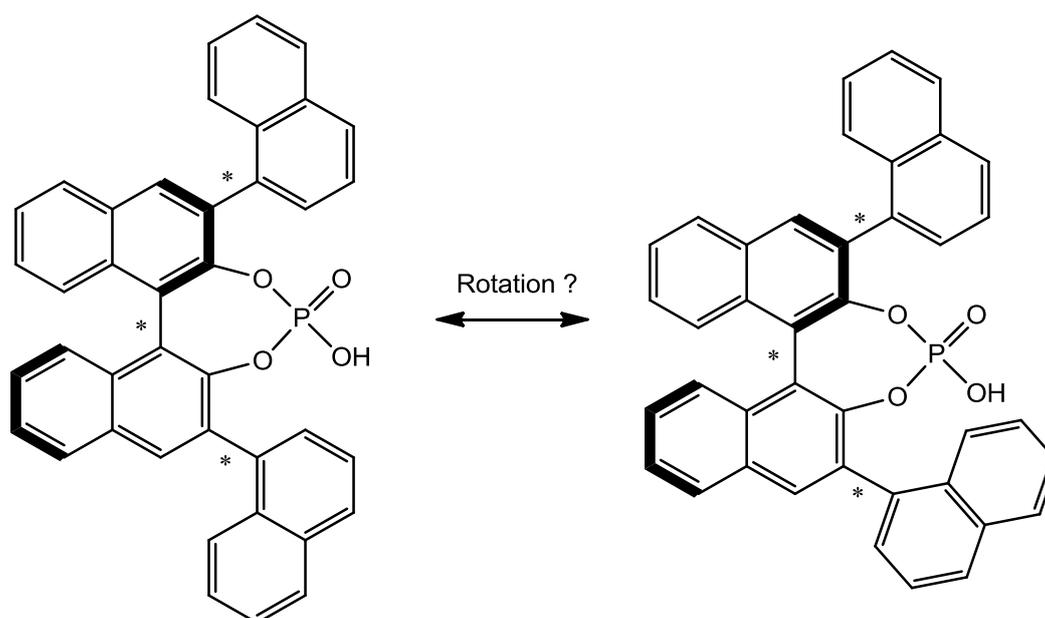


**Schéma 120** – Plusieurs conformations selon la position du substituant

En prenant comme point de repère une droite verticale passant par les deux atomes d'oxygène de la fonction acide phosphorique, qui représente le site réactif, la partie longue des substituants non symétriques, au départ de son point d'ancrage au BINOL, peut être dirigée à l'opposé de cette droite (vers l'extérieur) ou en direction de cette droite (vers l'intérieur). Il est également envisageable de trouver des conformères où un substituant est vers l'extérieur et l'autre vers l'intérieur.

Deux cas sont alors possibles. Si la rotation du substituant non symétrique est trop coûteuse en énergie, il est possible que la position du substituant soit ainsi bloquée. De ce fait, dans le cas des acides phosphoriques dérivés du BINOL, le catalyseur ne posséderait en réalité pas un, mais trois centres de chiralité axiale : le premier centre correspond à celui du squelette binaphtyle, et les deux autres correspondent aux deux substituants du catalyseur. Ainsi par la présence de plusieurs centres de chiralité, le catalyseur pourrait être présent sous la forme de plusieurs diastéréoisomères. Inversement, si la valeur des barrières de rotation est faible, ces diastéréoisomères pourraient être en équilibre, ce qui aurait pour conséquence possible de faire coexister plusieurs diastéréoisomères lors qu'une catalyse, l'induction asymétrique de chacun pouvant être différente. En effet, il est possible qu'un diastéréoisomère particulier soit plus performant que d'autres pour induire de la chiralité dans une réaction, car les états de transition seront différents selon la position des substituants. Dans tous les cas, la question soulevée (schéma 121)

semble donc cruciale pour un bon contrôle de la stéréosélectivité de la catalyse. La littérature ne mentionnant pas l'existence possible de ces différents diastéréoisomères, nous nous sommes intéressés à l'énergie nécessaire pour inverser la chiralité axiale au niveau des substituants non symétriques. Ce questionnement se posant quel que soit le type d'acide phosphorique (à chiralité axiale ou à chiralité planaire), nous avons de ce fait réalisé cette étude pour le cas du BINOL.

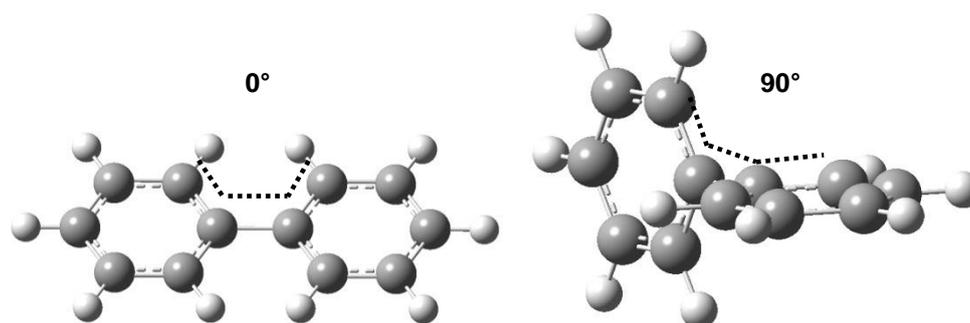


**Schéma 121** – Deux conformères possibles d'un même acide phosphorique

Avant de présenter nos résultats, notons que la structure de l'acide phosphorique **AP1c** a été caractérisée par diffraction des rayons X.<sup>163</sup> La conformation identifiée montre une structure où les substituants sont dirigés vers l'extérieur du site réactif, comme dans la figure de gauche du schéma 120.

Afin d'évaluer la rotation possible des substituants non symétriques, nous avons réalisé des profils d'énergie en optimisant la géométrie des systèmes après avoir fixé, à différentes valeurs, l'angle dièdre correspondant à la rotation des substituants autour de l'axe qui les relie au squelette binaphtyle du catalyseur (dans la suite de cette thèse, ce procédé sera appelé « scan d'énergie »). Comme dans le

cas de la molécule de 1,1-biphényle, nous nous attendons à trouver deux états de transition par rotation (schéma 122).



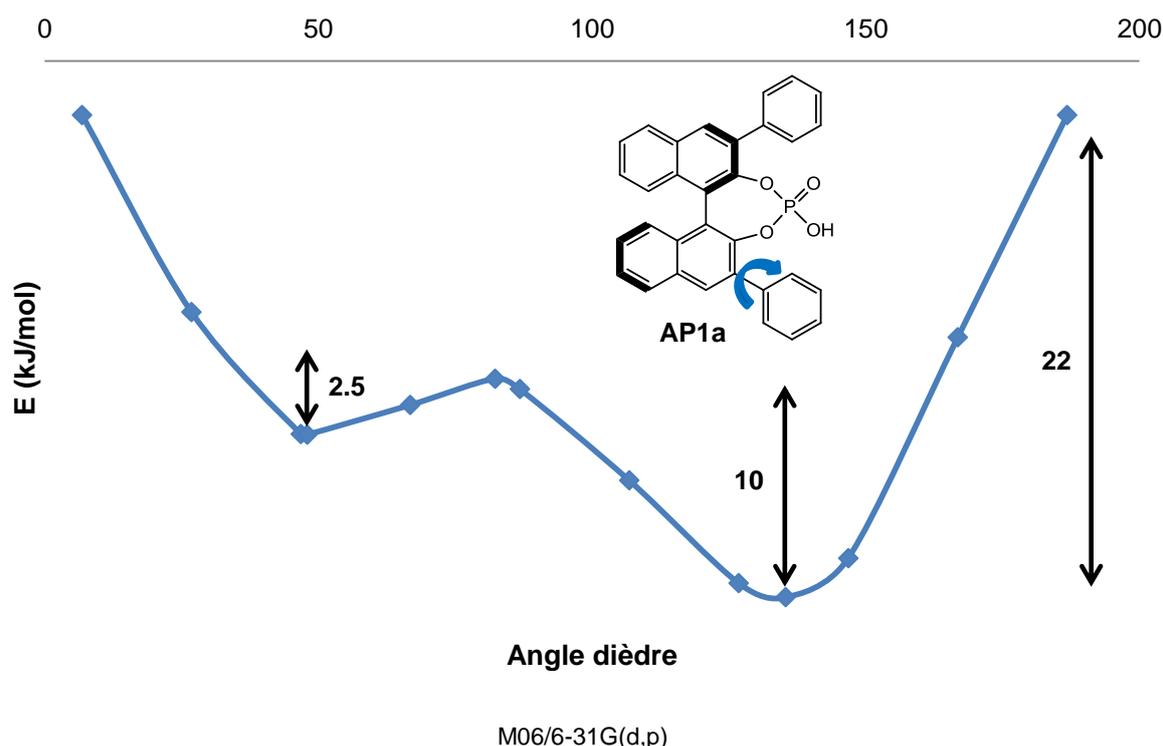
**Schéma 122** – Deux états de transition dans le cas du 1,1-biphényle

Ces deux barrières de rotation correspondent à des géométries où l'angle dièdre entre les deux cycles aromatiques est égal à 0 ou 90°. Dans un article de 2008, ces barrières de rotation ont été évaluées de façon théorique : la barrière pour le passage à 0° a été évaluée à 8.0 kJ/mol, tandis que celle pour le passage à 90° a été évaluée à 8.3 kJ/mol.<sup>164</sup> Ce sont des barrières assez faibles et de ce fait, dans le cas du 1,1-biphényle, la rotation autour de l'axe  $C_{\text{aryle}}-C_{\text{aryle}}$  est aisée.

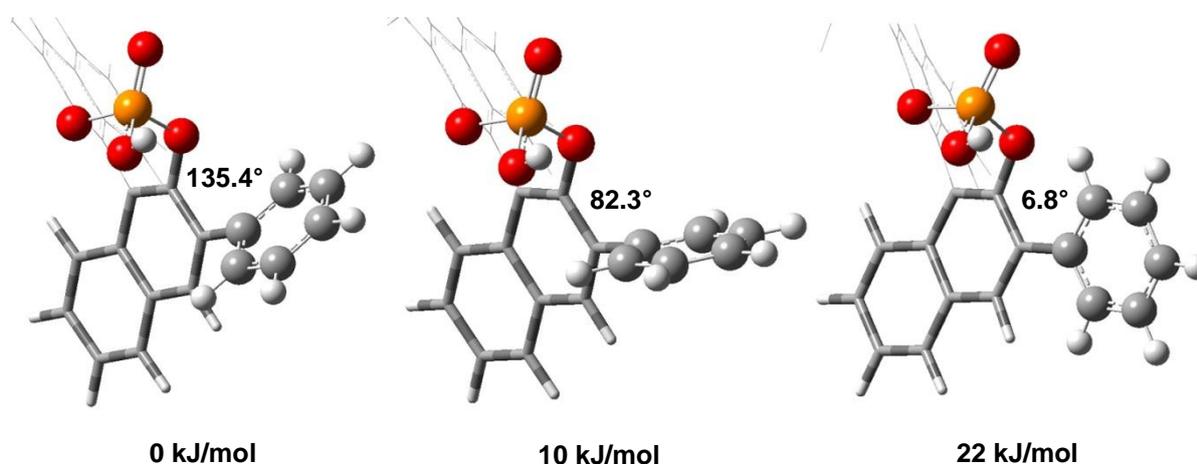
Nos systèmes sont cependant plus complexes que le 1,1-biphényle : la rotation du substituant aromatique peut subir l'encombrement généré par la fonction acide phosphorique positionnée à proximité. De ce fait, nous nous attendons à trouver des barrières de rotation plus élevées dans nos systèmes, en particulier dans les cas où les substituants sont de grande taille. Nous avons ainsi commencé cette étude en réalisant un scan d'énergie en fonction de l'angle dièdre entre le substituant et le squelette binaphtyle, pour le système **AP1a** où le substituant est un groupement phényle. Le niveau de calcul utilisé est M06/6-31G(d,p), et le pas du scan d'énergie est de 20°. Le profil énergétique obtenu est montré dans le schéma 123

Nous observons la présence de deux minima dans le système pour des valeurs d'angles dièdres de 46.8 et 135.4°. Ce dernier est légèrement plus stable que le premier de 7.5 kJ/mol, ce qui s'explique par le fait que pour le minimum correspondant à un angle dièdre de 46.8°, le groupement phényle est dirigé vers la

fonction acide phosphorique, ce qui engendre de l'encombrement, à l'inverse de l'autre minimum (figure de gauche du schéma 124). Comme attendu après analyse du cas du 1,1-biphényle, deux maxima sont observés sur le profil énergétique, pour des angles dièdres de  $6.8^\circ$  et  $82.3^\circ$ . Les géométries de ces deux structures ainsi que celle du minimum le plus stable sont représentés dans le schéma 124.



**Schéma 123** – Rotation du groupement phényle autour de la liaison bi-aryle

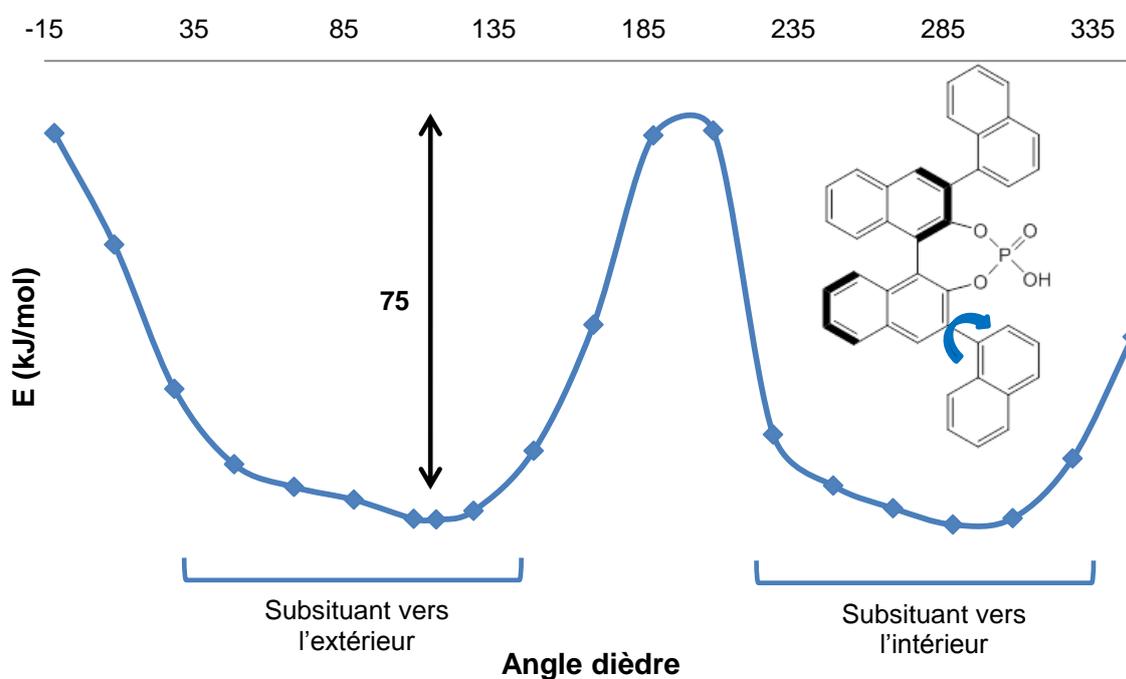


Énergies électroniques relatives calculées par rapport à l'énergie du point le plus bas du scan, au niveau M06/6-31G(d,p).

**Schéma 124** – Structures issues du scan d'énergie

La valeur de barrière d'environ 10 kJ/mol calculée pour le passage à 82.3° est en accord avec la valeur de 8.3 kJ/mol calculée pour le biphenyle dans la littérature. La barrière est plus haute (22 kJ/mol) dans le cas du passage à 6.8°, ce qui peut s'expliquer par le fait que lors de cette rotation, l'atome d'oxygène placé en ortho du groupement phényle participe à l'encombrement stérique, augmentant alors la barrière de rotation. Ces barrières restent cependant assez basses, ce qui semble nous indiquer que le groupement phényle peut passer aisément ces barrières de rotation et est libre dans sa position.

Nous avons ensuite réalisé ce même type de scan pour l'acide phosphorique **AP1c**, qui porte cette fois un groupement 1-naphtyle non symétrique. Ce groupement est de plus grande taille que le groupement phényle, c'est pourquoi des barrières plus hautes sont attendues dans ce cas. Le profil énergétique obtenu est représenté dans le schéma 125. Pour le cas du substituant 9-phénanthryle, un profil très similaire est obtenu et ne sera donc pas présenté ici. Comme ce substituant n'est pas symétrique, nous avons réalisé une rotation de 360° et non plus de 180°, avec un pas de 20°.

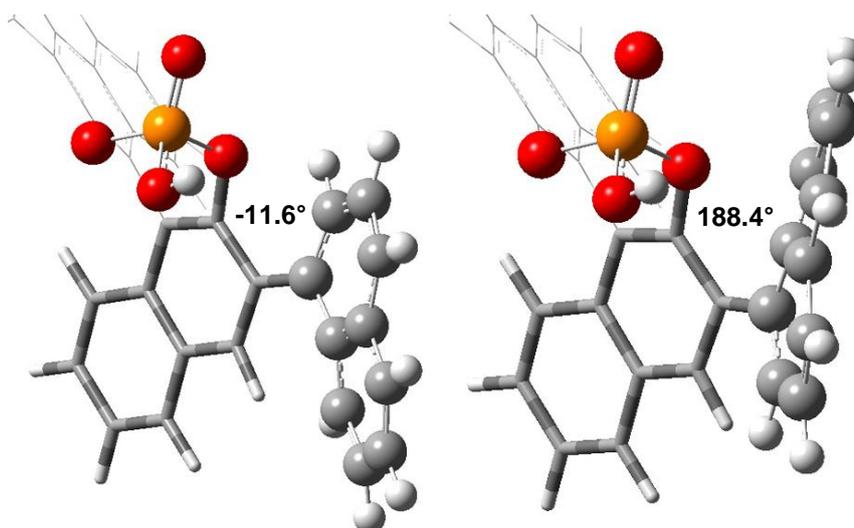


Calculs au niveau M06/6-31G(d,p).

**Schéma 125** – Rotation du groupement 1-naphtyle

Deux minima sont également présents et correspondent à des angles dièdres de 115.9 et 288.4°, de façon similaire au minimum trouvé à 135.4° dans le cas du groupement phényle. Ces deux minima sont approximativement de même énergie. Une différence est notable par rapport au cas précédent : le système ne semble pas passer par un maximum lors du passage à 90° et 270°, ni par un minimum vers 45° et 225°. Cette absence d'extrema semble due à l'encombrement supplémentaire engendré par le groupement 1-naphtyle. Il est également envisageable de penser que ces extrema peuvent exister, de façon peu marquée, mais que nous ne les avons pas observés car ils sont situés entre deux points du scan.

Les deux maxima présents dans le profil correspondent aux angles dièdres -11.6° et 188.4°. Les géométries de ces deux structures sont représentées dans le schéma 126.



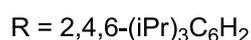
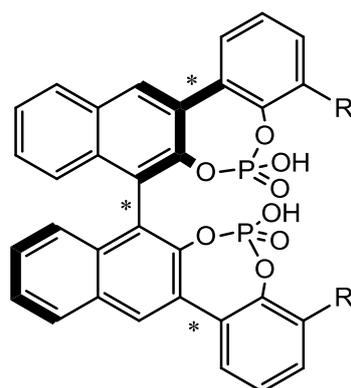
**Schéma 126** – Deux maxima issus du scan d'énergie

Ces deux structures sont bien moins stables que les deux minima, à environ +75 kJ/mol. La barrière de rotation est ainsi clairement plus élevée dans le cas du 1-naphtyle, ce qui peut s'expliquer par la taille plus grande de ce substituant. Il est intéressant de noter que dans ces maxima, le groupement 1-naphtyle est déformé et n'est donc plus plan, ce qui peut expliquer la hauteur de la barrière.

Bien que plus élevée que pour le cas précédent, cette barrière de 75 kJ/mol semble encore franchissable en solution, en particulier lorsque les conditions de réaction imposent un chauffage, comme c'est par exemple le cas dans la réaction de réduction de quinoline que nous étudierons dans le chapitre 5, où la température est de 60 °C. Ainsi, il est hautement probable que la barrière de rotation soit franchie dans un milieu réactionnel chauffé, ce qui signifierait que les minima sont en équilibre. De plus, comme ces deux minima sont d'énergies équivalentes, ils seraient présents dans le milieu dans les mêmes proportions. Rien n'est dit cependant sur leur réactivité respective.

Ces travaux montrent que les conformations où les substituants non symétriques sont dirigés vers l'extérieur ou vers l'intérieur du site réactif sont proches en énergie et vraisemblablement en équilibre. Il ne semble donc pas possible de contrôler complètement la conformation du catalyseur, ce qui pourrait entraîner une perte de stéréosélectivité, deux conformères pouvant induire une chiralité préférentielle différente.

Il est cependant intéressant de noter que dans un article récent, l'équipe de Terada décrit la synthèse d'un acide bis-phosphorique où deux éléments de chiralité axiale ont été rajoutés.<sup>165</sup> Ce catalyseur est représenté dans le schéma 127.



**Schéma 127** – Acide bis-phosphorique synthétisé par l'équipe de Terada

Ce catalyseur possède un squelette de type binaphtyle, où un premier élément de chiralité axiale est présent. La différence majeure se trouve dans la position habituelle des substituants du catalyseur, en 3 et 3', où on trouve un groupement phényle qui porte un groupement triisopropylphényle. La présence de deux fonctions acide phosphorique entre le squelette binaphtyle et les substituants empêche la libre rotation du groupement phényle, ce qui fixe alors la configuration. Ainsi, deux éléments supplémentaires de chiralité axiale ont été ajoutés, aux mêmes emplacements que nous avons étudiés dans nos systèmes. Il est intéressant de noter que les auteurs obtiennent sélectivement un seul diastéréoisomère de ce catalyseur lors de sa synthèse, ce qui présente l'avantage de ne pas avoir à contrôler les centres de chiralité. Cet acide bis-phosphorique a montré d'excellentes performances dans une réaction de type Diels-Alder, où l'excès énantiomérique du produit obtenu dépasse 99%, ce qui suggère l'intérêt de pouvoir contrôler la chiralité induite par les substituants non symétriques.

Nous n'avons pas poursuivi plus loin l'étude de la structure de ces catalyseurs. L'influence de l'existence potentielle de plusieurs diastéréoisomères en catalyse sera discutée dans le chapitre 5 de ce manuscrit de thèse, où nous avons modélisé l'utilisation d'acides phosphoriques en tant que catalyseurs de la réaction de réduction de quinoline. Après avoir étudié ces différents éléments de chiralité au sein des acides phosphoriques, nous allons dans la suite de ces travaux nous intéresser à l'acidité de ces catalyseurs.

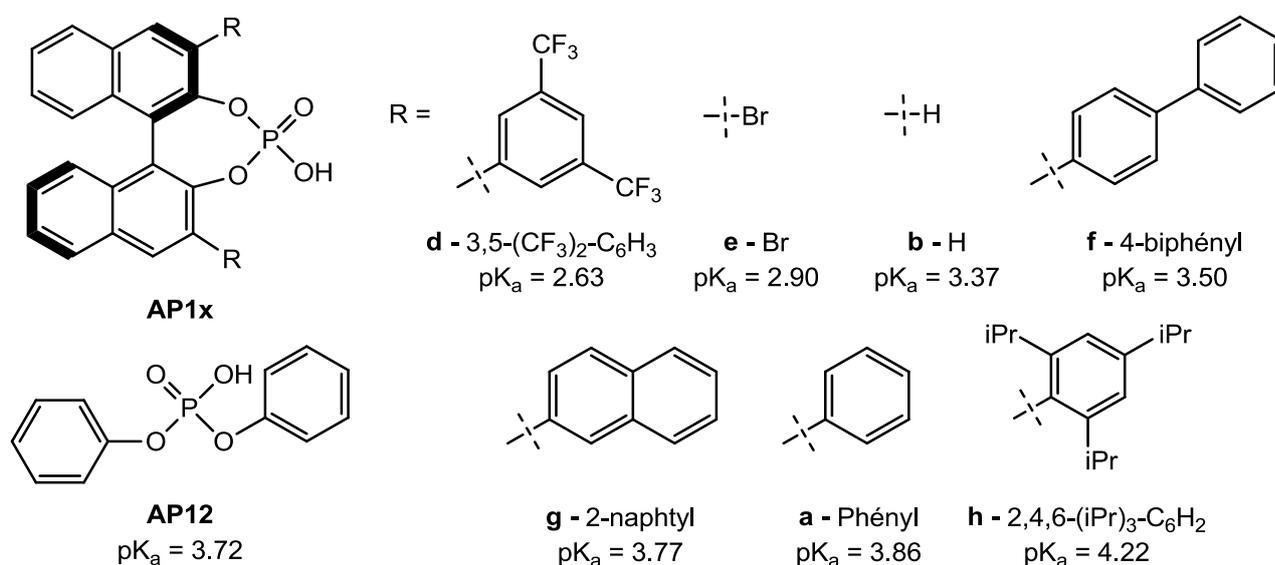
## 4.D/ Acidité des catalyseurs

Comme expliqué en introduction de ce chapitre, les acides phosphoriques sont capables de protonner des substrats afin de les activer. Ils forment ainsi une paire d'ions chirale, et la réaction peut se poursuivre au départ de cet intermédiaire. La capacité du catalyseur à donner son proton est donc importante, et les performances de ces acides phosphoriques en catalyse sont susceptibles de varier selon leur acidité. Il est raisonnable de penser que si l'acidité du catalyseur est trop faible, il va avoir du mal à activer le substrat et ainsi la réaction risque d'être moins efficace.

Cet effet a été discuté dans un article récent de Rueping et coll.,<sup>166</sup> dans lequel les  $pK_a$  de différents acides phosphoriques ont été déterminés de façon expérimentale dans l'acétonitrile par une méthode spectrophotométrique. L'activité catalytique de ces acides a ensuite été évaluée dans le cas d'une cyclisation de Nazarov. Après avoir mesuré différentes constantes de vitesse de la réaction selon l'acide phosphorique utilisé comme catalyseur, les auteurs ont pu mettre en évidence la corrélation entre les  $pK_a$  mesurés et les constantes de vitesse de réaction mesurées, démontrant ainsi que l'acidité a une influence importante sur l'activité catalytique : plus l'acidité est haute (valeurs de  $pK_a$  faibles), plus la réaction est rapide. Tandis que la capacité de ces catalyseurs à faire des transformations énantiosélectives est assurée par la structure du catalyseur et ses substituants, la capacité à activer des réactions et à influencer sa vitesse dépend majoritairement, au moins dans le cas de la réaction de Nazarov, de l'acidité de ce catalyseur, ce qui en fait un paramètre important à prendre en compte.

Dans l'optique d'évaluer à priori l'acidité de ces nouveaux acides phosphoriques à chiralité planaire, nous nous sommes tournés vers le calcul de  $pK_a$  théoriques. L'objectif était de déterminer une méthode de calcul satisfaisante pour le calcul du  $pK_a$  d'acides phosphoriques dérivés du BINOL, dont les valeurs expérimentales sont données dans la littérature, et ensuite d'appliquer cette méthode pour prédire le  $pK_a$  des acides phosphoriques à chiralité planaire.

Les  $pK_a$  expérimentaux pris comme référence dans nos travaux ont été mesurés en 2011 par l'équipe d'O'Donoghue.<sup>167</sup> Les mesures ont été réalisées par une méthode spectrophotométrique, dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Les valeurs de  $pK_a$  obtenues pour les sept acides phosphoriques dérivés du BINOL étudiés, ainsi que pour l'acide diphénylphosphorique **AP12**, sont montrés dans le schéma 128.

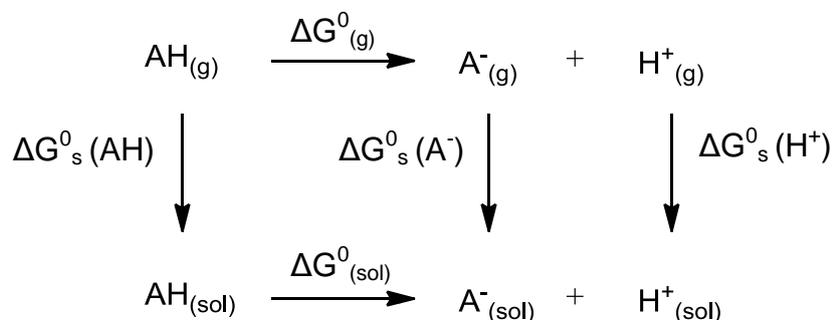


**Schéma 128** – Valeurs de  $pK_a$  mesurées pour différents acides phosphoriques

Il est intéressant de noter que les substituants portés par l'acide modifient les valeurs de  $pK_a$  : de façon non surprenante, par rapport au système non substitué **AP1b** ( $pK_a = 3.37$ ) la présence d'halogènes électroattracteurs augmente l'acidité (systèmes **AP1d** et **AP1e**,  $pK_a = 2.63$  et  $2.90$ , respectivement). À l'inverse, les groupements aromatiques carbonés ont tendance à diminuer l'acidité. Ceci est particulièrement vrai pour le substituant triisopropylphényle, incluant des chaînes alkyles (système **AP1h**), qui est le moins acide des systèmes testés. Notons que l'acide diphénylphosphorique **AP12**, qui n'est pas dérivé du BINOL, présente une acidité similaire aux autres acides phosphoriques testés. Ces huit acides phosphoriques ont été retenus pour servir de référence à notre étude théorique.

Le calcul du  $pK_a$  d'acides a été fréquemment réalisé dans la littérature pour de très nombreux systèmes chimiques,<sup>168</sup> et il est connu que, du fait de la précision

actuelle des méthodes de modélisation (de l'ordre de 5-10 kJ/mol), une précision inférieure à l'unité de  $pK_a$  peut être difficile à atteindre. Une des méthodes classiques utilisées pour calculer des  $pK_a$  théoriques est dite « directe », et est représentée dans le schéma 129.



**Schéma 129** – Méthode directe de calcul de  $pK_a$

Ce cycle thermodynamique représente une réaction de dissociation d'un acide AH en sa base conjuguée  $\text{A}^-$  et un proton  $\text{H}^+$ , à la fois en phase gaz et en solution. Ces réactions sont caractérisées par l'entité  $\Delta G^0$ , qui représente l'énergie libre de dissociation de l'acide AH. Les énergies de solvation  $\Delta G^0_s$  sont les entités qui permettent de calculer le passage d'un réactif de la phase gaz vers la solution. Le calcul du  $pK_a$  de l'acide AH dans le solvant (sol) s'effectue à partir de l'énergie libre de la réaction en solution  $\Delta G^0_{(sol)}$  via l'équation 9.

$$pK_a = \Delta G^0_{(sol)} / 2.303RT$$

**Équation 9**

$\Delta G^0_{(sol)}$  est obtenu à partir du cycle thermodynamique :

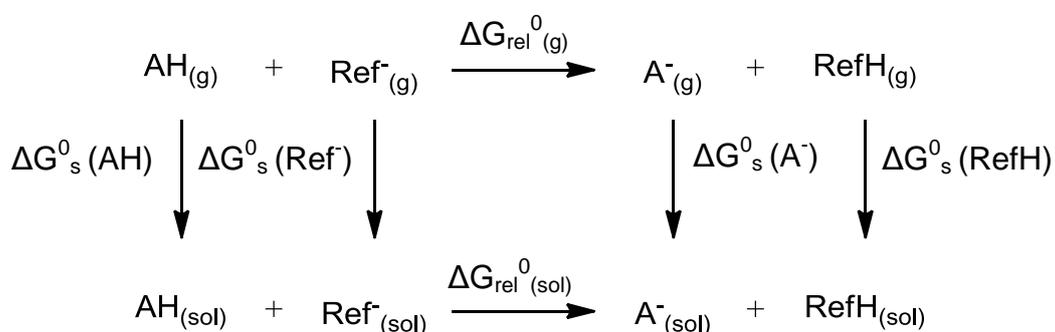
$$\begin{aligned}
 \Delta G^0_{(sol)} &= G^0(\text{A}^-_{(g)}) + \Delta G^0_s(\text{A}^-) + G^0(\text{H}^+_{(g)}) + \Delta G^0_s(\text{H}^+) - G^0(\text{AH}_{(g)}) - \Delta G^0_s(\text{AH}) \\
 &= G^0(\text{A}^-_{(sol)}) + G^0(\text{H}^+_{(sol)}) - G^0(\text{AH}_{(sol)})
 \end{aligned}$$

**Équation 10**

Son calcul est généralement effectué à partir d'optimisations de géométrie en phase gaz pour AH et  $\text{A}^-$  et de calculs finaux d'énergie en solution avec un

continuum polarisable pour estimer les énergies de solvation. Il nécessite également l'utilisation de valeurs expérimentales pour l'énergie libre du proton en phase gaz  $G^0(\text{H}^+_{(g)})$  et l'énergie libre de solvation du proton  $\Delta G^0_s(\text{H}^+)$ . Ce dernier terme est difficile à mesurer expérimentalement et a ainsi été sujet à débats.<sup>169</sup> Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs expérimentales variant entre -251 et -264.6 kcal/mol,<sup>168d</sup> et ainsi selon la valeur choisie pour le calcul, la valeur absolue du  $pK_a$  calculé ne sera pas la même. Dans la suite de ce travail, nous avons utilisé les valeurs  $G^0(\text{H}^+_{(g)}) = -4.39$  kcal/mol et  $\Delta G^0_s(\text{H}^+) = -261.85$  kcal/mol.<sup>168d</sup> Notons qu'il pourrait également être possible d'obtenir directement  $\Delta G^0_{(sol)}$  à partir d'optimisation de géométrie en solution, c'est-à-dire en se limitant à la réaction en solution, même si cette approche n'est pas mentionnée à notre connaissance dans la littérature, vraisemblablement car les optimisations de géométrie en solution ne sont possibles efficacement que depuis relativement peu de temps.

Notons qu'une autre méthode classique de calcul de  $pK_a$  théoriques existe et est dite « indirecte » car elle ne fait pas directement intervenir de proton dans le cycle thermodynamique (schéma 130).



**Schéma 130** – Méthode indirecte de calcul de  $pK_a$

Il s'agit ici d'utiliser un acide et sa base conjuguée comme référence (dont le  $pK_a$  est connu), afin de modéliser un échange de proton plutôt qu'une dissociation directe du système étudié. Ainsi, le  $pK_a$  peut être calculé selon l'équation 11.

$$pK_a = \frac{\Delta G_{rel}^0(sol)}{2.303RT} + pK_a(\text{RefH})$$

**Équation 11**

Notons que ces deux méthodes de calculs de  $pK_a$  théoriques ne sont pas si éloignées, mais conduisent à priori à des valeurs différentes : la méthode directe permet de calculer des valeurs absolues de  $pK_a$  (en fonction des valeurs utilisées pour le proton), tandis que la méthode indirecte, en faisant intervenir un second acide et sa base conjuguée comme référence, permet de calculer des valeurs relatives de  $pK_a$  par rapport à cette référence.

C'est ce que nous avons effectué, en utilisant la méthode IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p). Nous avons également fait ces calculs en utilisant le modèle de solvation directement durant l'optimisation : la méthode utilisée est alors IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p). À partir de la méthode de calcul directe, nous avons obtenu les énergies libres de dissociation en solution (en kJ/mol) et donc les  $pK_a$  des différents acides phosphoriques décrits dans le schéma 128 au niveau de calcul IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

Système	$\Delta G^0_{(sol)}$ (kJ/mol)	$pK_a$ th.	$pK_a$ exp.	$\Delta pK_a^a$
AP1d	7.3	1.28	2.63	1.35
AP1e	8.4	1.48	2.90	1.42
AP1b	18.2	3.19	3.37	0.18
AP1f	21.5	3.76	3.50	-0.26
AP12	24.9	4.36	3.72	-0.64
AP1g	17.5	3.07	3.77	0.70
AP1a	14.3	2.51	3.86	1.35
AP1h	21.8	3.82	4.22	0.4

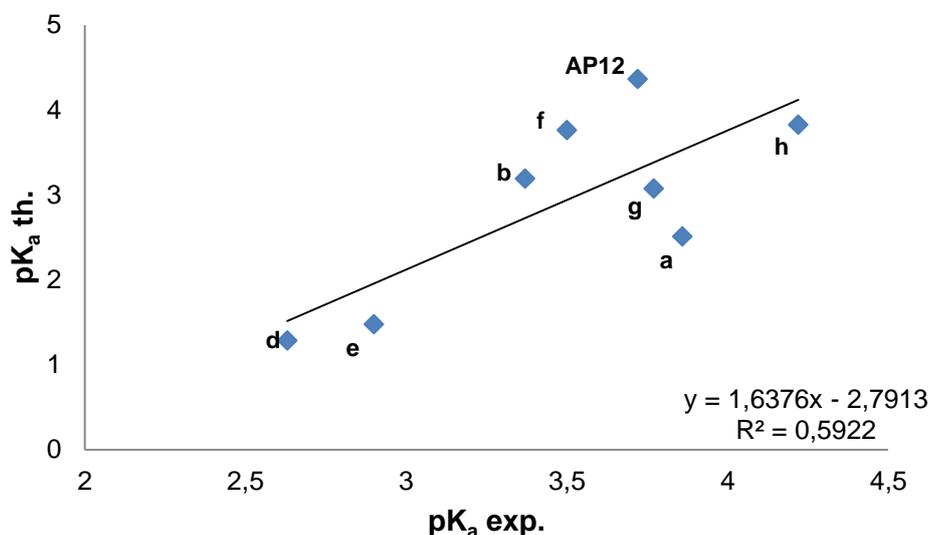
Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

a : La valeur  $\Delta pK_a$  représente la valeur de l'écart entre le  $pK_a$  expérimental et le  $pK_a$  théorique (en unités de  $pK_a$ )

**Tableau 15**

Les résultats obtenus dans le tableau 15 par cette méthode sont moyennement satisfaisants : seuls trois systèmes (**AP1b**, **AP1f** et **AP1h**) présentent un écart entre le  $pK_a$  expérimental et le  $pK_a$  théorique ( $\Delta pK_a$ ) inférieur à 0.5 (en valeur absolue). De plus, la tendance théorique ne suit que très approximativement

la tendance expérimentale. Une courbe de corrélation est montrée dans le schéma 131, indiquant un coefficient de corrélation de seulement 0.59.

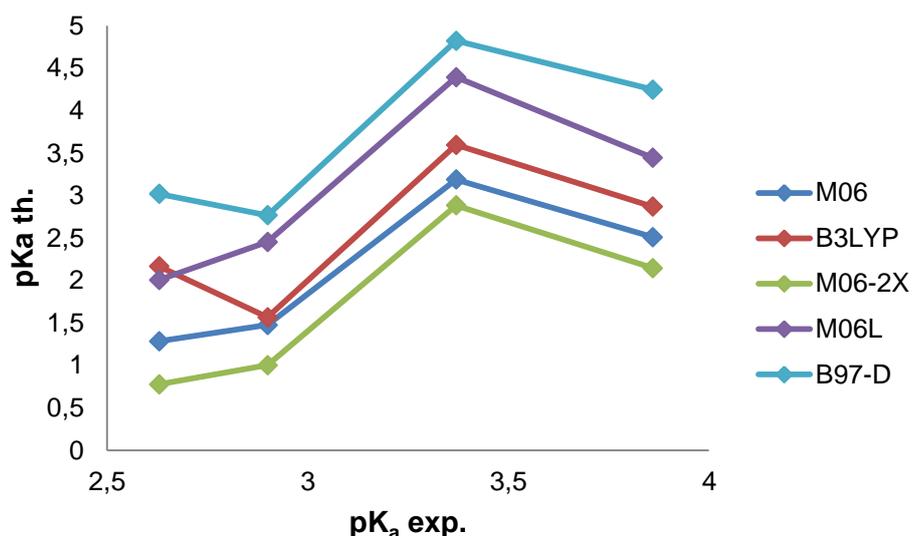


Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

**Schéma 131** – Courbe de corrélation entre théorie et expérience

Afin d'estimer l'erreur due à la fonctionnelle utilisée, d'autres fonctionnelles : (M06L, M06-2X, B3LYP et B97-D) ont été testées pour les calculs d'énergie finale en solution, à partir des géométries obtenues par la méthode M06/6-31G(d,p). Ces calculs, réalisés sur quatre des huit systèmes étudiés (AP1d, AP1e, AP1b et AP1a), montrent qu'aucune des fonctionnelles testées ne conduit à une bonne corrélation (schéma 132).

Les différentes fonctionnelles conduisent à des valeurs absolues différentes, avec un écart pouvant être supérieur à 2 unités de pKa, mais les valeurs relatives sont proches : l'allure des courbes du schéma 132 est la même, avec une exception pour B3LYP.



**Schéma 132** – Courbes de corrélation pour différentes fonctionnelles

Nous avons ensuite cherché à estimer l'influence, sur la valeur des  $pK_a$  calculés, de la prise en compte de la solvation au cours du processus d'optimisation des géométries. Les calculs ont été alors effectués au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p) (tableau 16).

Système	$\Delta G^0_{(sol)}$ (kJ/mol)	$pK_a$ th.	$pK_a$ exp.	$\Delta pK_a$	$\Delta pK_a^{rel a}$
AP1d	4.58	0.80	2.63	1.83	0.49
AP1e	2.79	0.49	2.90	2.41	1.07
AP1b	11.57	2.03	3.37	1.34	0.00
AP1f	16.65	2.92	3.50	0.58	-0.76
AP12	21.14	3.70	3.72	0.02	-1.32
AP1g	17.55	3.07	3.77	0.70	-0.64
AP1a	19.25	3.37	3.86	0.49	-0.85
AP1h	18.64	3.27	4.22	0.95	-0.39

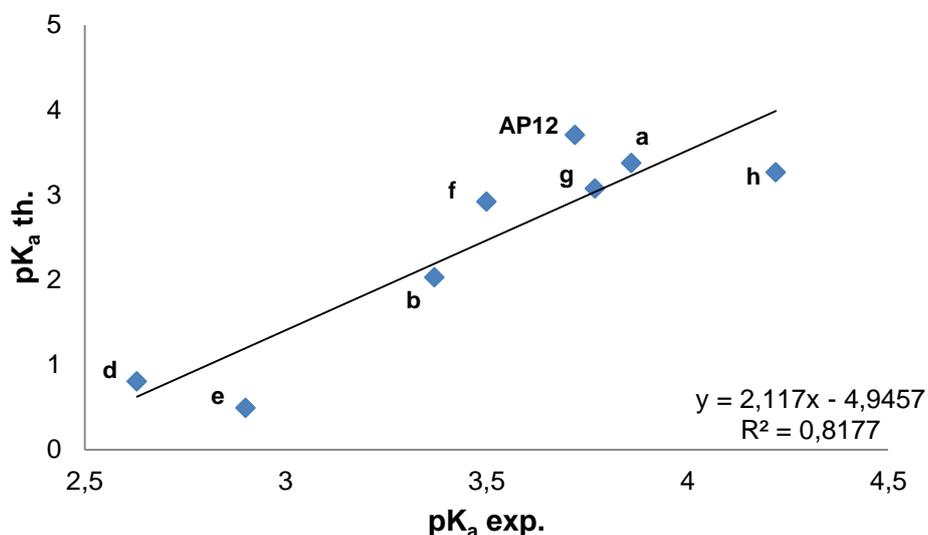
Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p).

a : Valeurs obtenues par la méthode indirecte en fixant le  $pK_a$  de **AP4b** à 1.34.

**Tableau 16**

À nouveau, les résultats obtenus sont loin d'être satisfaisants : les écarts de  $pK_a$  sont assez élevés, jusqu'à 2.41 unités de  $pK_a$ , dans la majorité des cas, même si

un décalage systématique est observé. Une courbe de corrélation est montrée dans le schéma 133.



Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p).

**Schéma 133** – Courbe de corrélation pour optimisation avec effet de solvant

Bien que la tendance ne soit pas tout à fait correcte, nous obtenons une corrélation meilleure que dans le cas de l'optimisation de géométrie en phase gaz ( $R^2 = 0.8177$  contre  $0.5922$ ). Il semble donc que cette seconde approche soit plus adaptée pour le calcul de  $pK_a$ . Cependant les valeurs calculées sont encore approximatives et des valeurs plus précises seraient bienvenues.

Parallèlement à nos travaux, un article publié en 2013 par l'équipe de Cheng décrit le calcul de  $pK_a$  de différents acides phosphoriques.<sup>170</sup> La méthode sélectionnée dans cet article, après recherche de la méthode la plus précise, est SMD(DMSO)-M06-2X/6-311++G(2df,2p) // B3LYP/6-31+G(d). Elle permet aux auteurs, à l'aide de la méthode indirecte (le système de référence sélectionné est **AP1b** de  $pK_a = 3.37$ ) de calculer les  $pK_a$  de nombreux acides phosphoriques, ainsi que d'autres organocatalyseurs de type acide de Brønsted,<sup>171</sup> avec une précision d'environ 0.4 unités de  $pK_a$ . Il est intéressant de noter que le modèle de solvation qui a permis d'obtenir les meilleurs résultats est le modèle SMD développé par Truhlar et Cramer.<sup>172</sup>

Nous avons estimé la performance de ce niveau de calcul sur nos huit molécules d'intérêt, qui n'étaient pas toutes incluses dans les travaux de l'équipe de Cheng. Les résultats obtenus en suivant exactement la procédure décrite par ces auteurs sont montrés dans le tableau 17.

Systeme	pK <sub>a</sub> th. <sup>a</sup>	pK <sub>a</sub> exp.	ΔpK <sub>a</sub>
AP1d	2.68	2.63	0.05
AP1e	2.28	2.9	0.62
AP1f	3.15	3.5	0.35
AP12	3.44	3.72	0.28
AP1g	3.58	3.77	0.19
AP1a	3.55	3.86	0.31
AP1h	3.66	4.22	0.56

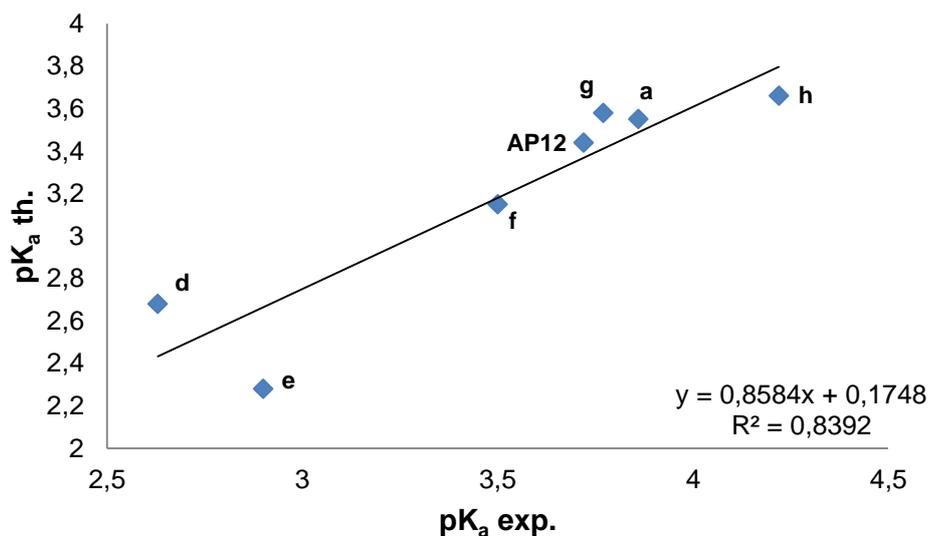
Calculs au niveau SMD(DMSO)-M06-2x/6-311++G(2df,2p) // B3LYP/6-31+G(d).

a : Valeurs relatives par rapport au pK<sub>a</sub> de **AP1b** fixé à 3.37.

**Tableau 17**

Les valeurs obtenues par cette méthode sont effectivement meilleures que celles présentées dans le tableau 16 : l'écart de pK<sub>a</sub> avec les valeurs expérimentales est au plus de 0.62 unités de pK<sub>a</sub>, contre 1.32 avec notre méthode. Une courbe de corrélation entre ces nouveaux pK<sub>a</sub> théoriques et les valeurs expérimentales est montrée dans le schéma 134.

De façon étonnante, la corrélation n'est pas parfaite, avec un coefficient de corrélation ( $R^2 = 0.8392$ ) très proche de celui que nous avons calculé au niveau de calcul IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p) ( $R^2 = 0.8177$ , schéma 133). Ainsi, la méthode utilisée par le groupe de Cheng donne des valeurs de pK<sub>a</sub> satisfaisantes, mais l'acidité relative des différents acides présente encore des écarts non négligeables.



**Schéma 134** – Courbe de corrélation pour la méthode indirecte

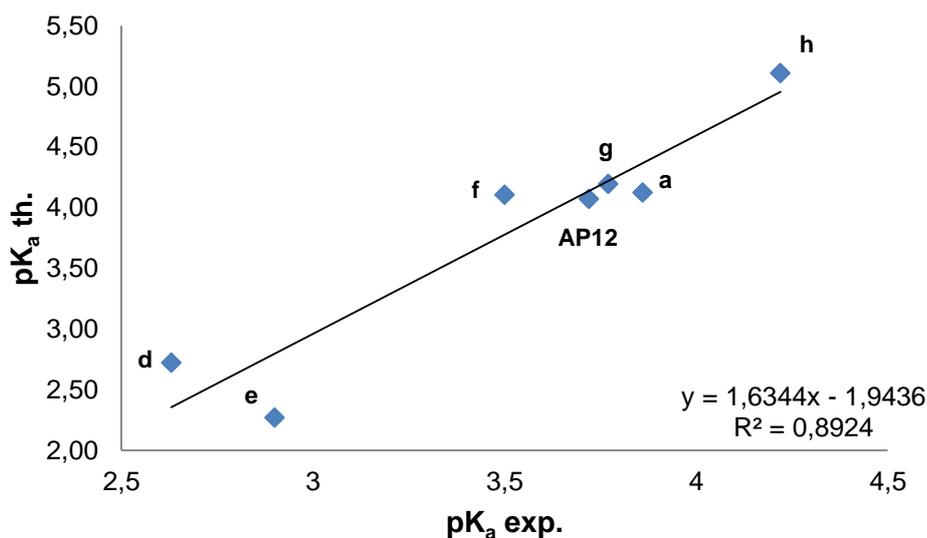
Avant de calculer l'acidité des acides phosphoriques à chiralité planaire, nous avons cherché à comprendre pourquoi les calculs décrits ci-dessus conduisent à des corrélations si modestes. En particulier, nous nous sommes intéressés au fait qu'il est connu que les énergies libres de Gibbs sont souvent mal évaluées, ce qui pourrait être une source d'erreurs importante pour ces calculs de pK<sub>a</sub>.<sup>168f,173</sup>

Ainsi, nous avons fait abstraction du terme correctif de Gibbs obtenu lors du calcul de fréquences, et qui permet de passer des énergies électroniques aux énergies libres de Gibbs. Le pK<sub>a</sub> a ainsi été estimé avec la formule suivante :

$$pK_a = \frac{\Delta E_{rel(sol)}^0}{2.303RT} + pK_a(RefH)$$

**Équation 12**

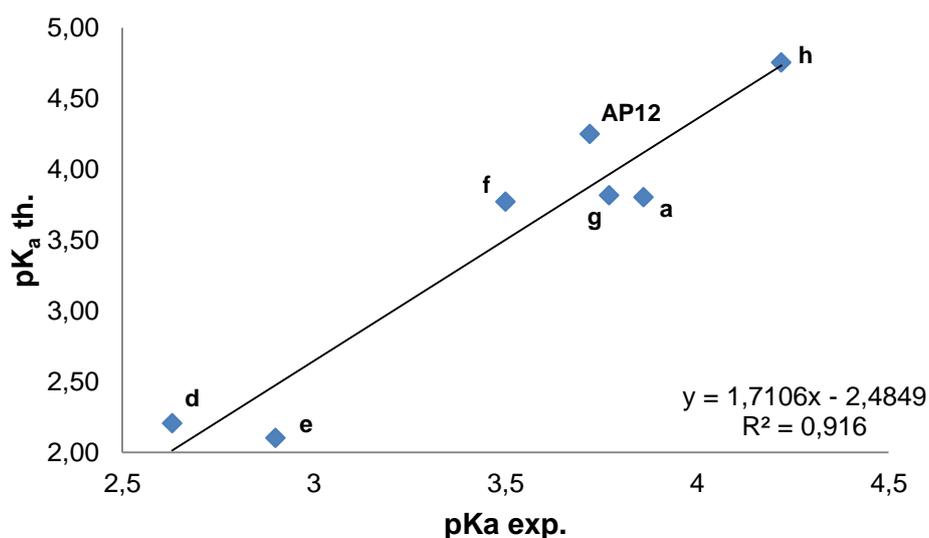
Les courbes de corrélation obtenues sont montrées dans les schémas 135 et 136.



Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

Valeurs relatives par rapport au pKa de **AP1b** fixé à 3.37.

**Schéma 135** – Courbe de corrélation pour optimisation en phase gazeuse



Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p).

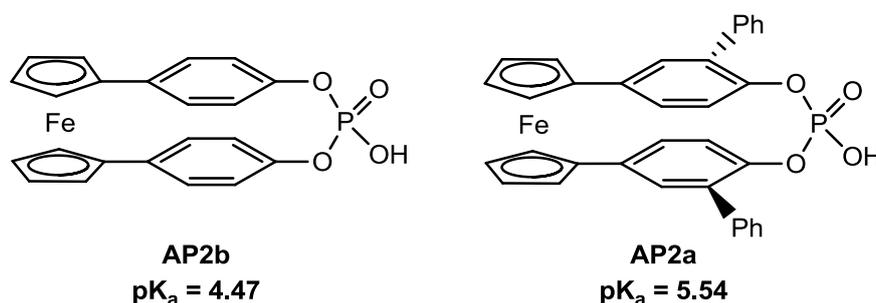
Valeurs relatives par rapport au pKa de **AP1b** fixé à 3.37.

**Schéma 136** – Courbe de corrélation pour optimisation avec effet de solvant

Ainsi en utilisant des différences d'énergie électronique à la place de différences d'énergie libre de Gibbs, nous obtenons dans tous les cas des corrélations bien meilleures avec les pKa expérimentaux. La meilleure corrélation est trouvée pour la méthode incluant l'effet de solvant lors de l'optimisation ( $R^2 = 0.9151$ ), ce qui est une amélioration significative en comparaison avec la première

méthode utilisée. Ceci démontre que le calcul d'énergie libre de Gibbs est une source d'erreur importante dans le calcul des  $pK_a$ .

Il s'agit au final de la meilleure corrélation avec les données expérimentales que nous ayons pu obtenir. Sur la base de la courbe décrite dans le schéma 134 et de l'équation de la courbe de tendance, nous avons calculé les  $pK_a$  de deux acides phosphoriques à chiralité planaire, pour lesquels l'espaceur est un ferrocène (**AP2a** et **AP2b**, schéma 137).



Calculs au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p).

**Schéma 137** –  $pK_a$  calculés pour deux acides phosphoriques à chiralité planaire

Ainsi à partir des  $\Delta E^0_{(sol)}$  calculés au niveau IEFPCM(DMSO)-M06/6-311++G(2d,2p) // IEFPCM(DMSO)-M06/6-31G(d,p), nous avons pu obtenir une valeur de  $pK_a$  de 4.47 pour **AP2b** (R = H) et de 5.54 pour **AP2a** (R = Ph). Nous avons ainsi déterminé que ce type d'acide phosphorique est moins acide que ceux dérivés du BINOL. Comme mentionné en début de cette partie, l'équipe de Rueping a décrit dans un article récent une corrélation entre l'acidité du catalyseur et l'activité catalytique.<sup>166</sup> De ce fait nous pouvons, sur la base des  $pK_a$  calculés pour **AP2b** et **AP2a**, mettre en évidence une nouvelle différence avec les acides phosphoriques dérivés du BINOL. L'activité catalytique des acides phosphoriques à chiralité planaire pourrait donc être influencée par leur plus faible acidité.

## 4.E/ Conclusion

À travers cette étude des propriétés des acides phosphoriques chiraux, nous avons fait la comparaison entre les propriétés d'acides phosphoriques dérivés du BINOL, de chiralité axiale, et celles d'acides phosphoriques à chiralité planaire.

Des différences significatives ont été mises en évidence, que ce soit au niveau de la structure du site catalytique de l'acide phosphorique ou au niveau de son acidité. Notamment, des changements importants de géométrie sont observables pour le cas des acides phosphoriques à chiralité planaire : l'encombrement au sein du site réactif n'est pas le même, ce qui pourrait avoir une influence sur la sélectivité lors de la catalyse. D'autre part, ces nouveaux catalyseurs sont moins acides, et sont alors susceptibles de montrer une activité catalytique et une réactivité différentes.

Notre étude des propriétés a également permis d'accompagner le développement synthétique de ces acides phosphoriques à chiralité planaire. Nous avons pu donner des pistes pour la synthèse de nouveaux squelettes, tout en vérifiant que l'information chirale au sein de ces catalyseurs sera conservée une fois que ceux-ci seront synthétisés.

Ces résultats sont encourageants pour la modélisation, et laissent ainsi entrevoir la possibilité de concevoir de nouveaux catalyseurs *in silico* aux propriétés physico-chimiques variées.

## Références – Chapitre 4

141. Terada, M., *Synthesis* **2010**, 1929-1982.
142. Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.
143. Uraguchi, D.; Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.
144. Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756-6764.
145. Akiyama, T.; Morita, H.; Bachu, P.; Mori, K.; Yamanaka, M.; Hirata, T., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4950-4956.
146. Li, N.; Chen, X.-H.; Song, J.; Luo, S.-W.; Fan, W.; Gong, L.-Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15301-15310.
147. Das, J.; Le Cavalier, F.; Rouden, J.; Blanchet, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6628-6631.
148. Rueping, M.; leawsuwan, W.; Antonchick, A. P.; Nachtsheim, B. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097-2100.
149. Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087.
150. Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805.
151. Kang, Q.; Zheng, X.-J.; You, S.-L., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539-3542.
152. Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retaillieu, P.; Zhu, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599.
153. Shen, Y.; Chen, C.-F., *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 1463-1535.
154. Enders, D.; Ludwig, M.; Raabe, G., *Chirality* **2012**, *24*, 215-222.
155. Gibson, S. E.; Knight, J. D., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1256-1269.
156. Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062-4066.
157. Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retaillieu, P.; Marinetti, A., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030-14031.
158. a) Bachrach, S. M., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 2396-2401; b) Grimme, S., *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3423-3429.
159. Stemper, J.; Isaac, K.; Pastor, J.; Frison, G.; Retaillieu, P.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3613-3624.
160. Thèse de Stemper, J., *Développement d'une nouvelle famille d'acides phosphoriques à chiralité planaire pour l'organocatalyse*, Université Paris-Sud 11, **2013**.
161. Lipson, G.; Stokes, A. R., *Nature* **1942**, 328-328.
162. Stemper, J.; Isaac, K.; Duret, V.; Retaillieu, P.; Voituriez, A.; Betzer, J.-F.; Marinetti, A., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6084-6086.
163. Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M., *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781-3783.
164. Johansson, M. P.; Olsen, J., *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1460-1471.
165. Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294-19297.
166. Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569-11572.
167. Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524-8528.
168. a) Lipping, L.; Kütt, A.; Kaupmees, K.; Koppel, I.; Burk, P.; Leito, I.; Koppel, I. A., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 10335-10344; b) Crueiras, J.; Ríos, A.; Maskill, H., *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 12357-12363; c) Ho, J.; Coote, M. L., *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 295-306; d) Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717-8724; e) Chipman, D. M., *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 7413-7422; f) Liptak, M. D.; Shields, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7314-7319.
169. Tawa, G. J.; Topol, I. A.; Burt, S. K.; Caldwell, R. A.; Rashin, A. A., *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 4852-4863.
170. Yang, C.; Xue, X.-S.; Jin, J.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076-7085.
171. Yang, C.; Xue, X.-S.; Li, X.; Cheng, J.-P., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4340-4351.
172. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
173. Dans ce cas, à l'inverse des systèmes étudiés dans le chapitre 3, le nombre de partenaires, dans le cas de l'utilisation de la méthode indirecte, ne varie pas au cours de la réaction (il n'y a pas de perte de degrés de liberté rotationnelle et translationnelle), et ainsi nous n'avons pas procédé à l'utilisation d'une correction empirique de l'énergie libre de Gibbs.

## **CHAPITRE 5**

# **ÉTUDE DE LA RÉACTION DE RÉDUCTION DE QUINOLINE CATALYSÉE PAR DES ACIDES PHOSPHORIQUES CHIRAUX**

## 5.A/ Introduction

Ce dernier chapitre de thèse aborde la partie la plus ambitieuse de notre projet : la modélisation de l'énantiosélectivité. La mise au point expérimentale d'organocatalyseurs performants en catalyse énantiosélective est un défi majeur en synthèse qui repose actuellement essentiellement sur des approches empiriques. Les connaissances chimiques ne permettent généralement pas d'évaluer à priori la performance d'un catalyseur et la voie couramment utilisée pour améliorer l'énantiosélectivité repose sur un processus essai-erreur : pour un même squelette chimique, des catalyseurs diversement substitués sont synthétisés puis testés en catalyse, sachant que seuls les résultats expérimentaux permettront de valider la pertinence de la substitution utilisée. Ce processus ne semble donc pas optimal, à la fois d'un point de vue purement intellectuel, mais également pour les aspects humain (les temps de synthèse sont longs), économique et écologique (multiplier les essais coûte cher et augmente la production des déchets). Apporter une rationalisation à ce type de recherche pourrait conduire à une meilleure efficacité, et c'est l'ambition de nos travaux : parvenir à reproduire l'énantiosélectivité expérimentale ouvrirait la voie à la prédiction de l'énantiosélectivité pour des catalyseurs pas encore synthétisés.

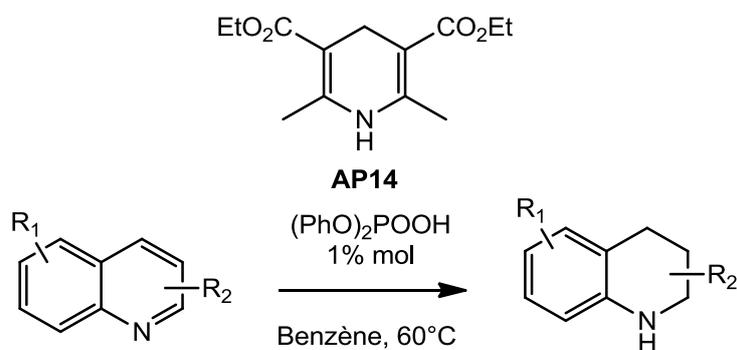
Nous avons indiqué dans le chapitre 1 que les études théoriques pour reproduire ou expliquer les excès énantiomériques observés expérimentalement en catalyse organique existent, mais sont peu nombreux dans la littérature. Cela se comprend aisément du fait de la précision nécessaire pour calculer de façon quantitative l'énantiosélectivité. En effet, un excès énantiomérique de 98%, qui indique la formation de 1% du mauvais énantiomère, ne repose que sur une différence d'énergie libre de 11.4 kJ/mol (à 25°C) entre les deux voies de réaction conduisant aux deux énantiomères. Jusqu'à récemment, une telle précision était pratiquement inaccessible par les calculs de chimie quantique du fait (i) de la taille des systèmes à modéliser, tous les substituants devant être présents puisque ce sont eux qui induisent l'énantiosélectivité, et (ii) de la fiabilité des méthodes utilisables, sachant que les fonctionnelles DFT couramment utilisées, comme B3LYP, ne permettent pas de décrire convenablement les interactions faibles telles que les interactions de type  $\pi$ - $\pi$  ou CH- $\pi$  observées entre des substituants aromatiques.

L'évolution actuelle de la chimie théorique, avec notamment une augmentation de la puissance de calcul disponible et le développement de méthodes DFT incluant les effets de dispersion, laisse envisager la possibilité de résoudre ces problèmes de précision, une condition *sine qua non* pour atteindre notre objectif.

D'un point de vue chimique, nous nous sommes intéressés à la réaction de réduction de quinoline catalysée par des acides phosphoriques chiraux. Le choix de cette réaction reposait non seulement sur son intérêt synthétique, mais aussi sur l'abondance de données de la littérature, comme nous le détaillons dans la première partie de ce chapitre. Ces données laissaient supposer que l'identification d'une méthode de modélisation adaptée permettrait relativement aisément de reproduire les excès énantiomériques publiés pour les acides phosphoriques dérivés du BINOL. En conséquence, notre objectif initial prévoyait également d'étudier cette réaction pour les acides phosphoriques à chiralité planaire décrits dans le chapitre précédent, ceci afin d'orienter les synthèses de nos collaborateurs expérimentaux. Nos hypothèses initiales se sont cependant révélées trop optimistes. Comme nous le détaillons dans la seconde partie de ce chapitre, nous n'avons pu entièrement nous appuyer sur les données de la littérature pour calculer l'énantiosélectivité et, en conséquence, il nous a fallu reconsidérer pour une large part le processus catalytique étudié, ainsi que notre champ d'investigation dans le temps de cette thèse. Les travaux décrits dans ce chapitre se limitent donc à l'étude des acides phosphoriques dérivés du BINOL.

## 5.B/ Système étudié

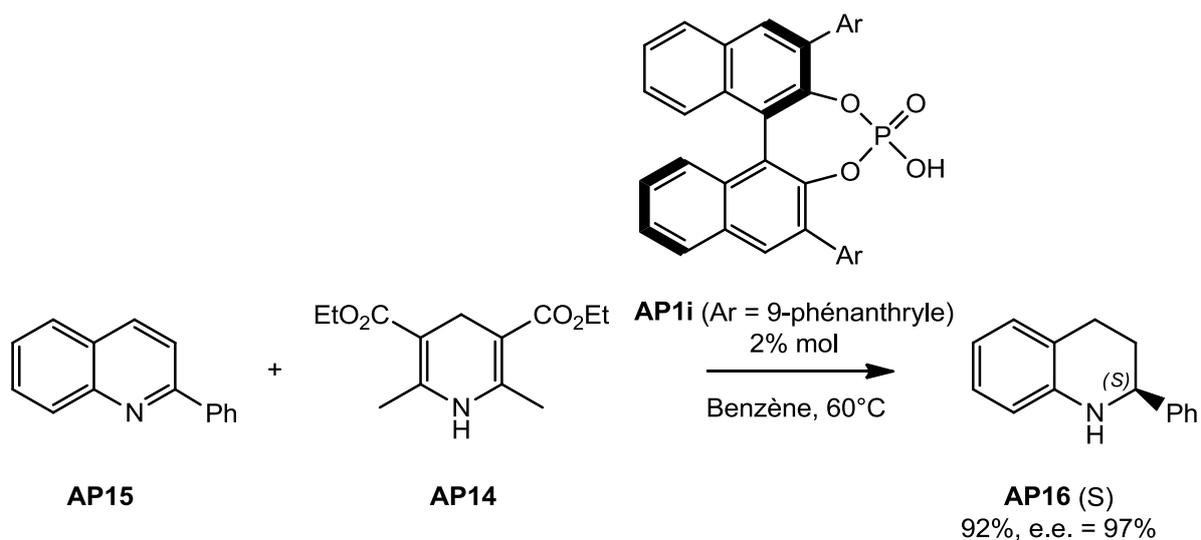
En 2006, le groupe de Rueping décrit la première réaction de réduction de quinolines diversement substituées, dans une version non chirale (schéma 138).<sup>174</sup>



**Schéma 138** – Réduction de quinolines

Ici le catalyseur utilisé est l'acide diphenylphosphorique, et la réaction est réalisée avec 2,4 équivalents d'ester de Hantzsch (EH) **AP14**, qui est un donneur d'hydrure. La quantité de ce réactif est importante puisqu'il faut réduire deux doubles liaisons afin d'arriver à la quinoline réduite. La même année, l'équipe de Rueping décrit cette réaction en version énantiosélective, en utilisant cette fois un acide phosphorique chiral. La réaction est faite sur des quinolines substituées en position 2 (schéma 139).<sup>175</sup>

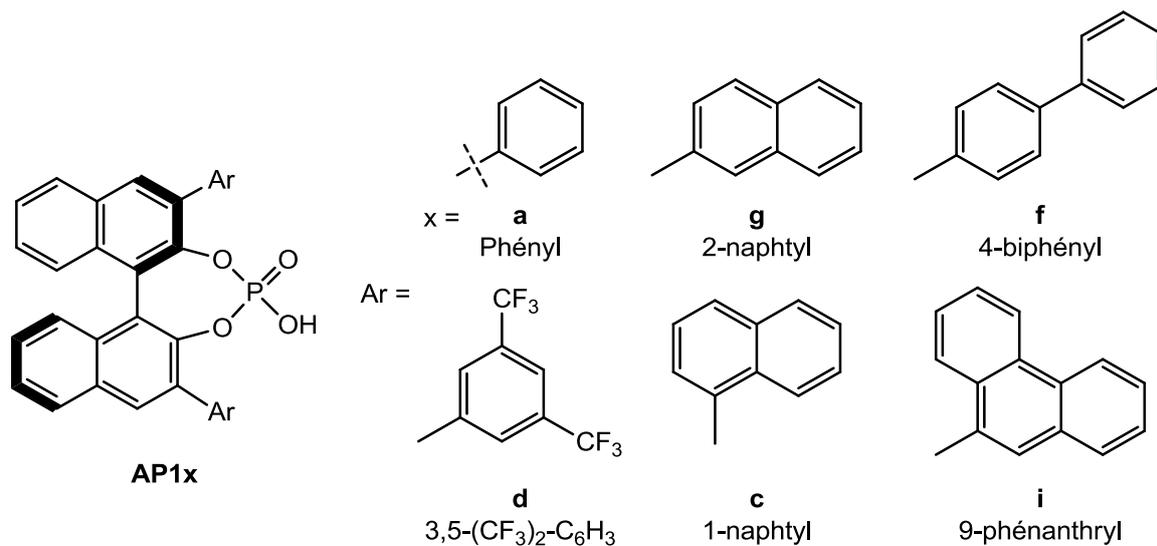
Dans des conditions très similaires à la version non chirale, la quinoline réduite **AP16** est obtenue avec d'excellents rendements et excès énantiomériques. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'acide phosphorique **AP1i** qui possède un groupement de grande taille, le 9-phénanthryle. Il est intéressant de noter que cette réaction avec la 2-phénylquinoline **AP15** a été faite avec cinq autres acides phosphoriques différemment substitués, donnant une gamme variée d'excès énantiomériques, montrée dans le tableau 18. Notons que dans tous les cas, l'énantiomère S est l'énantiomère obtenu majoritairement. Les 6 acides phosphoriques utilisés pour catalyser cette réaction sont représentés dans le schéma 140.



**Schéma 139** – Réduction énantiosélective de quinolines

Cat.	Ar	e.e. (%)
<b>AP1a</b>	Phényle	5
<b>AP1g</b>	2-naphtyle	26
<b>AP1f</b>	4-biphényle	35
<b>AP1d</b>	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	72
<b>AP1c</b>	1-naphtyle	84
<b>AP1i</b>	9-phénanthryle	97

**Tableau 18**

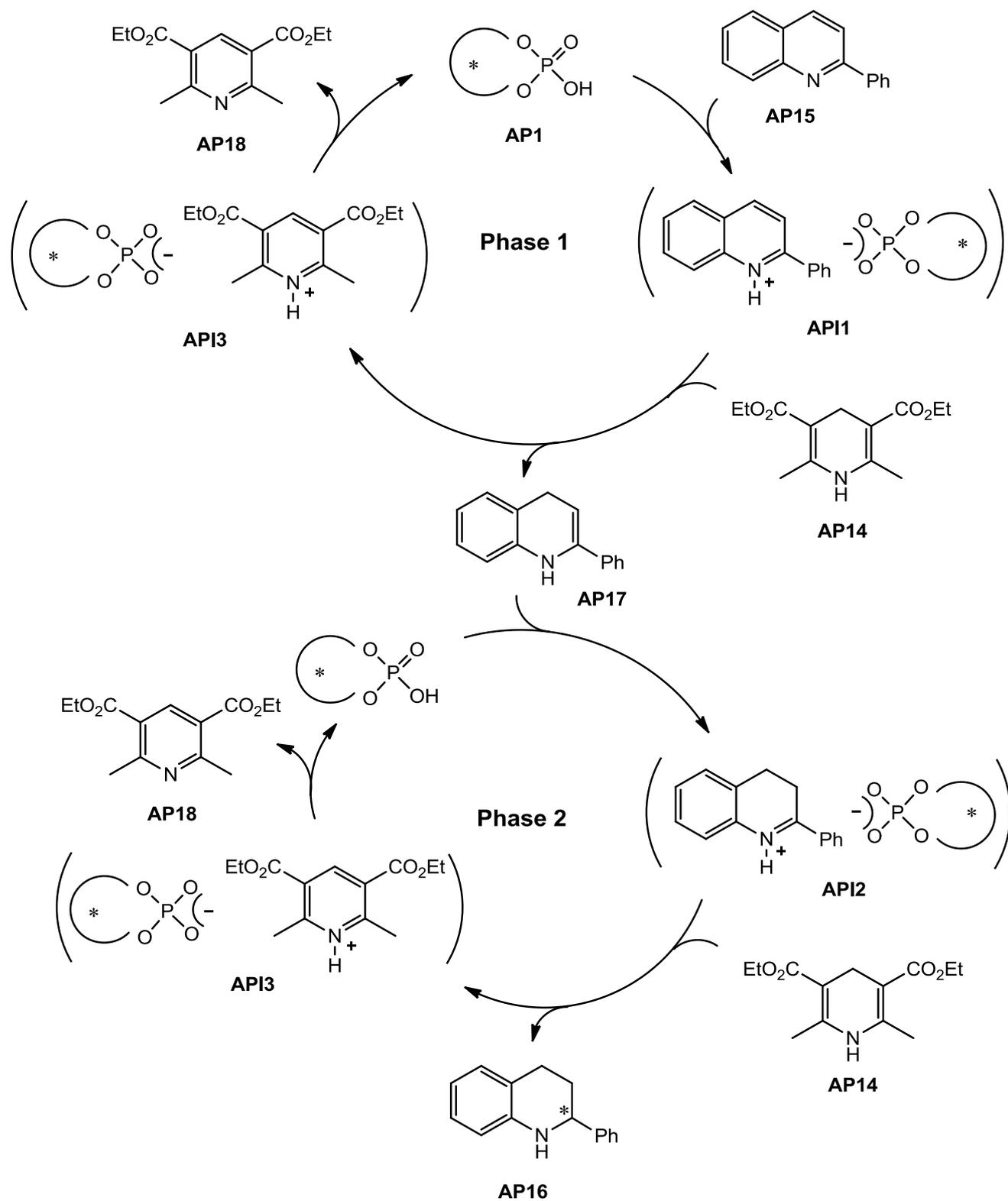


**Schéma 140** – Différents substituants portés par le catalyseur

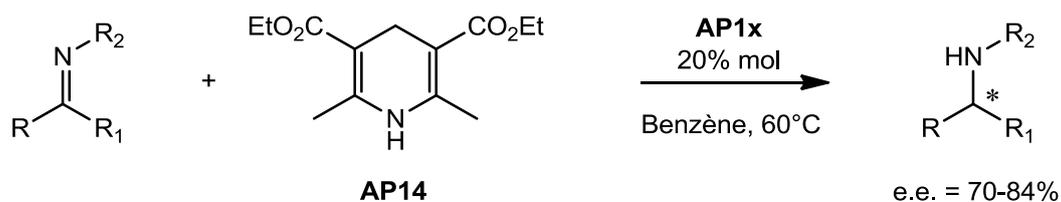
Le mécanisme réactionnel proposé fait mention de deux grandes phases, chacune faisant intervenir la réduction d'une double liaison du substrat (schéma 141). Dans la première phase, la quinoline **AP15** est protonnée par l'acide phosphorique et forme la paire d'ions chirale **API1**. L'ester de Hantzsch **AP14** entre ensuite dans le cycle catalytique pour réduire une première fois la quinoline et former par transfert d'hydrure l'énamine **AP17**. Ceci conduit également à l'intermédiaire **API3**. Un transfert de proton au sein de cette paire d'ions régénère le catalyseur et conduit à la formation du sous-produit aromatique **AP18**. L'énamine **AP17** entre dans la seconde phase du cycle en formant avec le catalyseur, après un réarrangement, la paire d'ions **API2**, qui est réduite par un deuxième équivalent d'ester de Hantzsch. Le centre stéréogène est formé à cette étape, et ceci conduit au produit final **AP16**. Notons que les deux grandes phases de ce mécanisme réactionnel sont quasiment identiques, à l'exception du site de réception de l'hydrure : dans la première phase la position 4 du cycle de la quinoline **AP15** réagit, tandis que dans la seconde phase il s'agit de la position 2 (portant le substituant phényle).

Par la suite, le groupe de Rueping étend cette méthodologie à la réduction de quinolines substituées en position 3,<sup>176</sup> en position 4<sup>177</sup> ainsi que sur des quinolines possédant un second hétéroatome en position 4.<sup>178</sup>

Avant de décrire les résultats que nous avons obtenus, nous allons d'abord nous intéresser à une étude théorique réalisée sur des systèmes très similaires au notre. En 2005, avant de développer la réduction de quinolines, Rueping a d'abord décrit la réduction d'imines en utilisant également un ester de Hantzsch (EH) comme réducteur (schéma 142).<sup>179</sup> Les résultats obtenus sont modérés à bons selon la nature de l'imine et des substituants portés par le catalyseur. Cette réaction a été étudiée de façon théorique en 2008, en parallèle par les équipes de Goodman<sup>180</sup> et Himo.<sup>181</sup>

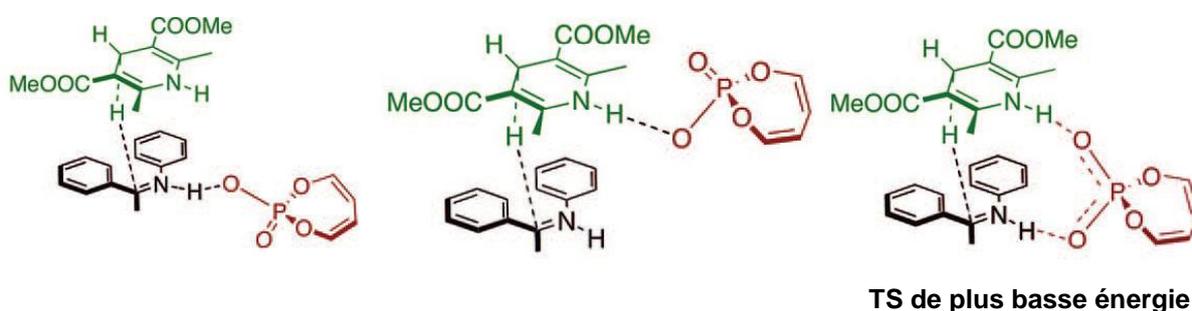


**Schéma 141** – Mécanisme réactionnel en deux phases



**Schéma 142** – Réduction d'imines par un ester de Hantzsch

Goodman s'intéresse au mécanisme de la réaction, en particulier pour déterminer le mode d'activation du catalyseur. Les calculs sont réalisés au niveau B3LYP/6-311++G(d,p)(toluene) // B3LYP/6-31+G(d), en utilisant un modèle du catalyseur où le squelette n'est pas celui du BINOL, mais un butadiène. Notons que ce type de réaction sur une imine correspond à la seconde phase du mécanisme réactionnel pour les quinolines (schéma 141). Plusieurs chemins réactionnels ont été envisagés (représentés dans le schéma 143), et il est trouvé que le chemin le plus favorable passe par un état de transition où le catalyseur active à la fois les deux partenaires de la réaction (figure de droite).

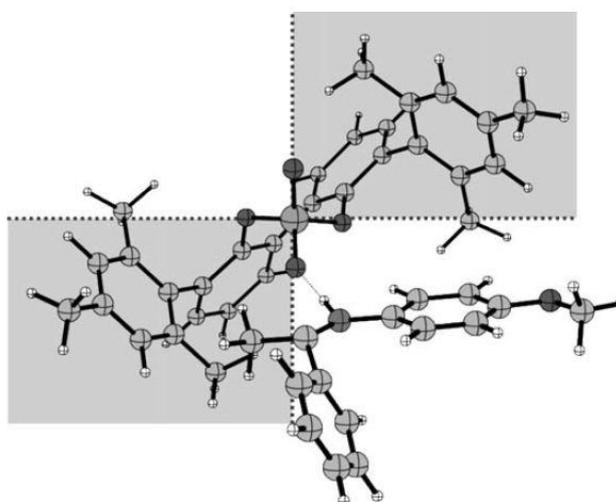


**Schéma 143** – Chemins réactionnels envisagés

Figure extraite de la référence 175.

Ce TS a été trouvé plus favorable que d'autres où le catalyseur n'interagit qu'avec un seul réactif (soit l'imine, soit l'ester de Hantzsch). Dans cet état de transition, l'imine est protonnée par l'acide phosphorique, qui forme alors une paire d'ions avec le catalyseur. La fonction P=O du catalyseur forme une liaison hydrogène avec l'ester de Hantzsch, ce qui lui permet de se rapprocher de l'imine. Les deux partenaires sont alors placés l'un au-dessus de l'autre, ce qui donne une géométrie optimale pour transférer l'hydruire sur l'imine.

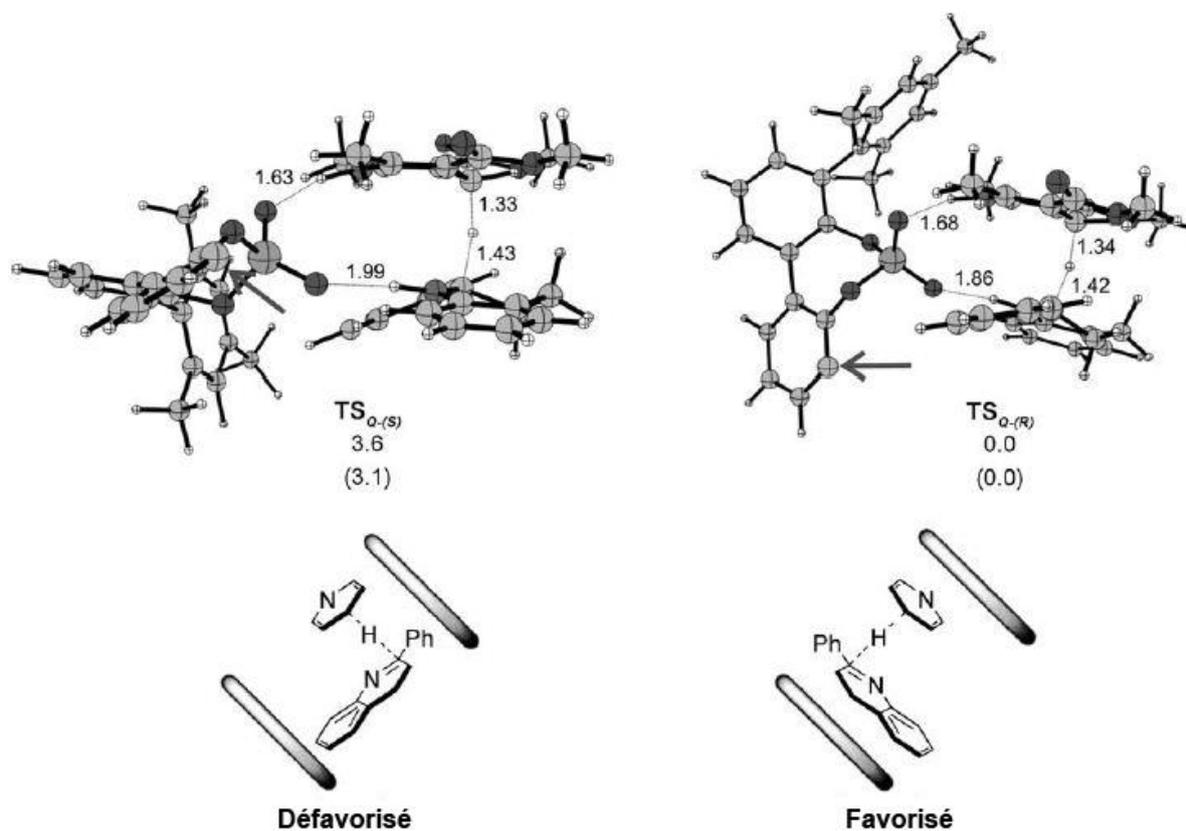
Dans le deuxième article cité, Himo réalise le même type d'étude (au niveau CPCM(toluene)-B3LYP/6-311+G(2d,2p) // B3LYP/6-31G(d,p), en utilisant le squelette du biphenol et pas du BINOL pour modéliser le catalyseur) et arrive aux mêmes conclusions.<sup>181</sup> Un modèle en « quadrants » est proposé pour expliquer l'origine de l'énantiosélectivité de la réaction (schéma 144). Dans cette figure, les quadrants grisés sont dits « remplis » car occupés par les substituants du catalyseur. Les quadrants blancs ne sont pas encombrés, et c'est dans ces emplacements que l'imine se positionne pour l'énantiomère favorisé. Ses substituants sont alors éloignés de ceux du catalyseur, ce qui est favorable d'un point de vue stérique, et permet d'illustrer la sélectivité de la réaction.



**Schéma 144** – Représentation en quadrants

Figure extraite de la référence 176.

Le groupe d'Himo s'est également intéressé à appliquer cette méthode de modélisation à la réaction de réduction de quinolines.<sup>181</sup> Un état de transition, correspondant à la phase 2 du mécanisme réactionnel décrit dans le schéma 139 (car c'est au cours de cette phase que se forme le centre stéréogène dans le produit), a été calculé pour chaque face réactive de la dihydroquinoline (quinoline réduite une première fois suite à la première phase du mécanisme), menant à deux énantiomères différents. Ceux-ci sont montrés dans le schéma 145.



Afin faciliter la lecture de l'image, un groupement mésityle a été retiré, à l'emplacement de la flèche.  
 Calculs au niveau CPCM(tolue)-B3LYP/6-311+G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p), valeurs entre parenthèses  
 calculées au niveau B3LYP/6-311+G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

**Schéma 145** – États de transition trouvés pour la réduction de dihydroquinoline  
 Figure extraite de la référence 176.

Tout comme dans le cas de l'imine, les états de transition trouvés montrent que les réactifs doivent être superposés pour que la réaction se fasse, et la dihydroquinoline est protonnée par le catalyseur. Une différence de 3.6 kcal/mol en énergie a été trouvée entre les deux TS, en faveur de celui conduisant à l'énantiomère R du produit (ce qui correspond donc à l'énantiomère S expérimental car cette étude a été réalisée en utilisant l'énantiomère opposé du catalyseur expérimental). Dans l'état de transition favorisé, les substituants du catalyseur sont placés au-dessus et au-dessous des deux réactifs, et ont ainsi été comparés à une structure de type « sandwich », comme représenté dans le modèle situé au bas du schéma 143. À l'inverse dans l'état de transition défavorisé, ces substituants sont placés sur les côtés des réactifs, de façon « perpendiculaire ». L'hydrure transféré au cours de cette réaction est positionné entre les deux réactifs de façon similaire pour

les deux états de transition (respectivement à 1.33 et 1.34 Å de l'ester de Hantzsch et à 1.43 et 1.42 Å de la dihydroquinoline).

Les auteurs suggèrent que cette différence d'énergie pourrait être due à la différence dans les structures, qui cherchent dans les deux cas à maintenir les liaisons hydrogène entre le catalyseur et les réactifs tout en déplaçant l'hydrure vers l'imine. Cependant le modèle en quadrants décrit dans ce même article ne peut pas être appliqué ici. Notons que seuls ces deux états de transition ont été calculés, il n'y a pas eu d'étude mécanistique testant d'autres chemins réactionnels, comme décrit pour l'imine dans le schéma 141. Notons également que l'étude n'a été faite que pour un seul substituant sur l'acide phosphorique (Ar = mésityle), qui n'a pas été testé expérimentalement par l'équipe de Rueping.<sup>175</sup> Une bonne tendance a ainsi été trouvée pour la sélectivité, mais pour un seul substituant du catalyseur. De plus, l'origine de l'énantiosélectivité semble encore très floue. À notre connaissance, seul cet article fait mention d'une étude théorique sur la réduction de quinolines.

L'ensemble de ces données de la littérature explique notre choix pour cette réaction particulière. D'une part, les deux travaux théoriques cités précédemment ont permis de proposer et justifier le choix d'un mécanisme réactionnel dont les états de transition sont connus. D'autre part, Les résultats obtenus par l'équipe de Rueping avec des catalyseurs différemment substitués (tableau 18) couvrent toute une gamme d'excès énantiomériques (de 5 à 97 %) ; Du point de vue théorique, ces différences devront donc se traduire par une gamme variée de différences d'énergie entre les deux voies menant aux énantiomères obtenus, ce qui permettra d'autant mieux de juger de la qualité de la modélisation. Ainsi, sur la base de ces résultats expérimentaux, nous allons tenter de rationaliser par calculs la sélectivité de cette réaction, en essayant de corrélérer les excès expérimentaux avec les excès théoriques. Ceci nous permettrait de déterminer quels sont les éléments importants dans la structure du catalyseur pour l'induction asymétrique, et également de comprendre l'origine de l'énantiosélectivité pour cette réaction.

Ce type d'étude peut être très utile non seulement dans la compréhension du fonctionnement de la réaction mais aussi dans la compréhension de la sélectivité (comparaison entre deux catalyseurs différents). À plus long terme, et cela sort du

cadre des travaux de cette thèse, si nous sommes capables de reproduire et rationaliser les résultats expérimentaux obtenus, nous pourrions alors être en mesure de prédire le comportement de catalyseurs non testés de façon expérimentale. Ceci a un intérêt fondamental pour la conception de nouveaux catalyseurs performants.

Enfin, après les travaux de l'équipe d'Himo réalisés au niveau de calcul B3LYP,<sup>181</sup> nous nous proposons d'évaluer l'effet de dispersion inclus dans les fonctionnelles DFT sur les résultats, avec l'espoir, en décrivant convenablement les interactions faibles entre catalyseur et substrats, de pouvoir aller jusqu'à comparer quantitativement l'effet des différents substituants utilisés expérimentalement.

## **5.C/ Résultats et discussion**

### **5.C.1/ Méthode de calcul**

Le niveau de calcul utilisé dans les optimisations de géométrie au cours de cette étude est M06/6-31G(d,p). Nous utilisons la fonctionnelle M06, à priori performante,<sup>182</sup> ainsi qu'une base d'orbitales double zeta avec polarisation, qui semble être non seulement un niveau de calcul raisonnable pour obtenir des géométries optimisées mais aussi un bon compromis en termes de temps de calcul / précision compte tenu de la taille des systèmes étudiés. Il est important de noter que dans la plupart des cas nous avons entièrement modélisé les systèmes étudiés, sans diminuer leur taille (à l'exception des groupements méthyles de l'ester de Hantzsch, qui remplacent les groupements éthyles du composé utilisé expérimentalement). Les calculs finaux d'énergie ont été effectués avec une base d'orbitale étendue, en prenant en compte les effets de solvant (niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p)).

Afin d'évaluer l'énantiosélectivité dans nos systèmes, nous ne calculerons pas les excès énantiomériques (e.e.) « standard » car ceux-ci représentent une valeur absolue, et ne permettent ainsi pas de mettre en évidence si le bon énantiomère est obtenu de façon sélective, mais nous calculerons un excès énantiomérique en valeur

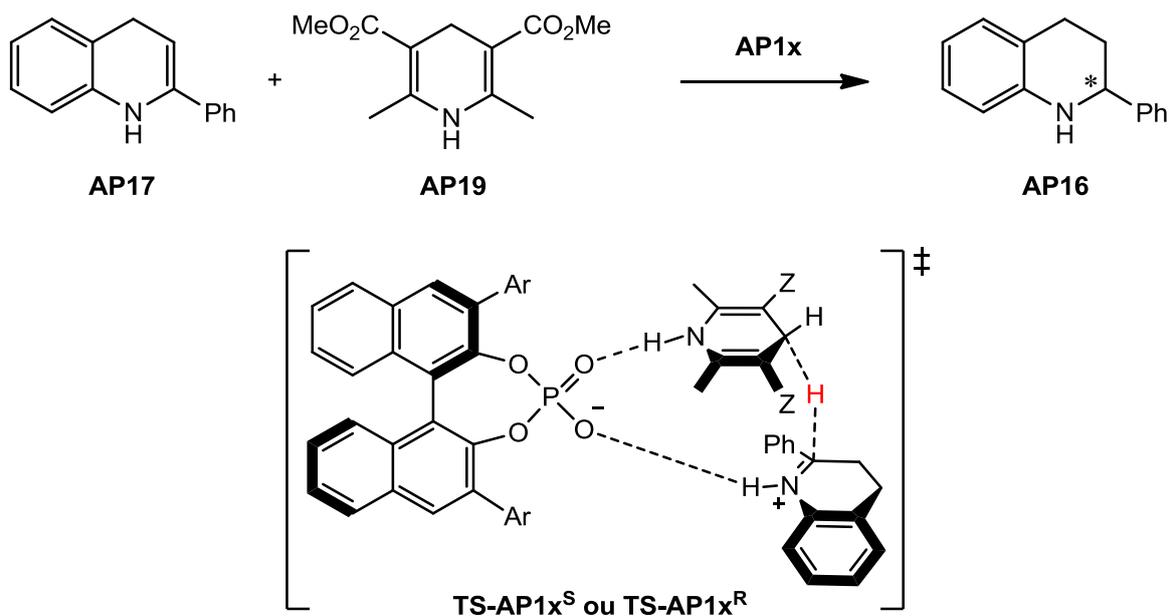
algébrique, que nous appelons  $\bar{e}.\bar{e}$ . Ce type d'excès énantiomérique est calculé via l'équation 13. L'entité  $\Delta G_{S-R}$  représente la différence d'énergie relative calculée entre le TS conduisant à l'énantiomère S et celui conduisant à l'énantiomère R. De cette façon, un  $\bar{e}.\bar{e}$  positif signifie que le bon énantiomère (S) est en plus grande proportion. À l'inverse un  $\bar{e}.\bar{e}$  négatif indique que le mauvais énantiomère (R) est majoritaire.

$$\bar{e}.\bar{e} = \frac{1 - \left(\exp \frac{\Delta G_{S-R}}{RT}\right)}{1 + \left(\exp \frac{\Delta G_{S-R}}{RT}\right)}$$

**Équation 13**

### 5.C.2/ Modélisation des états de transition de la réaction

Au démarrage de cette étude, nous nous sommes focalisés sur le calcul des états de transition de la seconde phase (schéma 141) de cette réaction, dans le but de parvenir à reproduire les excès énantiomériques expérimentaux obtenus par l'équipe de Rueping.<sup>175</sup> Nous avons utilisé les deux structures proposés par l'équipe d'Himo<sup>181</sup> comme point de départ de notre étude, pour lesquelles nous avons modifié les substituants du catalyseur afin que ceux-ci correspondent à ceux utilisés expérimentalement. La réaction est décrite dans le schéma 146. La réaction passe par un état de transition que nous nommerons **TS-AP1x**, où x correspond à la lettre du substituant du catalyseur modélisé (schéma 140). Nous avons utilisé la nomenclature **TS-AP1x<sup>S</sup>** pour représenter l'état de transition conduisant à l'énantiomère S du produit (où la face *Re* de la dihydroquinoline réagit), et **TS-AP1x<sup>R</sup>** pour représenter l'état de transition conduisant à l'énantiomère R (où la face *Si* de la dihydroquinoline réagit).

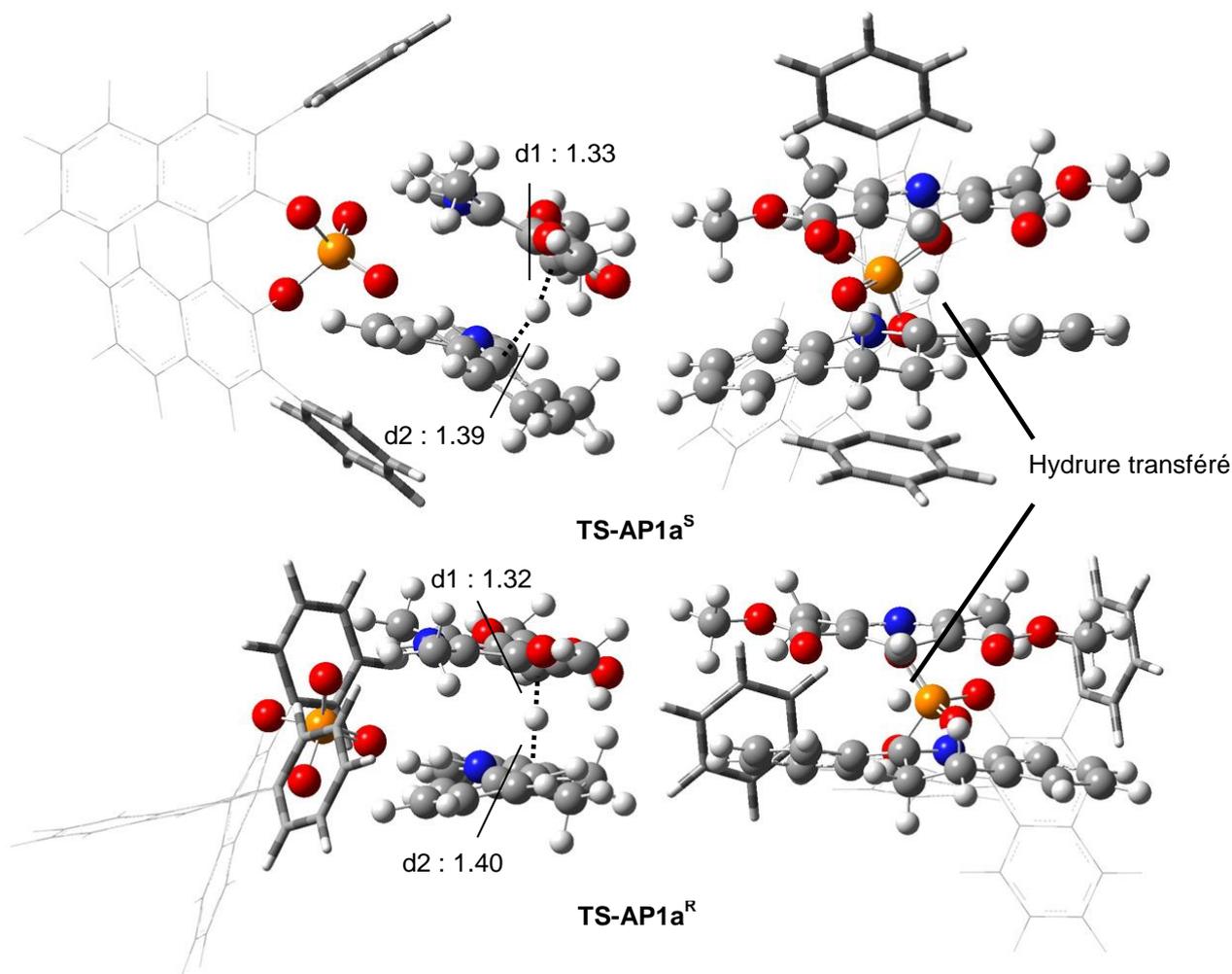


**Schéma 146** – Réaction étudiée par calculs

Ainsi, en nous appuyant sur les deux géométries initiales décrites par l'équipe d'Himo, nous avons été en mesure de calculer les deux états de transition pour les 6 substituants utilisés expérimentalement. Comme attendu, dans tous les cas, les géométries obtenues des états de transition sont semblables à celles trouvées par l'équipe d'Himo. Nous représentons dans le schéma 147 les géométries obtenues pour les systèmes **TS-AP1a<sup>S</sup>** et **TS-AP1a<sup>R</sup>** avec deux figures pour chaque TS, pour lesquels les substituants portés par le catalyseur sont des groupements phényles, le substituant le plus petit de la série.

L'hydrure transféré est équidistant des deux partenaires de la réaction, quelle que soit la face réactive de l'imine. La distance d1 (1.33 pour **TS-AP1a<sup>S</sup>** et 1.32 pour **TS-AP1a<sup>R</sup>**) représentent la distance entre l'atome de carbone donneur d'hydrure de l'EH, et l'hydrure, tandis que la distance d2 (1.39 pour **TS-AP1a<sup>S</sup>** et 1.40 pour **TS-AP1a<sup>R</sup>**) représente la distance entre l'hydrure et l'atome de carbone récepteur de la dihydroquinoline. Les structures obtenues étant très proches de celles décrites dans la littérature, nous retrouvons également un arrangement de type « sandwich » pour **TS-AP1a<sup>S</sup>**, où les substituants sont positionnés au-dessus et en dessous des réactifs, et un arrangement « perpendiculaire » pour **TS-AP1a<sup>R</sup>**, où les substituants sont placés sur le côté des réactifs, comme décrit dans le schéma 145. Dans les

deux types de TS, les réactifs sont placés l'un au-dessus de l'autre, de façon parallèle.

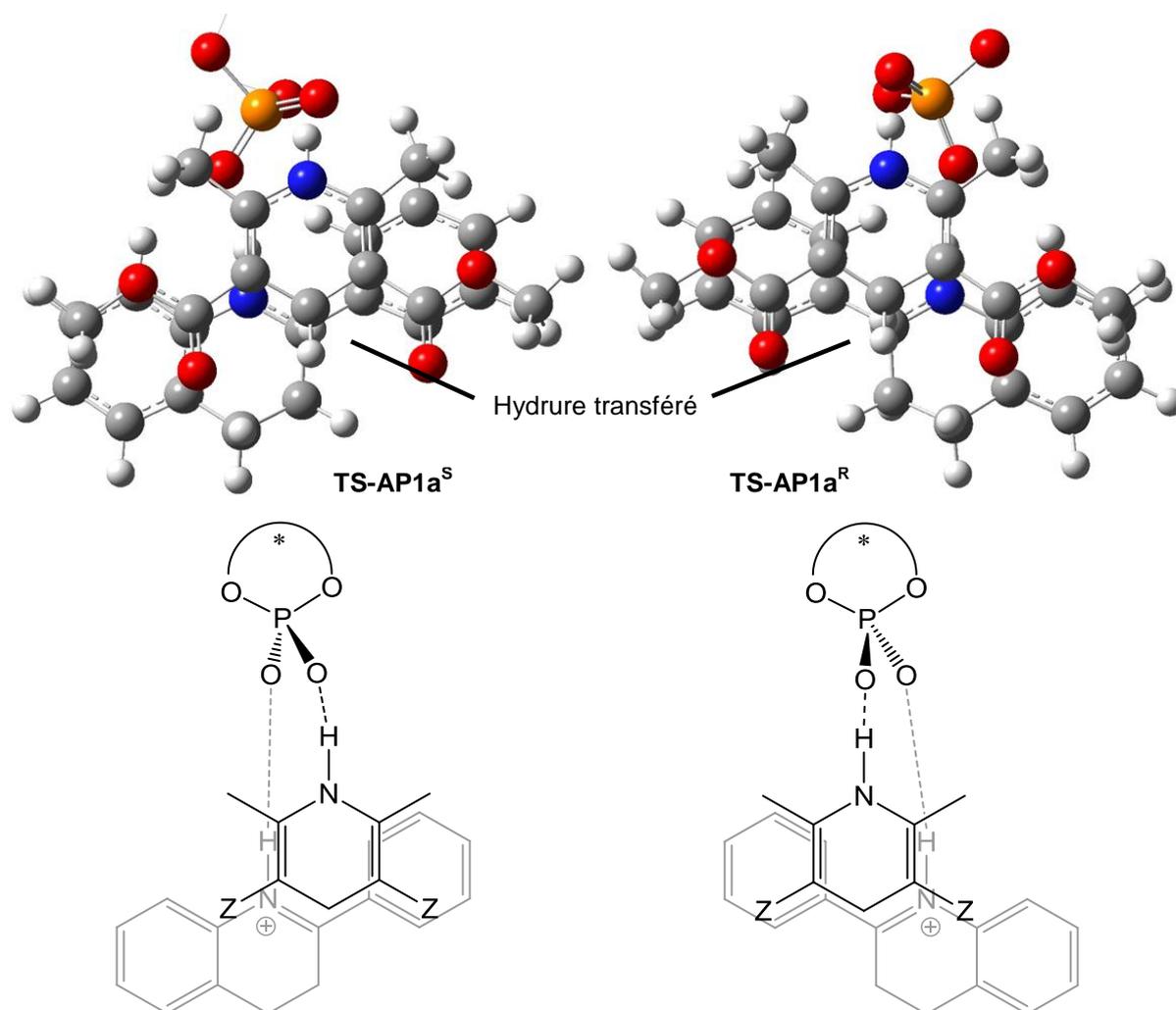


Afin de faciliter la lecture de la figure, les substituants du catalyseur sont représentés en bâtonnets et le squelette binaphtyle est représenté en traits fins. Longueurs de liaison en Å. M06/6-31G(d,p)

### Schéma 147 – États de transition calculés pour le groupement phényle

Cependant bien que les deux réactifs soient parallèles, ils ne sont pas pour autant superposés. Dans tous les cas, l'EH est décalé vers l'avant par rapport à la dihydroquinoline, comme cela est manifeste dans le schéma 148 pour **TS-AP1a<sup>S</sup>** et **TS-AP1a<sup>R</sup>**. Le système est visualisé par le haut, au-dessus de l'EH. Ce décalage est expliqué par le fait que l'atome de carbone de l'EH qui donne l'hydrure est en position 4, à l'arrière, du cycle de l'EH. À l'inverse, l'atome de carbone qui réceptionne l'hydrure dans la dihydroquinoline est en position 2 du cycle, donc à l'avant. Les deux réactifs doivent donc prendre cette conformation pour permettre le transfert d'hydrure et donc la réaction.

La géométrie de cet état de transition semble ainsi très particulière, de par ce décalage mais aussi par le réseau de liaisons hydrogène qui maintient la structure, et ce positionnement des réactifs semble important pour permettre à la réaction de se faire.

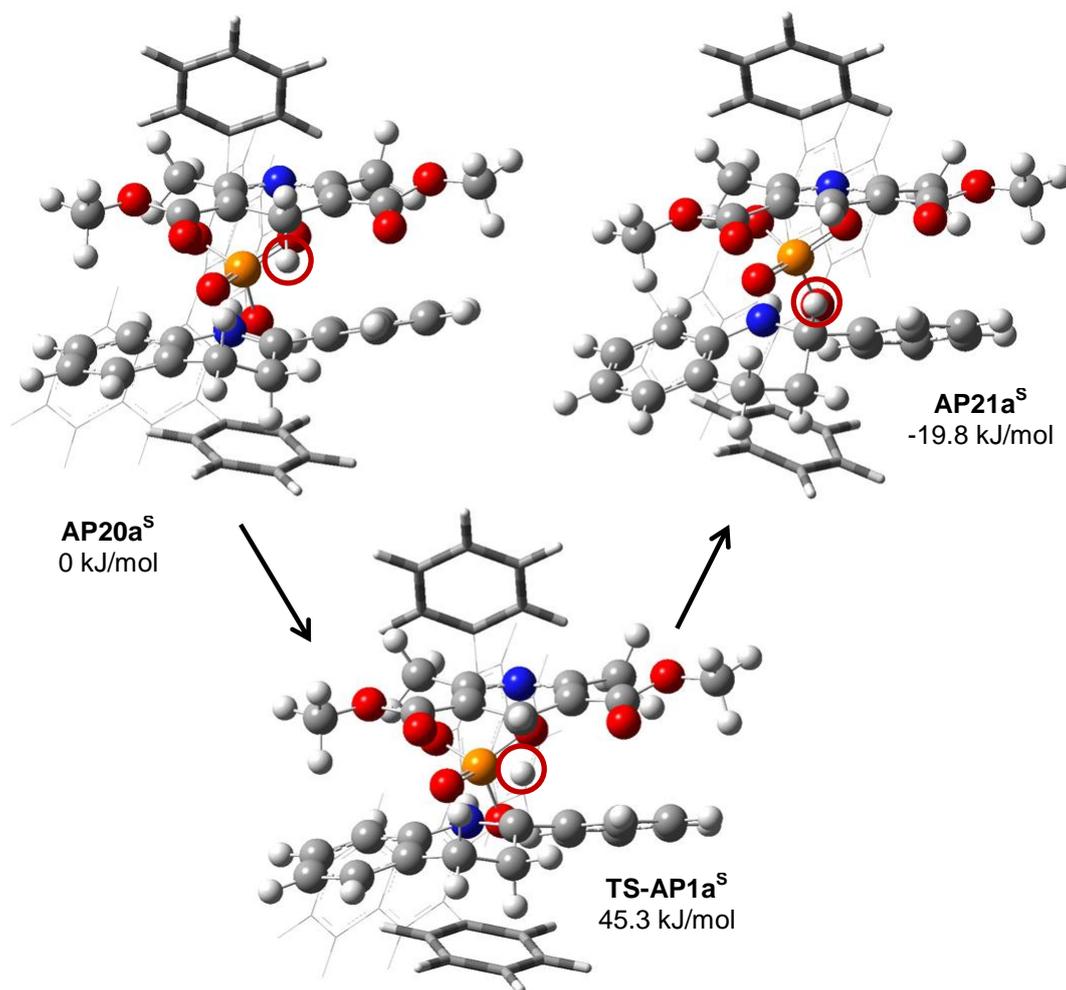


L'hydrure transféré n'est pas représenté dans les figures du bas de ce schéma. L'ensemble des atomes du catalyseur, à l'exception de la fonction acide phosphorique, ont été supprimés pour faciliter la lecture.

#### Schéma 148 – Réactifs décalés pour permettre le transfert d'hydrure

Au départ de ces états de transition, nous avons calculé par la méthode IRC les minima connectés aux TS, ce qui nous a permis de vérifier que l'état de transition calculé est bien celui que nous attendions. Les géométries de ces minima au départ de l'état de transition **TS-AP1a<sup>S</sup>**, sont représentées dans le schéma 149. Dans ce schéma l'hydrure transféré est entouré d'un cercle rouge, afin de mieux l'identifier dans ces structures. Les minima précédant l'état de transition sont nommés **AP20x<sup>S</sup>**

ou **AP20x<sup>R</sup>**, et les minima suivant l'état de transition sont nommés **AP21x<sup>S</sup>** ou **AP21x<sup>R</sup>**.



Énergies libres de Gibbs relatives calculées par rapport à l'énergie libre de **AP20a<sup>S</sup>**, au niveau M06/6-31G(d,p).

#### Schéma 149 – Structures précédant et suivant l'état de transition

L'étude de ces structures nous montre que la géométrie ne varie que faiblement au cours de la réaction de transfert d'hydrure. Notons que dans ces 2 minima, les réactifs sont toujours positionnés de façon parallèle et décalée, comme décrit précédemment pour les états de transition. Au niveau énergétique, pour le cas montré schéma 149, en prenant comme référence la structure **AP20a<sup>S</sup>** la barrière d'activation calculée est de 45.3 kJ/mol, ce qui semble être une barrière facile à franchir, et la réaction est exergonique, puisque l'énergie du produit est de -19.8 kJ/mol.

### 5.C.3/ Application à tous les substituants

Après avoir décrit les résultats obtenus pour le groupement phényle, nous allons maintenant nous intéresser à tous les substituants utilisés expérimentalement (schéma 140). Ces substituants sont tous des groupements aromatiques de taille différente, ce qui permet de faire grandement varier les effets stériques au cours de l'état de transition. Il est important de noter que dans les cas **AP1g** (R = 2-naphtyle), **AP1c** (R = 1-naphtyle) et **AP1i** (R = 9-phénanthryle), les substituants ne sont pas symétriques. Leur rotation autour de l'axe les reliant au catalyseur n'étant a priori pas bloquée (étude réalisée dans le chapitre 4), ceci aura pour conséquence de créer plusieurs conformères possibles selon leur position, qui pourront alors influencer l'issue des états de transition. Pour les acides phosphoriques **AP1c** et **AP1i** nous avons décidé de calculer deux conformères par état de transition de réduction de dihydroquinoline : un premier où la partie longue des deux substituants est dirigée vers l'extérieur du site réactif (nommés « EXT ») et un second où la partie longue des deux substituants est dirigée vers l'intérieur du site réactif (nommés « INT »). Les deux conformères trouvés pour le catalyseur portant deux substituants 1-naphtyles sont montrés dans le schéma 150.

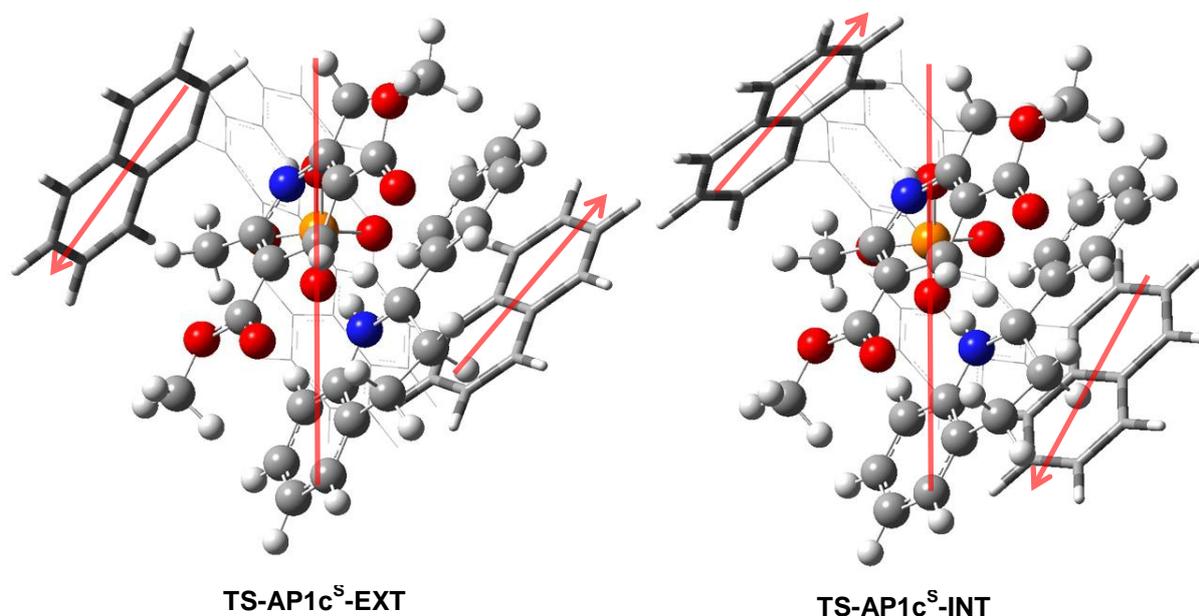


Schéma 150 – Exemples de deux conformères d'un même TS

Notons qu'il serait également possible de trouver des conformères « mixtes » où seul un substituant est dirigé vers l'intérieur et l'autre vers l'extérieur, mais nous ne les avons pas calculés afin de ne pas multiplier le nombre de calculs. Dans le cas de AP1g, un seul conformère a été calculé, avec les substituants en position EXT, non seulement pour réduire les efforts computationnels, mais aussi parce que la différence géométrique INT/EXT est attendue plus faible dans ce cas que dans les deux autres cas. La présence de différents conformères présente le désavantage de compliquer la comparaison avec les résultats expérimentaux, car comme décrit dans le chapitre 4 nous ne savons pas quel conformère réagit dans l'expérience.

Nous présentons dans le tableau 19 différentes données obtenues pour les deux états de transition calculés pour chaque substituant. Les valeurs d1 et d2 représentent la distance entre l'hydrure et chacun des deux réactifs, comme décrit dans le schéma 145. Nous présentons également les valeurs de barrières d'activation ( $\Delta G_{\text{barr}}^{\text{S}}$ ), en kJ/mol, obtenues pour les états de transition menant à l'énantiomère S du produit final et calculées au niveau M06/6-31G(d,p) par rapport à l'énergie libre du minimum précédent l'état de transition (**AP20x<sup>S</sup>**).

Système	d1 <sup>S</sup> (d1 <sup>R</sup> ) (Å)	d2 <sup>S</sup> (d2 <sup>R</sup> ) (Å)	$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{S}}$ (kJ/mol)
<b>TS-AP1a<sup>X</sup></b>	1.33 (1.32)	1.39 (1.40)	45.3
<b>TS-AP1g<sup>X</sup></b>	1.32 (1.32)	1.38 (1.39)	36.8
<b>TS-AP1f<sup>X</sup></b>	1.34 (1.31)	1.39 (1.41)	33.9
<b>TS-AP1d<sup>X</sup></b>	1.34 (1.33)	1.39 (1.40)	28.8
<b>TS-AP1c<sup>X</sup>-EXT</b>	1.33 (1.31)	1.39 (1.40)	27.2
<b>TS-AP1c<sup>X</sup>-INT</b>	1.33 (1.32)	1.39 (1.40)	38.2
<b>TS-AP1i<sup>X</sup>-EXT</b>	1.32 (1.32)	1.39 (1.41)	38.1
<b>TS-AP1i<sup>X</sup>-INT</b>	1.33 (1.31)	1.39 (1.41)	23.9

M06/6-31G(d,p)

**Tableau 19**

À travers l'étude des distances d1 et d2, nous observons que la nature des substituants portés par le catalyseur n'a qu'une influence très mineure sur la géométrie des états de transition : la distance d1 varie entre 1.31 et 1.34 Å, tandis

que la distance  $d_2$  varie de 1.38 à 1.41 Å. Les barrières d'activations calculées montrent qu'en revanche il y a bien une différence entre les substituants. Cependant ces barrières sont du même ordre de grandeur dans tous les cas, de même que celles calculées pour la voie conduisant à l'énantiomère R, et celles-ci semblent être des barrières aisément franchissables.

De façon similaire à l'étude de l'équipe d'Himo, nous avons ensuite comparé les énergies relatives des deux états de transitions, pour chaque substituant. Ces énergies relatives nous ont permis de calculer les excès énantiomériques « algébriques »  $\bar{e}.e.$  comme indiqué précédemment (équation 13). Ces valeurs sont comparées aux excès énantiomériques expérimentaux dans le tableau 20. Notons que nous avons également réalisés ces calculs de  $\bar{e}.e.$  pour deux catalyseurs supplémentaires, non testés expérimentalement : un acide phosphorique ne portant pas de substituant ( $R = H$ ) (**AP1b**) pour lequel l'induction asymétrique devrait être quasi-nulle et un acide phosphorique portant des groupements mésityles (substituant étudié par l'équipe d'Himo, **AP1j**). Notons que les valeurs de  $\bar{e}.e.$  ont été non seulement estimées en phase gazeuse, au niveau M06/6-31G(d,p), mais aussi en prenant en compte l'effet de solvant, au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

Qualitativement, les valeurs obtenues montrent qu'il n'y a pas une tendance uniforme entre les substituants. Pour les systèmes **a** ( $R = Ph$ ) et **g** ( $R = 2\text{-naphtyle}$ ) le  $\bar{e}.e.$  calculé est négatif, ce qui signifie que le mauvais énantiomère (R) est favorisé par comparaison des énergies relatives des états de transition, alors qu'expérimentalement c'est l'énantiomère S qui est systématiquement formé de façon préférentielle. Les autres systèmes favorisent cependant le bon énantiomère. Cette tendance n'est pas modifiée par les effets de solvant, qui donnent dans tous les cas des résultats très proches. Au niveau quantitatif, nous calculons dans la plupart des cas des  $\bar{e}.e.$  trop élevés, en comparaison avec les excès énantiomériques expérimentaux. Ceci est particulièrement vrai pour le système **a** pour lequel l'excès énantiomérique est de 5%, alors que nous calculons des valeurs de -99 et -98%. Dans le cas où le catalyseur ne porte pas de substituant (système **b**,  $R = H$ ), l'induction asymétrique devrait être quasi-nulle, et nous calculons malgré tout un  $\bar{e}.e.$  de 68%, correspondant à une différence d'énergie libre de 4.1 kJ/mol en

faveur de l'énantiomère S. Ceci illustre bien le challenge que présente la reproduction théorique de l'énantiosélectivité expérimentale, qui requiert une très bonne précision de calcul.

Système	$\Delta G_{S-R}^a$	$\bar{e}.\bar{e}.^b$	$\Delta G_{S-R} \text{ sol.}^a$	$\bar{e}.\bar{e}.\text{ sol.}^b$	e.e. exp. <sup>c</sup>
TS-AP1a	14.5	-99	11.4	-98	5
TS-AP1g	10.6	-97	7.6	-91	26
TS-AP1f	-5.7	82	-7.3	90	35
TS-AP1d	-11.6	98	-14.1	99	72
TS-AP1c-EXT	-10.1	97	-9.4	96	84
TS-AP1c-INT	-0.3	7	-0.2	4	84
TS-AP1i-EXT	-24.8	100	-23.3	100	97
TS-AP1i-INT	-22.1	100	-22.3	100	97
TS-AP1b	-4.1	68	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>
TS-AP1j	-20.0	100	- <sup>d</sup>	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>

a : Différence d'énergie libre (en kJ/mol) entre TS-AP1x<sup>S</sup> et TS-AP1x<sup>R</sup> au niveau M06/6-31G(d,p) (pour  $\Delta G_{S-R}$ ) et au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p) (pour  $\Delta G_{S-R} \text{ sol.}$ )

b : excès énantiomérique « algébrique » (en %) calculé à partir de  $\Delta G_{S-R}$  (pour  $\bar{e}.\bar{e}.$ ) et de  $\Delta G_{S-R} \text{ sol.}$  (pour  $\bar{e}.\bar{e}.\text{ sol.}$ ).

c. excès énantiomérique expérimental (en %) issu de la référence 164

d : valeurs non calculées.

e : pas de données disponibles.

**Tableau 20**

Dans le cas du système **c** (R = 1-naphtyle) où le substituant n'est pas symétrique, nous observons une grande différence entre les conformères EXT et INT : dans le cas EXT, nous avons calculé des valeurs de  $\bar{e}.\bar{e}.$  de 97 et 96%, alors que dans le cas INT nous calculons les plus petits  $\bar{e}.\bar{e}.$  de la série (7 et 4%, correspondant à des différences d'énergies libres de 0.3 et 0.2 kJ/mol). Nous remarquons ainsi que la position des substituants du catalyseur a une influence sur la catalyse. Comme expliqué précédemment, nous ne savons pas quel est le conformère qui réagit expérimentalement, c'est pourquoi il est difficile de faire la comparaison avec les résultats expérimentaux pour ces substituants non symétriques. Cependant dans le cas du système **i** (R = 9-phénanthryle) les deux conformères montrent les mêmes  $\bar{e}.\bar{e}.$ , ainsi pour ce système la comparaison avec l'expérience serait plus aisée. Notons que nous avons pu reproduire les résultats

obtenus par l'équipe d'Himo, avec notre niveau de calcul, en calculant un  $\bar{e}.\bar{e}.$  de 100% dans le cas du substituant mésityle (système j). Cet  $\bar{e}.\bar{e}.$  correspond ici à une différence d'énergie libre de 20.0 kJ/mol en faveur de l'énantiomère S, ce qui est en accord avec la valeur de 15.0 kJ/mol (= 3.6 kcal/mol) de la littérature qui donnerait également un excès énantiomérique de 100%.<sup>181</sup>

Il est clair que ces résultats ne corrélaient pas avec les résultats expérimentaux. Dans le but d'améliorer les tendances que nous avons obtenues, nous avons formulé plusieurs hypothèses : (i) le niveau de calcul que nous utilisons n'est pas idéal pour reproduire les données expérimentales (ii) il existe d'autres états de transition que ceux que nous avons calculés (iii) nous considérons la mauvaise étape du mécanisme de la réaction.

En premier lieu, nous nous sommes penchés sur le niveau de calcul utilisé. Nous avons choisi de réaliser des essais avec la fonctionnelle B3LYP, utilisée par l'équipe d'Himo. Nous avons pensé que le changement de fonctionnelle lors de l'optimisation doit avoir un certain effet sur les structures obtenues, en particulier en utilisant une fonctionnelle qui ne tient pas compte des effets de dispersion. Nous avons ainsi repris avec la fonctionnelle B3LYP l'optimisation des géométries de nos systèmes. Étonnamment, les géométries n'ont été que faiblement modifiées : les longueurs des liaisons hydrogènes ainsi que les distances entre l'hydrure et les réactifs sont quasiment identiques. La seule différence notable se trouve être dans les distances entre les substituants du catalyseur et les deux réactifs : les distances sont plus grandes avec la fonctionnelle B3LYP, ce qui peut être expliqué par le fait que cette fonctionnelle ne prend pas en compte les effets de dispersion, qui sont probablement présents dans le système étudié, les substituants étant toujours des groupements aromatiques. Ces effets de dispersion sont pris en compte avec la fonctionnelle M06, c'est pourquoi les substituants aromatiques ont tendance à créer ce type d'interaction avec les réactifs, et ainsi à se rapprocher d'eux. Les  $\bar{e}.\bar{e}.$  alors obtenus par cette méthode sont montrés dans le tableau 21.

Système	$\Delta G_{S-R}$	$\bar{e}.\bar{e}.$	e.e. exp.
TS-AP1a	4.1	-68	5
TS-AP1g	11.1	-98	26
TS-AP1f	4.2	-69	35
TS-AP1d	4.1	-68	72
TS-AP1c-EXT	-0.6	12	84
TS-AP1c-INT	3.2	-56	84
TS-AP1i-EXT	-2.3	43	97
TS-AP1i-INT	2.4	-45	97
TS-AP1j	-19.9	100	- <sup>b</sup>

Calculs au niveau B3LYP/6-31G(d,p).

**Tableau 21**

Le changement de fonctionnelle affecte effectivement les résultats obtenus, globalement les valeurs de  $\bar{e}.\bar{e}.$  ont baissé. Cependant par cette méthode de calcul la tendance n'est toujours pas la bonne, et on trouve ici une majorité de systèmes favorisant le mauvais énantiomère. Au niveau des valeurs numériques les résultats ne sont pas non plus corrects, puisque nous calculons les plus hautes valeurs de  $\bar{e}.\bar{e}.$  pour les systèmes ayant les excès énantiomériques les plus petits. Notons que le cas du mésityle (**TS-AP1j**), utilisé par Himo, est l'un des seuls à conduire à la bonne stéréosélectivité.

Ainsi l'utilisation de la fonctionnelle B3LYP pour l'optimisation des géométries ne nous permet clairement pas de mieux décrire l'énantiosélectivité de la réaction. Nous avons également réalisé un autre test de méthode : nous avons utilisé diverses fonctionnelles dans des calculs simples d'énergie à partir des géométries obtenues par la fonctionnelle M06, afin d'évaluer l'effet de ces fonctionnelles sur les énergies finales. Ces essais ont été effectués sur le système **a** (R = phényle). Les  $\bar{e}.\bar{e}.$  obtenus sont présentés dans le tableau 22.

Fonctionnelle	M06	B3LYP	M06-2X	PBE	$\omega$ B97XD
$\bar{e}.e.$ (%)	-99	-100	-100	-100	-100
$\Delta G_{S-R}$	14.5	18.8	17.8	20.6	17.0

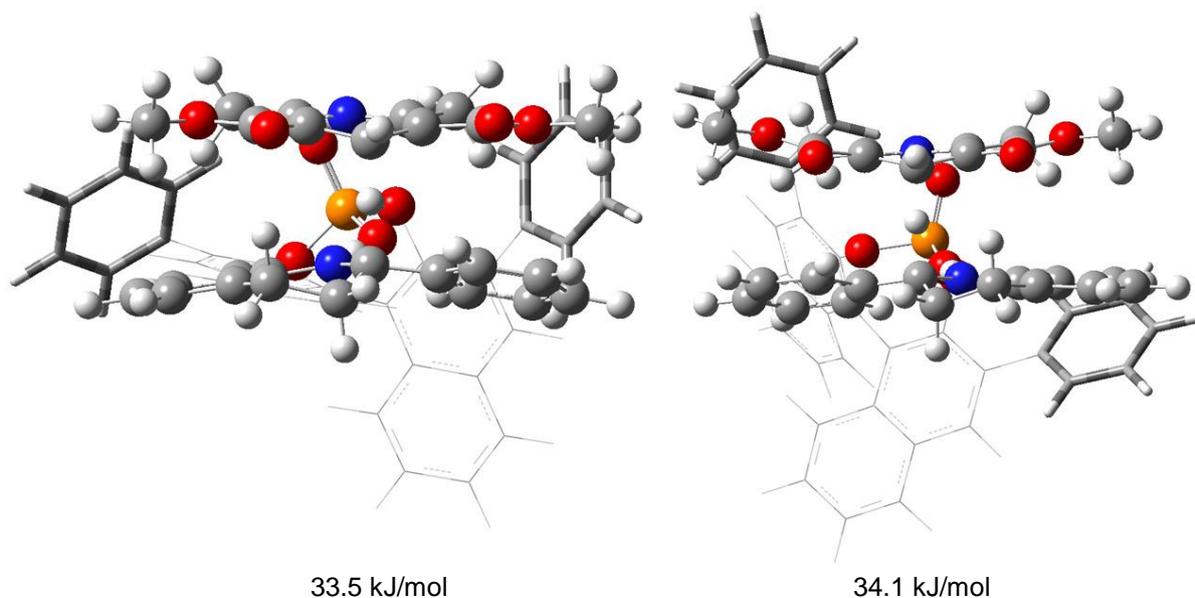
Calculs effectués avec la base 6-31G(d,p) à partir des géométries M06/6-31G(d,p).

**Tableau 22**

Là encore, cet essai ne nous pas permis d'obtenir de meilleurs résultats qu'en utilisant la méthode M06 : les tendances sont les mêmes quelle que soit la méthode, et favorise toujours, significativement, l'énantiomère R.

Dans un dernier essai, nous avons réalisé l'optimisation de la géométrie des deux états de transition du système **a** avec effet de solvant, au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-31G(d,p). L'effet de la solvation sur les géométries est presque nul : aucun changement notable de distance entre les partenaires ou de longueur d'interaction n'est présent. Cette méthode n'a pas modifié la tendance obtenue pour ce système, puisque nous avons calculé un  $\bar{e}.e.$  de -99%.

L'ensemble de ces essais de méthode nous montre donc que notre niveau de calcul ne semble pas en cause dans le fait de ne pas retrouver les tendances expérimentales. Nous nous sommes donc intéressés à la recherche d'autres états de transition de cette réaction de transfert d'hydrure qui pourraient expliquer les observations expérimentales. Il est possible que d'autres TS existent et soient plus bas en énergie que ceux que nous avons considérés jusqu'ici, ce qui expliquerait pourquoi les  $\bar{e}.e.$  calculés ne sont pas en corrélation avec les données expérimentales. Par une recherche méticuleuse de nouveaux états de transition, nous avons trouvé deux nouveaux types de structures, qui sont représentées pour le système **a** dans le schéma 151.



Énergies libres de Gibbs relatives calculées par rapport à l'énergie libre du système **TS-AP1a<sup>R</sup>**,  
au niveau M06/6-31G(d,p).

### Schéma 151 – Nouveaux états de transition calculés

La figure de gauche du schéma 149 ressemble à l'état de transition « perpendiculaire » trouvé précédemment pour la **TS-AP1a<sup>R</sup>**, mais cette fois pour un état de transition conduisant à l'énantiomère S. Dans ce TS, l'arrangement des réactifs est particulier : ceux-ci doivent être positionnés l'un au-dessus de l'autre pour permettre le transfert d'hydrure tout en conservant leurs liaisons hydrogène avec le catalyseur (qui lui est dans une position très différente de **TS-AP1a<sup>S</sup>**) et ainsi les deux réactifs pivotent et ne sont plus positionnés de la même façon que celle décrite dans le schéma 146. Dans la figure de droite, l'état de transition (conduisant à l'énantiomère R) correspond à une forme intermédiaire entre **TS-AP1a<sup>S</sup>** et **TS-AP1a<sup>R</sup>**, où les substituants du catalyseur ne sont ni au-dessus et en dessous des réactifs, ni sur les côtés de ceux-ci. Cependant ces deux types d'état de transition n'ont pas présenté un intérêt particulier dans notre étude car leurs énergies libres de Gibbs relatives (calculées ici par rapport à l'énergie libre de **TS-AP1a<sup>R</sup>**) sont plus hautes de 33.5 et 34.1 kJ/mol, ce qui est une différence significative. Des différences similaires ont été trouvées quel que soit le substituant porté par le catalyseur. De plus, ces valeurs ne sont que très peu modifiées en utilisant les autres niveaux de calcul décrits précédemment.

Ainsi, il semblerait que les états de transition **TS-AP1x<sup>S</sup>** et **TS-AP1x<sup>R</sup>**, calculés initialement par l'équipe d'Himo, soient bien les conformères les plus stables pour chaque face réactive de la dihydroquinoline. Ainsi, nos difficultés à reproduire les résultats expérimentaux ne sont pas issues de la structure des TS considérée dans nos calculs.

Le niveau de calcul utilisé et les TS de la réaction de transfert d'hydrure ne semblant pas en cause, nous avons reconsidéré le problème à modéliser. Dans ce qui précède, suivant la façon de procéder décrite dans le travail publié par le groupe de Himo, nous avons systématiquement cherché à reproduire les données expérimentales sur la base des différences d'énergies relatives calculées entre les deux états de transition. Cependant, utiliser les énergies relatives des deux TS suppose que ceux-ci proviennent des mêmes réactifs, c'est-à-dire que les deux TS sont issus d'une structure commune et indépendante de la face de la dihydroquinoline qui va réagir. Or, cette hypothèse pourrait être remise en cause dans le cas puisque les structures précédant les états de transition (**AP20x<sup>X</sup>**), calculées par IRC, indiquent des positions particulières pour les 2 réactifs par rapport au catalyseur, ce qui suggère que les chemins de réaction sont déjà différenciés à ce stade. De ce fait, nous nous sommes intéressés aux barrières d'activation ( $\Delta G_{\text{barr}}$ ) calculées pour les deux types de TS au départ des systèmes **AP20x<sup>X</sup>**. Les valeurs des barrières d'activation (en kJ/mol) alors obtenues, et les excès énantiomériques « algébriques » correspondant, sont présentés dans le tableau 23.

Afin de calculer les excès énantiomériques « algébriques » sur la base des barrières d'activation, l'équation 14 a été utilisée.

$$\bar{e}. \bar{e}. = \frac{\exp\left(\frac{-\Delta G_S^\ddagger}{RT}\right) - \exp\left(\frac{-\Delta G_R^\ddagger}{RT}\right)}{\exp\left(\frac{-\Delta G_S^\ddagger}{RT}\right) + \exp\left(\frac{-\Delta G_R^\ddagger}{RT}\right)}$$

**Équation 14**

Système	$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{S}}$	$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{R}}$	ē.ē.	$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{S}}$ sol.	$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{R}}$ sol.	ē.ē. sol.
<b>TS-AP1a</b>	45.3	32.0	-99	56.9	44.1	-99
<b>TS-AP1g</b>	36.8	46.7	96	49.0	58.2	95
<b>TS-AP1f</b>	33.9	35.2	27	45.5	47.9	45
<b>TS-AP1d</b>	28.8	38.1	95	41.7	51.2	96
<b>TS-AP1c-EXT</b>	27.2	22.1	-77	39.1	31.2	-92
<b>TS-AP1c-INT</b>	38.2	21.3	-100	50.0	32.4	-100
<b>TS-AP1i-EXT</b>	38.1	38.6	11	49.0	49.2	3
<b>TS-AP1i-INT</b>	23.9	30.8	88	36.1	42.4	86

$\Delta G_{\text{barr}}^{\text{X}}$  : M06/6-31G(d,p),  $\Delta G_{\text{barr}}^{\text{X}}$  sol. : IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p)

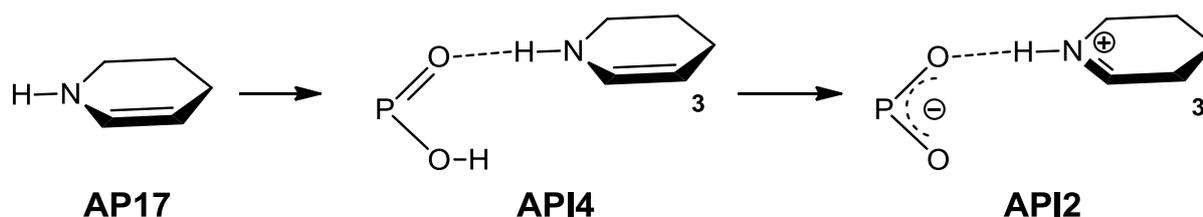
**Tableau 23**

Ces valeurs ne permettent cependant pas, là encore, de reproduire les tendances expérimentales. Nous retrouvons le même problème que dans les calculs précédents : les systèmes **a** et **c** ont une barrière d'activation favorisant l'énantiomère R, en contradiction avec les données expérimentales. Bien que l'ajout de l'effet de solvant ait pour effet d'augmenter globalement les barrières d'activation, les tendances ne sont pas du tout modifiées et ce problème de tendance est toujours présent. Il semblerait donc que les barrières d'activation ne permettent pas non plus de décrire l'énantiosélectivité de la réaction.

#### 5.C.4/ Étude globale de la seconde phase du mécanisme réactionnel

Ainsi à ce stade de notre étude, aucune des données calculées sur la base des états de transition de la réaction ne permet la corrélation avec les résultats expérimentaux. De ce fait, nous nous sommes attachés à reprendre dans son ensemble le mécanisme de la seconde phase de la réaction au départ de l'énamine **AP17**, produit de la première phase du mécanisme réactionnel (schéma 141).

Au départ de **AP17**, la formation de la paire d'ions **API2** se ferait par un réarrangement qui n'est pas décrit avec plus d'informations. Nous avons formulé l'hypothèse suivante, qui est représentée dans le schéma 152 :



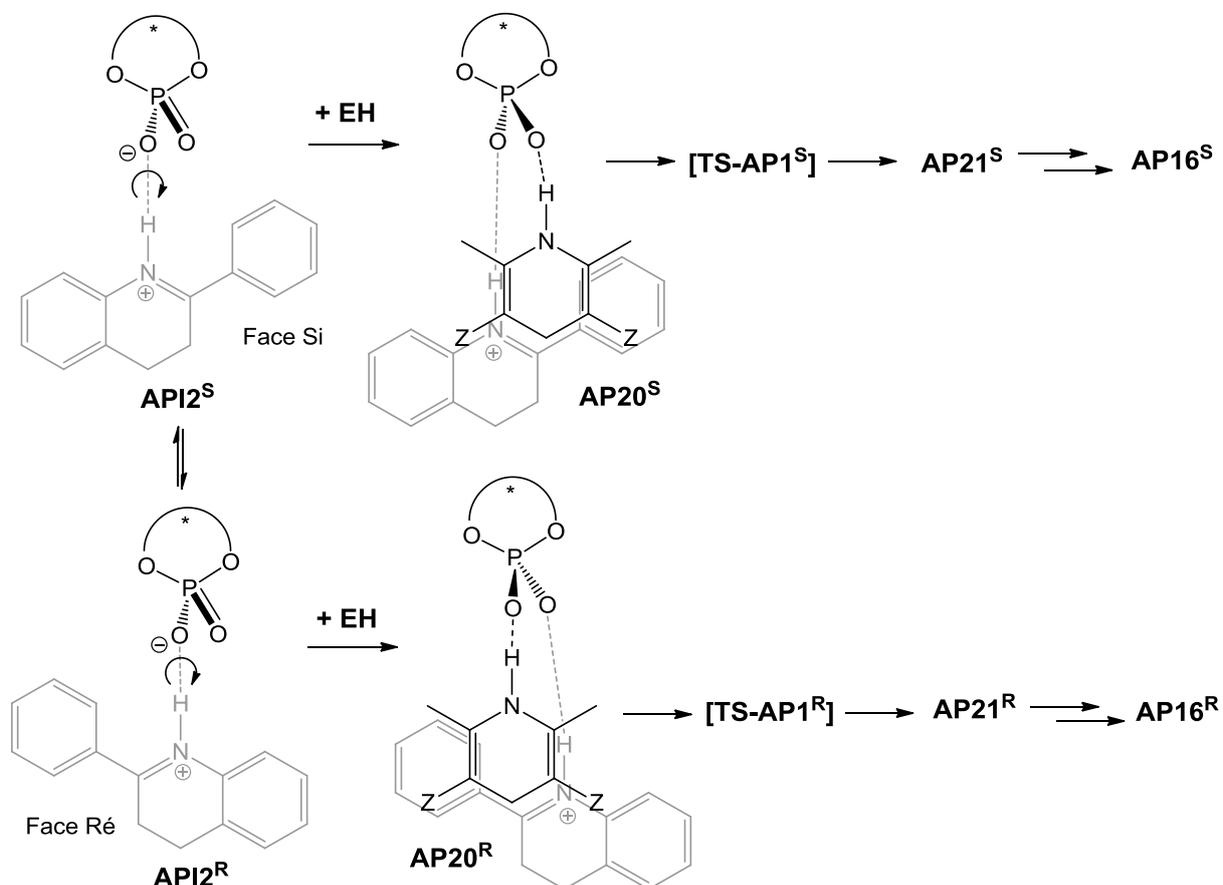
**Schéma 152** – Formation de l'intermédiaire **API2**

Après sa formation, **AP17** forme le complexe **API4** avec une molécule de catalyseur libre (sans ester de Hantzsch) en créant une liaison hydrogène avec la fonction P=O de l'acide phosphorique. Cette interaction augmente la nucléophilie de l'énamine dans **API4**, qui peut alors être protonnée sur l'atome de carbone en position 3, soit directement par le proton de la fonction O-H de l'acide phosphorique, soit indirectement par le même proton avec l'assistance d'une molécule relais. Dans tous les cas, il y a formation de la paire d'ions **API2** où le catalyseur possède un site accepteur de liaison hydrogène libre. A ce stade, aucune induction de chiralité ne semble pouvoir être observée.

Suite à la formation de cet intermédiaire, correspondant à un complexe entre l'acide phosphorique déprotonné et un ion iminium, que se passe-t-il jusqu'à la formation du produit final **AP16** ? Nous avons formulé l'hypothèse représentée dans le schéma 153.

L'intermédiaire **API2** existerait en l'absence de molécule d'EH et dans ce complexe, la dihydroquinoline forme une seule liaison hydrogène avec le catalyseur.<sup>183</sup> De ce fait, plusieurs conformations du complexe **API2** pourraient être envisageables, la dihydroquinoline présentant au choix une de ses deux faces à la fonction P=O de l'acide phosphorique qui va accueillir l'ester de Hantzsch (**API2<sup>S</sup>** ou **API2<sup>R</sup>**). Suite à la formation de cet intermédiaire, l'ester de Hantzsch s'additionne au complexe, formant le système **AP20<sup>X</sup>** qui précède l'état de transition de transfert d'hydrure. L'EH occupe un certain espace au sein du complexe, et de ce fait le réactif n'est plus en libre rotation en sa présence : la face de la dihydroquinoline qui va réagir serait alors déjà fixée en présence de l'EH, avant même que le transfert d'hydrure ne se fasse. Ainsi par cette hypothèse, l'énantiosélectivité pourrait se faire

lors de la formation du complexe **API2<sup>X</sup>** et/ou lors de l'insertion de la molécule d'EH pour former le système **AP20<sup>X</sup>**, puisque la face de la dihydroquinoline présentée à l'EH ne peut plus être inversée à ce stade de la réaction.

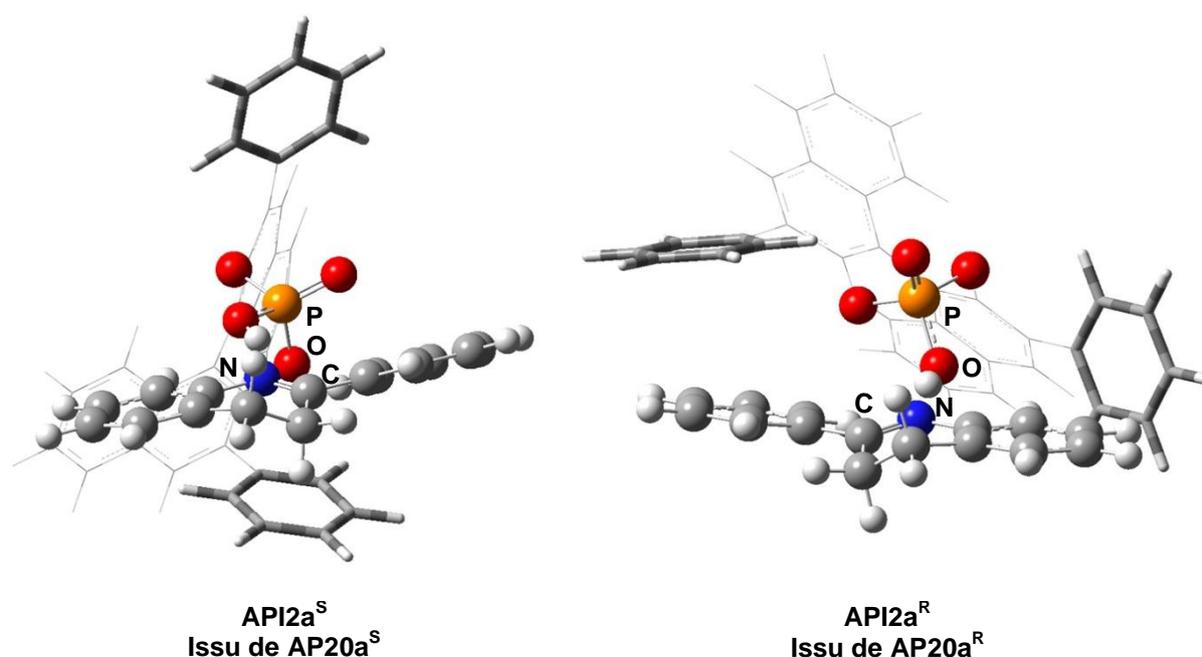


**Schéma 153** – Hypothèse formulée au départ de **API2**

#### 5.C.4.1/ Modélisation du complexe API2

Afin de vérifier cette nouvelle hypothèse, nous nous sommes intéressés à modéliser le complexe catalyseur-dihydroquinoline **API2a<sup>X</sup>**, où le catalyseur porte un groupement phényle. Plusieurs conformations de ce complexe semblent exister, et nous avons voulu les modéliser afin de voir si certaines conformations ne sont pas plus favorables que d'autres : est-il possible d'observer une préférence pour une des deux faces à cette étape ? De plus, nous avons voulu vérifier que le réactif dihydroquinoline est bien en libre rotation dans ce complexe.

Afin d'obtenir des structures correspondant à **API2a<sup>X</sup>**, nous avons initialement utilisé les structures **AP20a<sup>X</sup>**, calculées précédemment par méthode IRC au départ des états de transition **TS-AP1a<sup>X</sup>**, dans lesquelles nous avons supprimé manuellement la molécule d'EH, puis optimisé la géométrie de la structure qui en résulte. Les structures alors obtenues sont présentées dans le schéma 154.

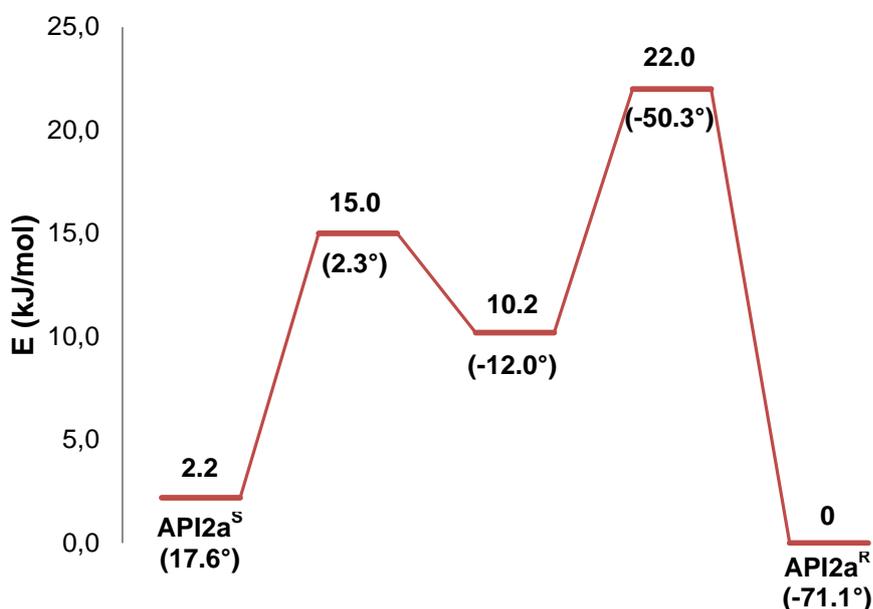


**Schéma 154** – Structures obtenues pour **API2a<sup>X</sup>**

De façon intéressante, les géométries obtenues ressemblent aux structures dont elles sont issues, la géométrie ne changeant pas beaucoup. Il est ainsi possible, dans **API2a<sup>S</sup>**, de retrouver l'arrangement des substituants du catalyseur qualifié de géométrie de type « sandwich » par l'équipe d'Himo. À l'inverse dans **API2a<sup>R</sup>**, nous retrouvons un arrangement de type « perpendiculaire », même si l'on remarque qu'un des substituants phényle a modifié son orientation par rapport à celle observée par exemple dans **TS-AP1a<sup>R</sup>** (schéma 147).

Après avoir trouvé ces structures, nous avons voulu savoir si celles-ci sont en équilibre, autrement dit si le passage de l'une à l'autre est possible par rotation du réactif. Nous avons ainsi réalisé un scan d'énergie en fonction de l'angle dièdre caractérisé par les atomes P-O-N-C identifiés dans le schéma 154. Le profil

énergétique alors obtenu en fonction de cet angle dièdre est représenté dans le schéma 155.



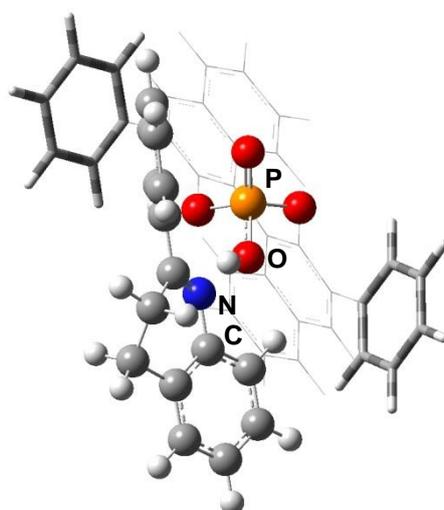
Angle dièdre P-O-N-C de chaque structure indiqué entre parenthèses, M06/6-31G(d,p).

**Schéma 155** – Profil énergétique de la rotation de la dihydroquinoline

Au départ de **API2a<sup>S</sup>**, la rotation de la dihydroquinoline rencontre une première barrière correspondant au passage de son substituant phényle au niveau de la fonction P=O. La valeur de cette barrière (approximative car nous n'avons pas calculé un état de transition mais seulement réalisé un profil d'énergie pour des angles dièdres fixés) est de 15 kJ/mol, ce qui est très faible et donc facilement franchissable. Après avoir passé cette barrière, nous trouvons un minimum qui correspond à un nouveau conformère (intermédiaire entre **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>**) du système **API2a**, et qui est représenté dans le schéma 156.

La rotation de la dihydroquinoline se poursuit ensuite au départ de ce minimum, et passe par une seconde barrière qui correspond au passage du substituant phényle du réactif à proximité du groupement phényle du catalyseur. La barrière a été évaluée à 22 kJ/mol, ce qui est également franchissable. À la fin de la rotation, nous retrouvons la structure correspondant à **API2a<sup>R</sup>**. Les deux barrières ainsi estimées par ce scan d'énergie sont suffisamment faibles pour être franchies. Ainsi, les deux conformères **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>** doivent être en équilibre. Notons que

dans la structure du minimum intermédiaire trouvé (schéma 154), le substrat est aligné avec la fonction P=O de l'acide phosphorique : ainsi non seulement aucune face de la dihydroquinoline n'est présentée, mais l'ester de Hantzsch ne pourrait pas être accueilli dans cette structure, ce qui empêcherait la réaction de se faire. Ainsi cette structure ne présente pas d'intérêt dans notre étude, mais est néanmoins un point de passage lors de l'équilibre entre **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>** qui correspondent aux deux plus stables minima identifiés.

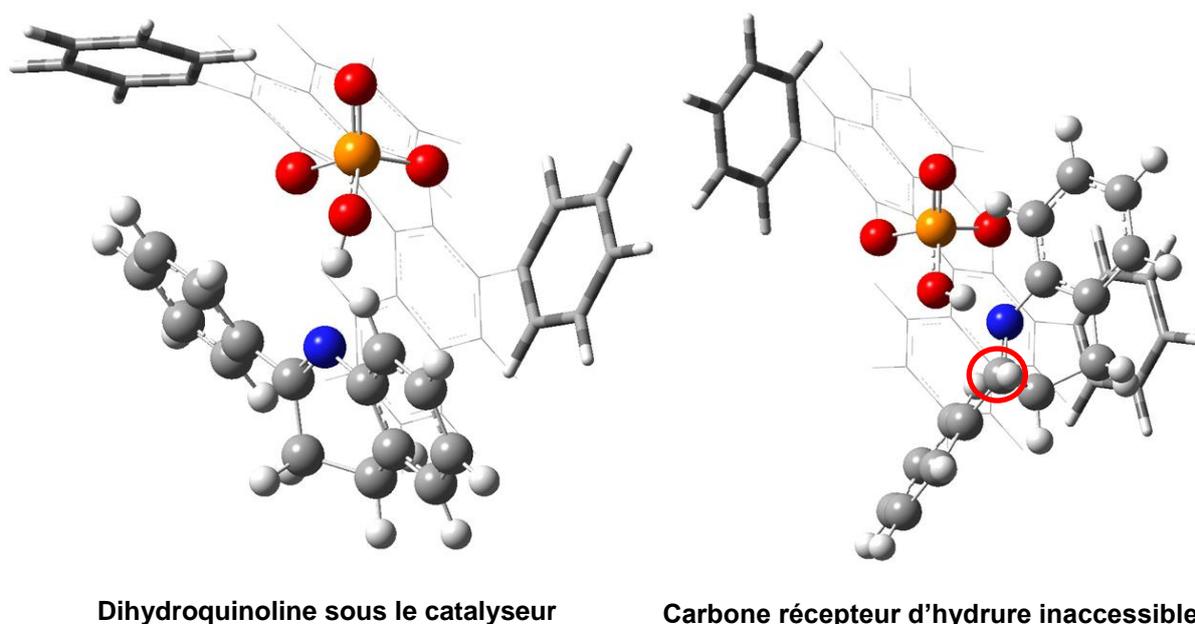


**Schéma 156** – Structure intermédiaire

Afin de compléter notre étude des structures de **API2a**, et vérifié que notre étude n'a pas été biaisée par les points de départ utilisés, nous avons également effectué une recherche exhaustive des différentes conformations possible au sein de ce complexe en positionnant le réactif dans diverses orientations par rapport au catalyseur. Par ce biais, de nombreux nouveaux minima ont pu être identifiés. Cependant, bien que ces structures soient parfois plus basses en énergie que **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>**, elles présentent des conformations ne permettant pas à la réaction de se faire. Deux exemples sont présentés dans le schéma 157.

Pour le conformère représenté dans la figure de gauche, la dihydroquinoline est placée sous la fonction acide phosphorique. De ce fait, la fonction acide phosphorique prend une conformation anti dans l'arrangement de ses atomes « O-P-O-H ». L'ester de Hantzsch qui viendrait former une liaison hydrogène avec la

fonction P=O serait donc très éloigné de la dihydroquinoline et ne pourrait donc pas transférer son hydrure. Pour le conformère de la figure de droite, la dihydroquinoline est placée face à la fonction acide phosphorique. Cependant, l'atome de carbone supposé recevoir l'hydrure pendant son transfert (entouré en rouge) est inaccessible car il est éloigné de l'atome d'oxygène du catalyseur de la fonction P=O, qui forme dans l'étape suivante une liaison hydrogène avec l'EH. Ainsi au départ de ces deux exemples, la réaction ne pourrait pas se faire si une molécule d'EH s'insérait et bloquait la conformation de la dihydroquinoline. Pour cette raison, ces conformères n'ont pas été retenus comme chemin de passage sur le chemin de réaction permettant de passer de **AP17** à **AP16<sup>R</sup>** ou **AP16<sup>S</sup>**. Ainsi seuls les conformères **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>**, pour lesquels la réaction peut se poursuivre, permettent d'envisager la formation des deux énantiomères attendus.



**Schéma 157** – Deux autres types de conformations pour le complexe **API2a**

Chaque conformère **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>** conduisant à l'un des deux énantiomères, nous nous sommes demandé si les énergies relatives de ces deux conformères en équilibre permettraient d'expliquer l'énantiosélectivité de la réaction, puisqu'au départ de ces deux structures, l'insertion d'une molécule d'EH bloque la rotation de la dihydroquinoline. Ainsi nous avons calculé les structures **API2x<sup>S</sup>** et **API2x<sup>R</sup>** pour tous les substituants, et les énergies libres de Gibbs relatives ( $\Delta G_{rel}$ ,

calculées par rapport à la structure la plus stable pour chaque substituant) alors obtenues sont représentées dans le tableau 24.

Système	$\Delta G_{\text{rel}}^{\text{S}}$	$\Delta G_{\text{rel}}^{\text{R}}$	$\Delta G_{\text{rel}}^{\text{S sol.}}$	$\Delta G_{\text{rel}}^{\text{R sol.}}$
<b>API2a<sup>X</sup></b>	2.2	0.0	0.0	1.4
<b>API2g<sup>X</sup></b>	9.7	0.0	7.9	0.0
<b>API2f<sup>X</sup></b>	7.8	0.0	6.3	0.0
<b>API2d<sup>X</sup></b>	8.8	0.0	0.5	0.0
<b>API2c<sup>X</sup>-EXT</b>	6.4	0.0	1.1	0.0
<b>API2c<sup>X</sup>-INT</b>	0.0	8.7	1.9	0.0
<b>API2i<sup>X</sup>-EXT</b>	10.4	0.0	5.6	0.0
<b>API2i<sup>X</sup>-INT</b>	14.3	0.0	7.6	0.0

$\Delta G_{\text{rel}}^{\text{X}}$  : M06/6-31G(d,p),  $\Delta G_{\text{rel}}^{\text{X sol.}}$  : IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p)

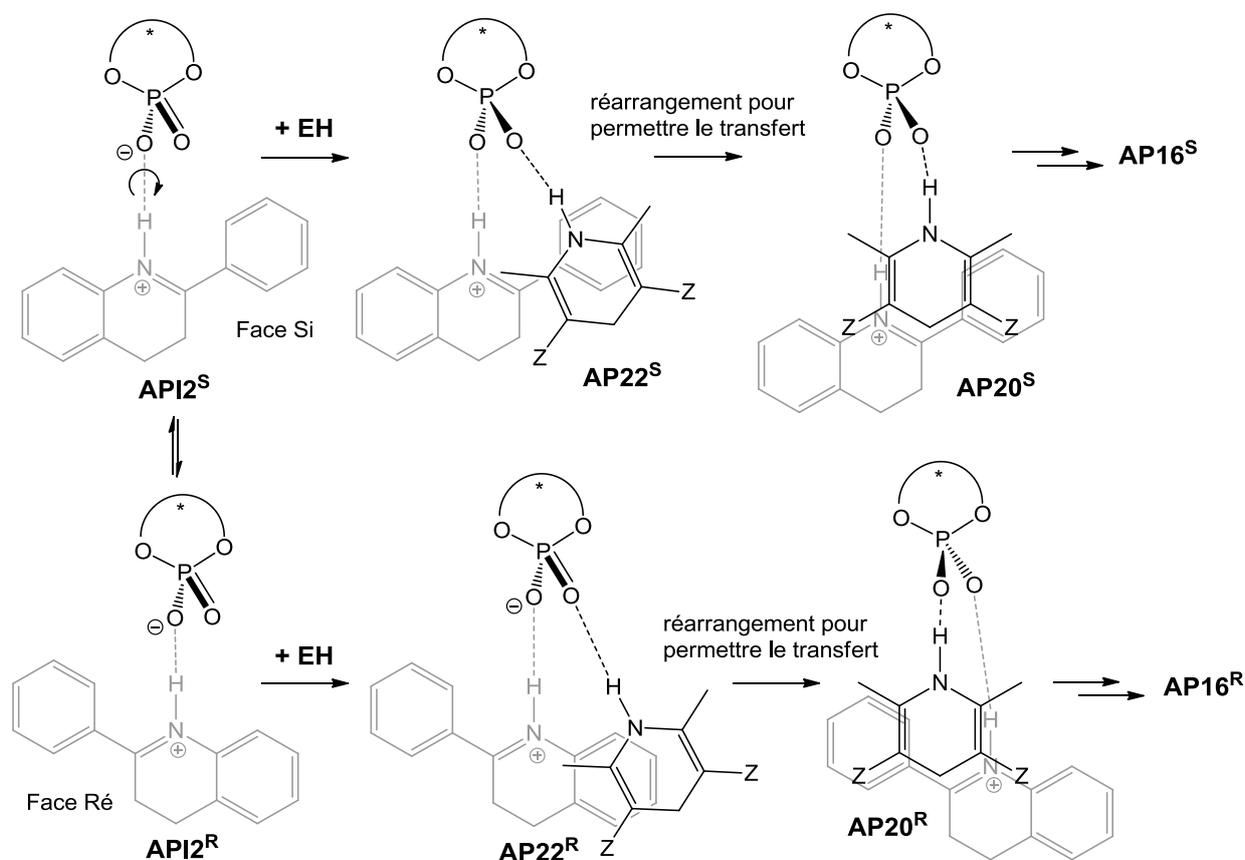
**Tableau 24**

Cependant les résultats obtenus n'ont pas la tendance attendue : dans quasi-totalité des cas ce sont les systèmes menant à l'énantiomère R, défavorisé expérimentalement, qui sont les plus stables. L'effet de solvant abaisse la différence d'énergie entre les deux systèmes, montrant que les deux conformères ont des énergies très proches, mais n'altère pas les tendances obtenues. L'origine de l'énantiosélectivité ne se trouve donc pas non plus dans la proportion entre ces deux conformères du complexe **API2x<sup>X</sup>**.

#### 5.C.4.2/ Modélisation de l'approche de l'ester de Hantzsch

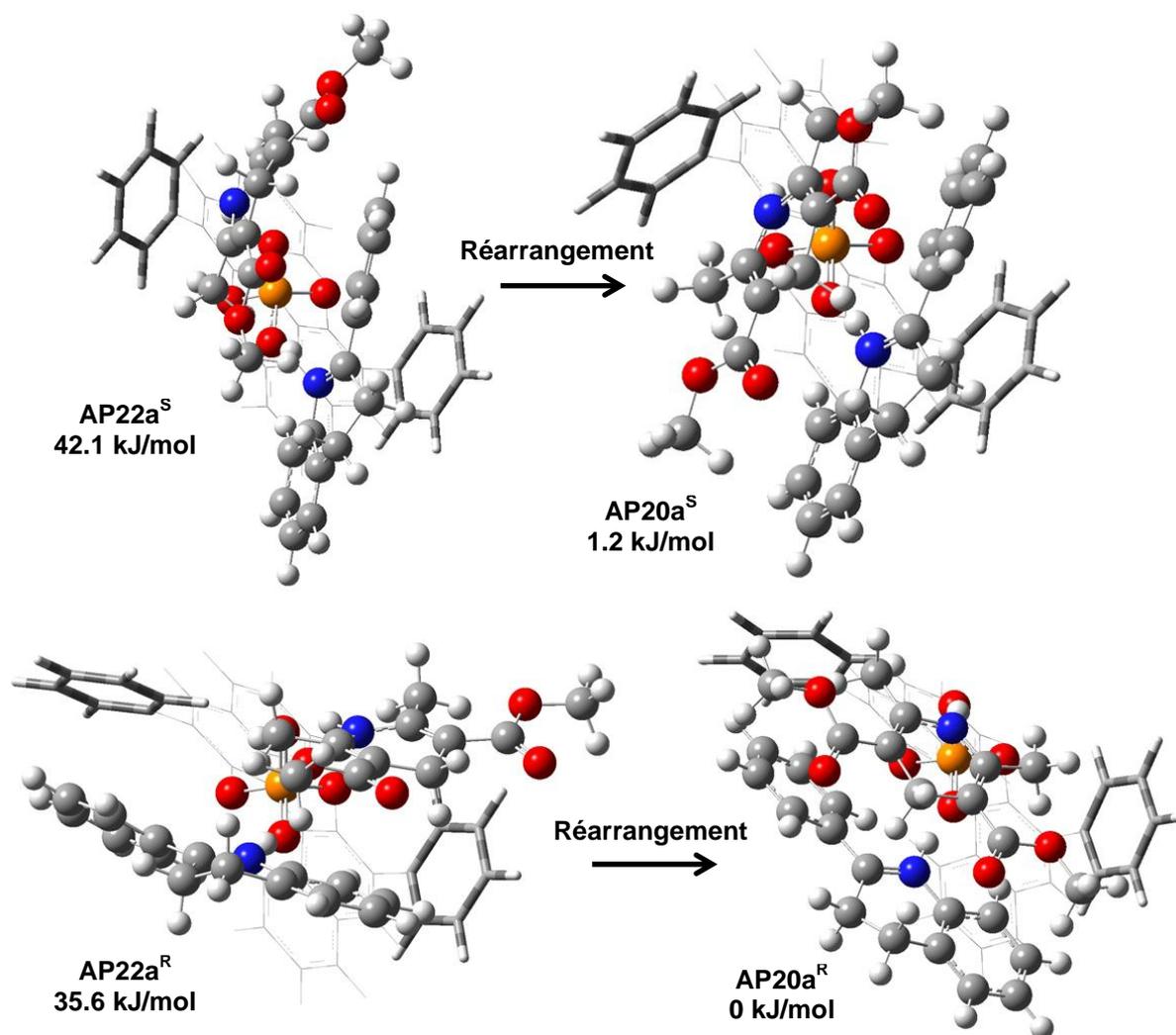
Nous avons poursuivi l'étude de l'énantiosélectivité en cherchant à modéliser l'approche de l'ester de Hantzsch vers le complexe **API2**, permettant d'accéder aux structures **AP20**, précédant l'état de transition du transfert d'hydrure (schéma 149). La modélisation de cette étape n'est pas chose aisée car l'EH est absent dans la structure **API2** alors qu'il occupe une position bien particulière dans les structures **AP20** pour permettre ensuite le transfert d'hydrure, comme mentionné précédemment (schémas 148 et 149). Il n'est donc pas exclu que l'approche de l'EH se fasse en plusieurs étapes.

Nous avons donc dans un premier temps modélisé l'approche « physique » de l'EH. Pour ce faire, nous avons réalisé un scan d'énergie d'allongement de la distance EH-catalyseur (d'environ 3 à 6 Å pour la distance  $O_{\text{catalyseur}}-N_{\text{EH}}$ ) au départ de la structure **AP20a<sup>S</sup>**, afin d'avoir une idée du comportement de l'énergie en éloignant le réactif. Nous avons ainsi observé, sans surprise, qu'en éloignant l'ester de Hantzsch du complexe l'énergie augmente de façon significative (+65 kJ/mol à 6 Å). Ceci est expliqué par le fait qu'en s'éloignant du catalyseur, la liaison hydrogène entre ces deux partenaires se rompt, ce qui n'est pas favorable pour le système. Cependant nous n'avons pas pu obtenir plus d'informations à partir de ce scan d'énergie. Nous avons ensuite procédé différemment : au départ des deux structures calculées pour **API2a<sup>X</sup>**, nous avons manuellement ajouté une molécule d'EH, à une distance initiale du catalyseur fixée à 5 Å. Ce type de structure a ensuite été optimisée de façon standard au niveau M06/6-31G(d,p), ce qui nous a permis d'obtenir des structures apparemment intermédiaires entre **API2a** et **AP20a**, nommées **AP22a<sup>S</sup>** et **AP22a<sup>R</sup>** dans le schéma 158.



**Schéma 158** – Représentation de l'approche de l'ester de Hantzsch

Les structures obtenues ont ensuite été comparées aux structures **AP20a<sup>S</sup>** et **AP20a<sup>R</sup>** correspondantes afin d'évaluer leurs différences. Ces géométries sont représentées dans le schéma 159.

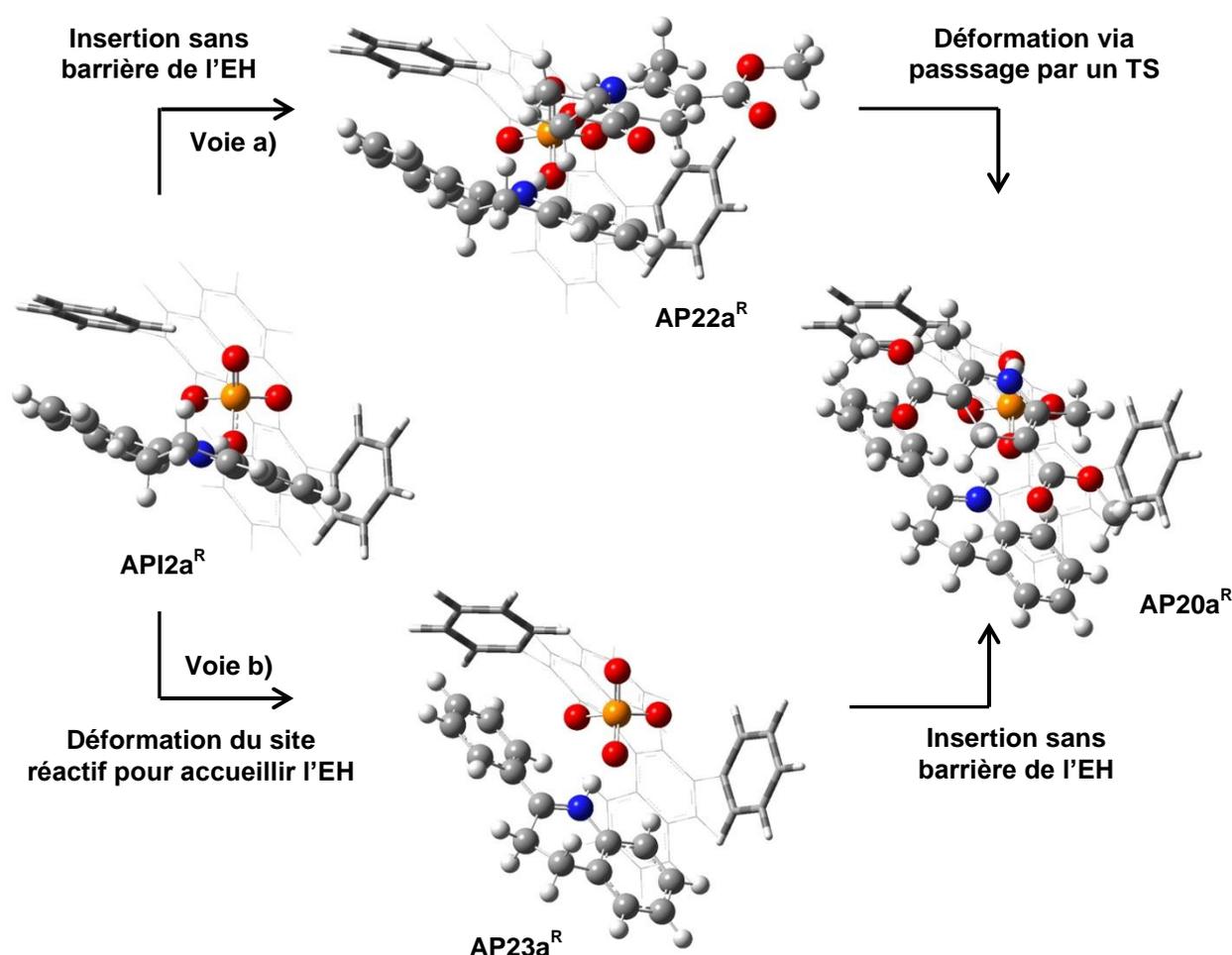


Énergies libres de Gibbs relatives calculées par rapport à l'énergie libre de **AP20a<sup>R</sup>**,  
au niveau M06/6-31G(d,p).

**Schéma 159** – Comparaison des deux types de structures

La visualisation des structures **AP22a** ainsi obtenues confirme qu'elles sont effectivement intermédiaires entre **API2a** et **AP20a**. En effet, on observe pour celles-ci que l'EH n'est pas encore correctement inséré dans le site actif formé par l'acide phosphorique et la dihydroquinoline pour pouvoir réagir avec cette dernière : l'hydrure à transférer est encore loin du site de réception du substrat. Ceci s'observe particulièrement bien dans le cas de **AP22a<sup>R</sup>** où l'EH est décalé sur la droite du site

réactif, tout en formant une liaison hydrogène avec le catalyseur. La structure correspondante **AP20a<sup>R</sup>**, est très différente car l'EH a dû s'insérer entre les deux substituants aromatiques du catalyseur pour pouvoir préparer le transfert d'hydrure. L'approche de l'ester de Hantzsch ne permet donc pas d'obtenir directement, c'est-à-dire sans barrière d'activation, les systèmes précédant l'état de transition **TS-AP1a<sup>X</sup>**. Au niveau énergétique, les structures obtenues par optimisation sans contrainte sont bien moins stables que leurs structures **AP20a<sup>X</sup>** correspondantes. En conclusion, si le passage de **API2<sup>X</sup>** à **AP22a<sup>X</sup>** se fait sans barrière, le passage de **AP22a<sup>X</sup>** à **AP20a<sup>X</sup>** (seconde étape du schéma 158) n'est pas immédiat et devrait passer par une barrière.

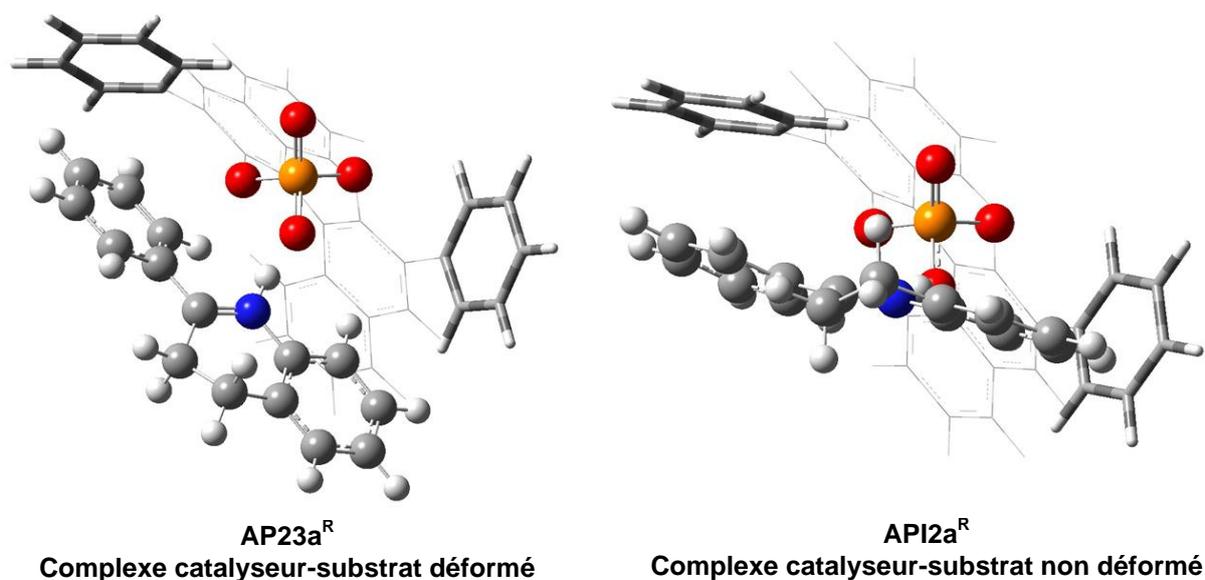


**Schéma 160** – Deux voies de modélisation de l'insertion de l'EH

Suite à l'obtention des structures **AP22a**, nous avons recherché un état de transition connectant **AP22a<sup>X</sup>** et **AP20a<sup>X</sup>** (voie a) du schéma 160). Nous n'avons

cependant pas été en mesure de trouver de tels états de transition : au cours de ces calculs, il n'a pas été possible d'identifier un extrema avec une unique fréquence imaginaire, ce qui a empêché la convergence vers un TS correspondant au réarrangement du site actif et à l'insertion de l'EH. Nous avons donc dû trouver une méthode alternative pour modéliser cette étape d'insertion qui déforme le site réactif (voie b) du schéma 160).

Une observation attentive des géométries montre une déformation du site réactif entre les structures **AP22<sup>X</sup>** et **AP20<sup>X</sup>**. En particulier, on observe une modification de l'orientation de la dihydroquinoline pour permettre le positionnement adéquat de l'EH. Ainsi notre méthode alternative a été d'évaluer la déformation du système en l'absence de l'ester de Hantzsch : à partir des structures **AP20a<sup>X</sup>**, nous avons supprimé manuellement l'EH de la géométrie. La structure qui en résulte est un complexe catalyseur-dihydroquinoline de type **API2a<sup>X</sup>** où le site réactif est déjà déformé pour accueillir l'EH (voie b), schéma 160). Sans procéder par une optimisation de géométrie, nous avons calculé l'énergie de ces structures, que nous avons nommé **AP23<sup>X</sup>**, par un calcul simple point d'énergie avec effet de solvant. L'énergie obtenue est ensuite comparée à celle des complexes catalyseur-dihydroquinoline **API2a<sup>S</sup>** et **API2a<sup>R</sup>** (dont les géométries sont, elles, optimisées), où le système n'est pas déformé.



**Schéma 161** – Comparaison de structures avec et sans déformation

Les deux types de structures sont montrés dans le schéma 161. La différence d'énergie entre ces deux systèmes correspond à l'énergie de déformation ( $\Delta E_{\text{def}}^X$ ) nécessaire à la préparation du site réactif pour réaliser l'insertion de l'EH et former le complexe **AP20<sup>X</sup>**. Ces calculs ont été réalisés pour les deux faces réactives de la dihydroquinoline menant aux énantiomères S et R du produit final, ainsi que pour les différents substituants du catalyseur. Les énergies de déformation obtenues sont présentées dans le tableau 25.

Système	$\Delta E_{\text{def}}^S$ (kJ/mol)	$\Delta E_{\text{def}}^R$ (kJ/mol)
<b>a</b>	3.9	12.3
<b>g</b>	0.7	18.7
<b>f</b>	-3.6	20.3
<b>d</b>	-5.7	31.8
<b>c - EXT</b>	1.3	20.4
<b>c - INT</b>	0.0	32.8
<b>i - EXT</b>	-1.5	40.2
<b>i - INT</b>	-2.3	42.7

$\Delta E_{\text{def}}^X$  : calculée par la différence d'énergie électronique entre AP23x<sup>X</sup> et API2x<sup>X</sup>, au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

**Tableau 25**

Notons que dans certains cas l'énergie de déformation est négative ou nulle, ce qui semble indiquer que la structure non optimisée (**AP23**) est plus stable que la structure optimisée (**API2**). Ceci peut être expliqué par le fait que les énergies ont été calculées à un niveau de calcul (IEFPCM-Benzène M06/6-311++G(2d,2p)) différent de celui ayant servi à l'optimisation de la géométrie des structures **API2** (M06/6-31G(d,p)).

La comparaison de l'énergie de la déformation suivant la face que la dihydroquinoline présente à l'EH est très intéressante : dans tous les cas, l'énergie nécessaire à la déformation du système est plus faible pour les structures conduisant à l'énantiomère S. Notons de plus que cette énergie de déformation n'augmente pas avec les tailles des substituants pour cet énantiomère, et qu'elle reste ainsi dans tous les cas proche de zéro. À l'inverse, l'énergie nécessaire à la déformation est

systématiquement plus haute pour les structures conduisant à l'énantiomère R, et ce coût en énergie augmente avec la taille des substituants. Ces résultats signifient qu'à partir des complexes **API2x<sup>S</sup>** et **API2x<sup>R</sup>**, il est bien plus simple de déformer le système pour **API2x<sup>S</sup>**, quel que soit le substituant porté par le catalyseur, afin de pouvoir accueillir l'ester de Hantzsch pour réaliser le transfert d'hydrure. Ainsi, l'ester de Hantzsch va favoriser une insertion pour la face *Re* de la dihydroquinoline (conduisant à l'énantiomère S), afin de former la structure **AP20x<sup>S</sup>** plutôt que **AP20x<sup>R</sup>**. La déformation est plus compliquée dans le cas de **API2x<sup>R</sup>** (face *Si*), et son coût en énergie augmente avec l'encombrement stérique dû aux substituants. Cette différence observée entre les deux faces du substrat pourrait donc être la source de la stéréosélectivité de la réaction.

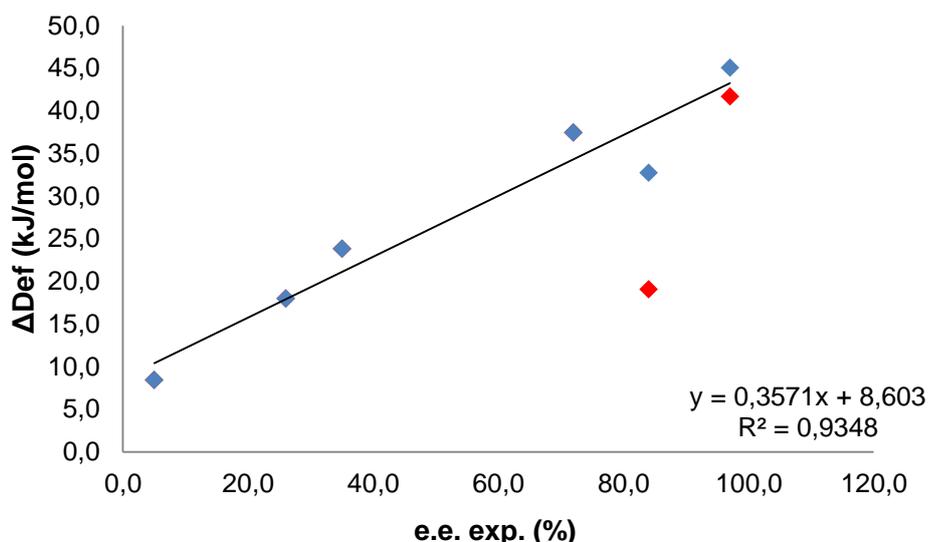
Nous avons ensuite calculé la différence d'énergie de déformation (**ΔDef**) entre les deux faces réactives à partir des valeurs du tableau 25, et nous l'avons comparée aux excès énantiomériques expérimentaux. Les résultats obtenus sont montrés dans le tableau 26. La corrélation entre ces deux types de données est ensuite tracée dans le schéma 162.

Système	ΔDef (kJ/mol)	ΔE <sub>rel</sub> (kJ/mol)	e.e. exp. (%)
<b>a</b>	8.4	6.2	5
<b>g</b>	18.0	12.9	26
<b>f</b>	23.8	20.7	35
<b>d</b>	37.5	27.0	72
<b>c - EXT</b>	19.1	26.3	84
<b>c - INT</b>	32.7	30.2	84
<b>i - EXT</b>	41.7	40.3	97
<b>i - INT</b>	45.1	37.9	97

ΔDef = ΔE<sub>def<sup>R</sup></sub> – ΔE<sub>def<sup>S</sup></sub>, calculées au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p) // M06/6-31G(d,p).

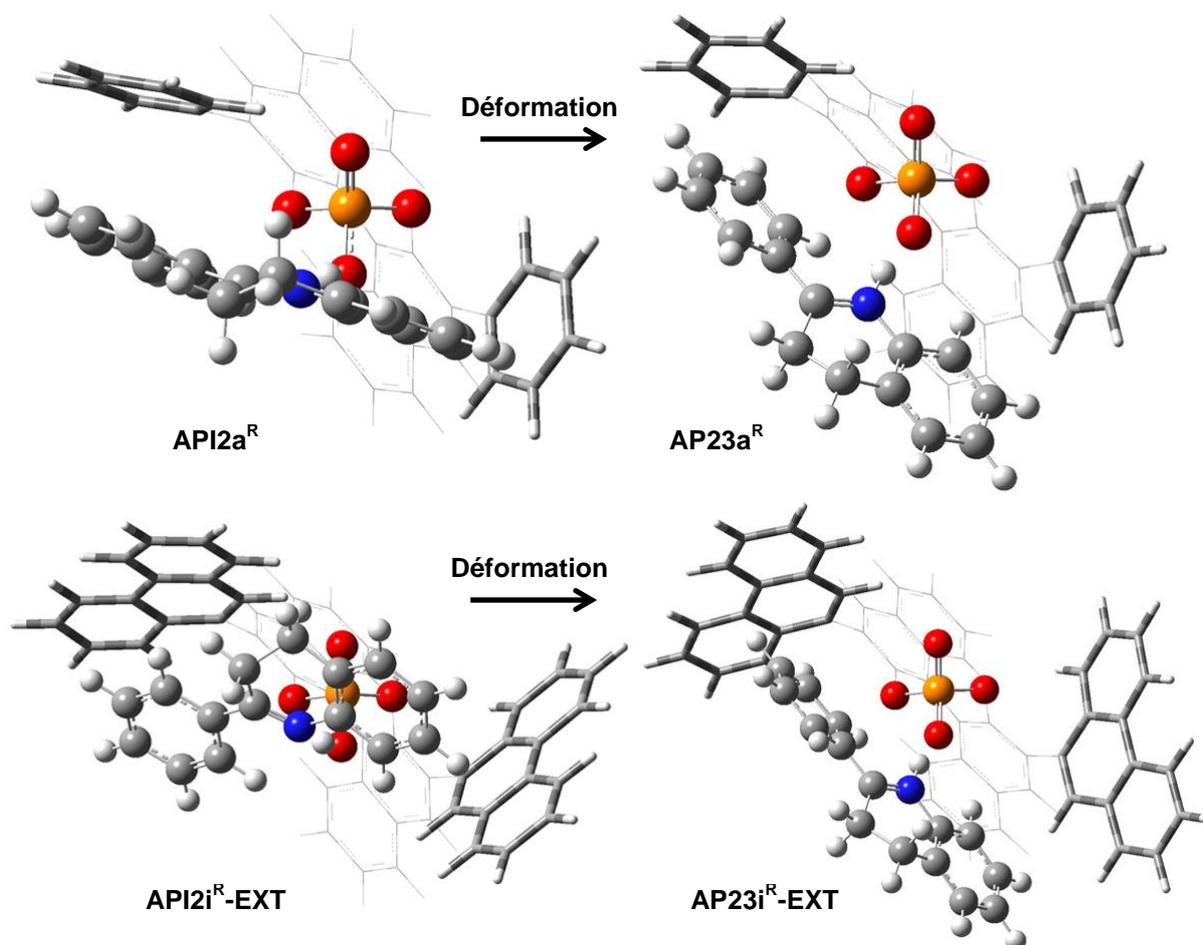
ΔE<sub>rel</sub> = E(**AP23x<sup>R</sup>**) – E(**AP23x<sup>S</sup>**), calculées au niveau IEFPCM(benzene)-M06/6-311++G(2d,2p).

**Tableau 26**



**Schéma 162** – Corrélation entre la différence d'énergie de déformation et les excès énantiomériques expérimentaux

Comme expliqué précédemment, l'énergie de déformation augmente avec la taille des substituants pour les structures conduisant à l'énantiomère R du produit final. Ceci est donc également exprimé dans la différence d'énergie de déformation entre les deux faces. Nous remarquons que cette différence est proportionnelle aux excès énantiomériques expérimentaux, et une bonne corrélation est obtenue ( $R^2 = 0.9348$ ). Ainsi, ces résultats suggèrent fortement que cette énergie de déformation permet de définir la stéréosélectivité de la réaction : il est plus facile énergétiquement de déformer le complexe catalyseur-substrat pour la face *Re* que pour la face *Si*, afin de préparer le système à l'arrivée de l'ester de Hantzsch. Ainsi, les systèmes **AP20x<sup>S</sup>** sont formés préférentiellement, quel que soit le substituant porté par le catalyseur, par rapport aux systèmes **AP20x<sup>R</sup>**, qui sont de plus en plus défavorisés avec l'augmentation de la taille des substituants.



**Schéma 163** – Comparaison de structures avec ou sans déformation

Nous avons représenté dans le schéma 163 les géométries des systèmes **API2a<sup>R</sup>** et **API2i<sup>R</sup>-EXT** ainsi que les géométries des systèmes issus de la déformation, **AP23a<sup>R</sup>** et **AP23i<sup>R</sup>-EXT**. Ces systèmes **a** et **i** conduisent respectivement à excès énantiomériques expérimentaux de 5 et 97%. Nous observons dans le système **a** que la déformation de la structure force la dihydroquinoline à s'éloigner légèrement de la fonction P=O du catalyseur, et que le groupement phényle représenté en haut à gauche de **AP23a<sup>R</sup>** n'est pas positionné de façon identique pour accueillir l'ester de Hantzsch. Dans la structure de départ du système **i** (**API2i<sup>R</sup>-EXT**), nous observons que la quinoline est bien plus proche de la fonction acide phosphorique qu'elle ne l'était dans **API2a<sup>R</sup>**, ce qui semble pouvoir être expliqué par des interactions de type  $\pi$ - $\pi$  et CH- $\pi$  plus fortes entre la dihydroquinoline et le groupement 9-phénanthryle qu'avec le groupement phényle. C'est pour cette raison, ainsi qu'à cause de la taille bien plus grande des substituants

qui occupent plus d'espace, que l'énergie de déformation est plus importante dans ce système. Le système **AP23i<sup>R</sup>-EXT** adopte en effet une géométrie très différente de celle du système **API2i<sup>R</sup>-EXT** précédant la déformation, dans le but de pouvoir introduire une molécule d'EH au sein du site réactif.

Un problème subsiste du fait de la présence de deux valeurs (INT et EXT) dans le cas des systèmes **c** et **i**. La courbe de corrélation inclut les résultats pour les systèmes **c-INT** et **i-INT**, et non les systèmes **c-EXT** et **i-EXT**, indiqués par un point rouge dans le schéma 162, et qui corréleront moins bien avec les autres valeurs. Notons cependant que, en l'absence des systèmes **c** et **i**, c'est-à-dire si on limite la comparaison aux systèmes **a**, **g**, **f** et **d**, une excellente corrélation est obtenue entre les données expérimentale et théorique ( $R^2 = 0.9914$ ). Ainsi, les systèmes pour lesquels il n'y a pas d'ambiguïté de structures confirment, à eux seuls, que la déformation calculée définit la stéréosélectivité de la réaction. Sur cette base, il devient possible d'estimer, sans biais, le comportement des systèmes présentant des substituants non symétriques. Premièrement, nous notons que des conformations différentes des substituants peut conduire soit à des déformations très voisines (cas du système **i**), soit à des déformations très différentes (cas du système **c**). Dans les deux cas, au moins l'une des valeurs obtenues se trouve proche de la droite de corrélation obtenue seulement pour les systèmes **a**, **g**, **f** et **d**. Cela correspond au cas **c-INT** pour le système **c**, tandis que pour le système **i**, à la fois **i-INT** et **i-EXT** satisfont cette condition, même si **i-INT** donne une légèrement meilleure corrélation. Il est donc raisonnable de penser que, expérimentalement, la réaction procède pour ces substituants avec la conformation **INT**. A l'inverse, au moins dans le cas du système **c**, la conformation **EXT** ne semble pas participer à la réaction. Notons cependant que toutes les conformations n'ont pas été considérées, ce qui peut expliquer que la corrélation entre les données expérimentales et théoriques est légèrement moins bonne avec ( $R^2 = 0.9348$ ) que sans ( $R^2 = 0.9914$ ) les substituants non symétriques.

Au final, nous avons pu trouver un modèle qui explique la stéréosélectivité de cette réaction, et nous a permis de reproduire les excès énantiomériques expérimentaux. Ces résultats sont résumés dans le schéma 164. La manière de calculer l'insertion de l'ester de Hantzsch dans le complexe n'est pas parfaite

puisque nous n'avons pas pu trouver d'état de transition correspondant à cette insertion. Notre méthode alternative a consisté à évaluer la déformation du système en son absence, comme si le complexe se déformait pour préparer son arrivée. Cette procédure « approchée » permet d'expliquer la sélectivité et reflète avec une excellente précision les excès énantiomériques expérimentaux, ce qui montre sa pertinence.

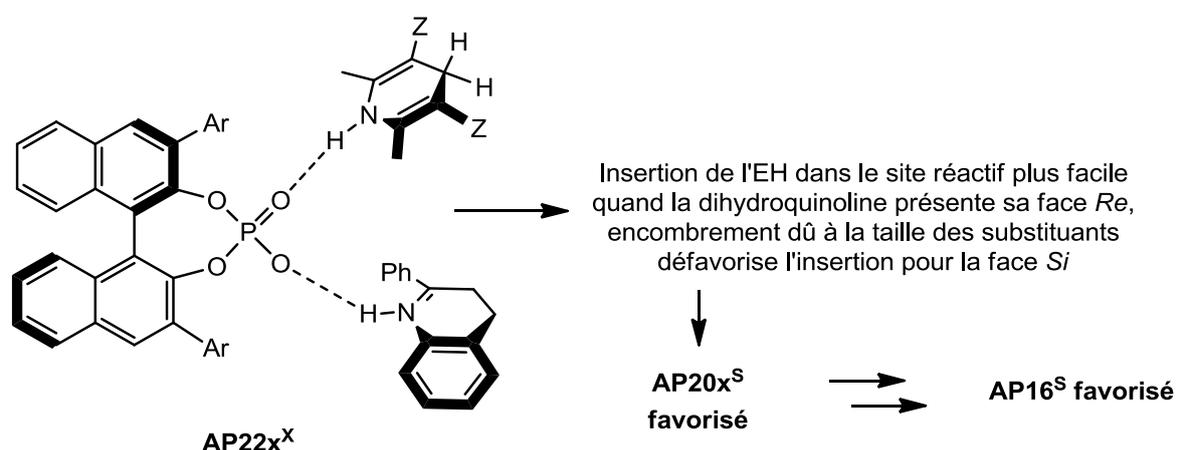


Schéma 164 – Origine de l'énantiosélectivité proposée

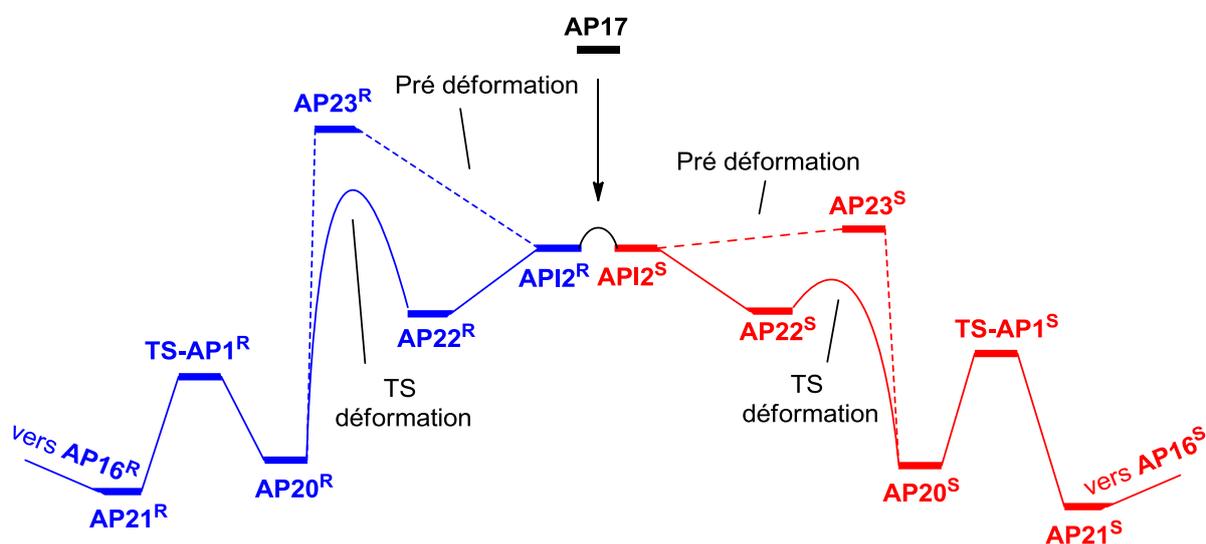


Schéma 165 – Bilan mécanistique de la seconde phase

Nous proposons dans le schéma 165 un bilan général qualitatif de cette étude au départ d'AP17, produit issu de la première phase du mécanisme réactionnel. Ce composé forme la paire d'ions API2<sup>S</sup> ou API2<sup>R</sup> en formant une liaison hydrogène avec le catalyseur. Ces deux intermédiaires sont en équilibre grâce à la rotation

facile de la dihydroquinoline dans le site réactif en l'absence de l'ester de Hantzsch. L'arrivée de ce dernier forme les systèmes **AP22<sup>S</sup>** et **AP22<sup>R</sup>**, d'énergies similaires. C'est au départ de ces systèmes que nous proposons une explication pour l'énantiosélectivité : l'insertion de l'EH dans le complexe, afin de prendre la conformation requise pour permettre le transfert d'hydrure, passe par un état de transition de déformation plus haut en énergie dans le cas R que dans le cas S, ce qui définit l'énantiosélectivité de la réaction. Dans le cas R, ce TS aurait une énergie plus élevée que celle nécessaire pour s'équilibrer dans sa forme S, c'est-à-dire supérieure à l'énergie de **API2**, et serait ainsi l'étape limitante de ce mécanisme.

Notre méthode alternative pour évaluer de façon plus correcte cette déformation a été de « pré déformer » les systèmes **API2<sup>X</sup>** pour pouvoir ensuite accueillir une molécule d'EH, ce qui nous a permis d'obtenir les énergies de **AP23<sup>X</sup>** (voie en pointillés). Les énergies de **AP23<sup>R</sup>** et **AP23<sup>S</sup>**, comparées à celles de **API2<sup>R</sup>** et **API2<sup>S</sup>**, nous ont permis d'obtenir des valeurs de différence d'énergie de déformation que nous avons pu directement corrélérer aux excès énantiomérique expérimentaux. En effet, celles-ci favorisent systématiquement la voie S et leur valeur augmente avec la taille des substituants du catalyseur. Notons qu'une approche alternative pourrait se limiter à calculer l'énergie relative  $\Delta E_{rel}$  entre **AP23x<sup>R</sup>** et **AP23x<sup>S</sup>** comme estimation de la différence d'énergie entre les TS de déformation des voies menant aux énantiomères R et S. Ces valeurs, indiquées dans le tableau 26, permettent d'obtenir une excellente corrélation avec les données expérimentales, avec un coefficient de corrélation de 0.9611 légèrement supérieur à celui obtenu à partir des énergies de déformation (0.9348).

Ces structures déformées accueillent par la suite l'EH, ce qui conduit aux systèmes **AP20<sup>X</sup>**, à partir desquels la réaction se poursuit jusqu'à la formation du composé final **AP16<sup>X</sup>**, dont l'énantiomère S est favorisé. Notons enfin que la comparaison entre les énergies des structures **TS-API1** et **AP22** montre que ces dernières sont d'énergie égale ou supérieure au TS de transfert d'hydrure (tableau 23 et schéma 159). Ainsi, la réaction de transfert d'hydrure est nécessairement plus facile que la mise en place des trois partenaires de la réaction, expliquant qu'elle ne permet pas d'expliquer la stéréosélectivité observée expérimentalement.

## 5.D/ Conclusion

En conclusion de ce dernier chapitre, l'étude de la réaction de réduction de quinoline par un ester de Hantzsch, catalysé par un acide phosphorique chiral, nous a permis de mettre en évidence le facteur déterminant l'énantiosélectivité de cette réaction.

L'étude approfondie des états de transition de cette réaction conduisant aux deux énantiomères du produit final, basée sur les travaux précédents de l'équipe d'Himo,<sup>181</sup> n'a pas été satisfaisante. Quel que soit l'aspect de ces états de transition que nous avons considéré, nous n'avons jamais été en mesure de proposer une corrélation avec les données expérimentales. Les essais de niveaux de calcul différents ainsi qu'une recherche étendue des structures des états de transition n'ont pas permis d'améliorer la tendance que nous obtenions. Nous en avons conclu que l'énantiosélectivité ne se fait pas au cours de l'état de transition de la réaction.

De ce fait, nous nous sommes intéressés aux étapes précédant le transfert d'hydrure. De cette manière, en reconsidérant le mécanisme global de la seconde phase de la réaction, nous avons pu déterminer que l'approche de l'ester de Hantzsch est l'étape cruciale expliquant dans l'énantiosélectivité. Nos résultats nous ont permis d'observer que l'insertion de ce composé dans le site réactif se fait plus facilement quand la face *Re* de la dihydroquinoline est exposée vers le site réactif. Cette insertion est plus coûteuse en énergie quand la face *Si* est exposée, et ce coût en énergie augmente avec la taille des substituants portés par le catalyseur.

Ainsi, nous avons pu proposer un modèle expliquant la stéréosélectivité de cette réaction. Nos résultats se corrélaient admirablement avec les excès énantiomériques obtenus expérimentalement en 2006 par l'équipe de Rueping.<sup>175</sup> Cette bonne corrélation laisse envisager la possibilité de prédire l'énantiosélectivité pour des catalyseurs non testés dans cette réaction, ou encore jamais synthétisés. Elle montre aussi la grande précision des méthodes actuelles de modélisation.

## Références – Chapitre 5

174. Rueping, M.; Theissmann, T.; Antonchick, A. P., *Synlett* **2006**, 2006, 1071-1074.
175. Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3683-3686.
176. Rueping, M.; Theissmann, T.; Raja, S.; Bats, J. W., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1001-1006.
177. Rueping, M.; Theissmann, T.; Stoeckel, M.; Antonchick, A. P., *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6844-6850.
178. Rueping, M.; Antonchick, A. P.; Theissmann, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6751-6755.
179. a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M., *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781-3783; b) Rueping, M.; Azap, C.; Sugiono, E.; Theissmann, T., *Synlett* **2005**, 2005, 2367-2369.
180. Simón, L.; Goodman, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8741-8747.
181. Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F., *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8562-8571.
182. a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157-167; b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G., *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215-241.
183. Nos calculs montrent que le complexe entre l'acide phosphorique et l'énamine AP17 existe à la fois sous forme zwitterionique (API2) et sous forme neutre. La différence d'énergie entre ces deux formes est faible et la barrière d'activation entre les deux formes est faible. De plus, après addition de l'EH, seule la forme zwitterionique a pu être localisée comme minimum. En conséquence, nous nous limitons dans la suite aux structures zwitterioniques.



## Conclusion générale

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer la capacité des outils de modélisation actuels à expliquer et, si possible, reproduire quantitativement la réactivité et la sélectivité dans le domaine de l'organocatalyse. Les résultats obtenus au cours de cette thèse sont très encourageants pour la modélisation. En effet, nous avons été en mesure de reproduire et rationaliser les résultats expérimentaux à notre disposition, pour deux familles de réactions différentes.

La question de la régiosélectivité de la réaction entre un diène appauvri en électrons et une sulfonylimine a pu être expliquée. Deux facteurs influençant l'issue de la réaction ont pu être mis en évidence : la capacité des groupements carbonyles du diène à stabiliser le groupement phosphonium produit par addition du catalyseur, et la préférence pour l'addition de type 1,4 entre le zwitterion produit par la première étape réactionnelle et la sulfonylimine. L'identification de ces deux aspects nous a permis de montrer la préférence pour un chemin réactionnel unique, expliquant les différences de régiosélectivité observées expérimentalement en fonction de la nature du substrat. À partir de ces résultats, nous avons été en mesure de proposer un nouveau mécanisme réactionnel complet, dont nous avons vérifié la pertinence par modélisation.

Nous avons ainsi pu avoir une meilleure compréhension de la catalyse par une phosphine pour ce type de réaction. Il serait maintenant intéressant d'appliquer les modèles et explications proposées dans d'autres cas similaires : en 2012 nos collaborateurs ont décrit une extension de la méthodologie initiale à des diènes cycliques possédant une partie de type coumarine. Bien que cette réaction soit légèrement différente dans son mode d'action, puisqu'il inclut une réduction supplémentaire de double liaison, notre approche pourrait être étendue à ce cas relativement similaire.

Notre étude des acides phosphoriques s'est en premier lieu focalisée sur leurs propriétés physico-chimiques. Les différences et similitudes des acides phosphoriques à chiralité planaires, par rapport aux acides phosphoriques dérivés du

BINOL, ont pu être identifiées, anticipant une activité (acidité plus faible) et une stéréosélectivité (arrangement différent des substituants autour du site actif) différente. Nos travaux révèlent également que les substituants non symétriques des acides phosphoriques peuvent occuper plusieurs conformations, en équilibre entre elles. Ainsi, la stéréochimie de ces catalyseurs n'est pas entièrement contrôlée, ce qui pourrait nuire à une catalyse optimisée. Enfin, notre étude de la structure du squelette des acides phosphoriques à chiralité planaire a permis d'assister la synthèse expérimentale de ces nouveaux catalyseurs : nous avons pu écarter la possibilité d'une éventuelle racémisation du catalyseur qui empêcherait toute induction asymétrique.

Dans le cadre de l'étude de la réaction de réduction de quinoline, nous avons réussi à rationaliser les résultats expérimentaux : l'énantiosélectivité de la réaction a ainsi pu être reproduite avec succès, pour tous les substituants utilisés expérimentalement. Ce succès a nécessité la remise en cause des travaux théoriques antérieurs : l'énantiosélectivité ne provient pas de l'étape de transfert d'hydrure entre la quinoline et l'ester de Hantzsch, mais d'une étape ultérieure. En effet, la mise en place des deux réactifs au sein du site actif du catalyseur pour effectuer cette réaction de transfert est sensiblement plus difficile selon la face de la quinoline exposée à son partenaire, ce qui explique l'énantiosélectivité de la réaction et les excès énantiomériques obtenus expérimentalement.

La démonstration que la modélisation permet non seulement d'identifier l'origine de l'énantiosélectivité de la réaction étudiée, mais également de reproduire avec une excellente corrélation les excès énantiomériques expérimentaux, ouvre d'intéressantes perspectives. Il serait ainsi intéressant d'utiliser la méthode de modélisation de cette sélectivité pour l'essayer à de nouveaux substituants, pour optimiser la stéréochimie de la réaction, et de vérifier les résultats obtenus par des essais expérimentaux, afin de montrer les potentialités prédictives de notre modèle. Nous proposons également d'étendre notre approche aux acides phosphoriques à chiralité planaire. A plus long terme, la connaissance de cette capacité de la modélisation doit être mise à profit sur de nouvelles réactions pour lesquelles aucun catalyseur n'a encore permis l'obtention d'une bonne sélectivité, l'objectif étant alors

de concevoir et tester *in silico*, puis de proposer à la synthèse, de nouveaux catalyseurs conduisant à d'excellents excès énantiomériques.

Enfin, ces travaux ont également montrés certaines limites des outils actuels de modélisation. En particulier, le calcul de l'énergie libre de Gibbs a montré plusieurs fois ses limites, conduisant à une perte de précision pouvant conduire à des conclusions erronées. La mise en place de méthodes ou de protocoles de modélisation permettant de calculer aisément les termes entropiques en solution pourrait donc être une aide décisive dans la quête d'une chimie computationnelle quantitative et prédictive.



# **ANNEXES**

## Coordonnées cartésiennes et énergies

Toutes les coordonnées cartésiennes et énergies des systèmes modélisés sont disponibles sur demande dans un fichier pdf électronique.

## Modes opératoires des mesures cinétiques

### 1/ Première méthode de mesure (page 104)

À une solution de diène **D14** (42.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 équiv.), d'imine **D2** (52.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) et de triméthoxybenzène **D15** (3.70 mg, 0.022 mmol, 0.11 équiv.) dans 1 mL de toluène (0.2 M) sous atmosphère d'argon, à température ambiante sont ajoutés de la tri-*n*-butylphosphine (5  $\mu$ L 0.02 mmol, 10 mol%). Une petite quantité du milieu réactionnel (0.075-0.1 mL) est prélevé à intervalle régulier (10-15 mins) et est placé dans une solution d'H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> afin de stopper la réaction. Le milieu réactionnel est ensuite extrait par une petite quantité d'acétate d'éthyle, est évaporé sous vide et est dissout dans du chloroforme deutéré afin de réaliser l'analyse RMN <sup>1</sup>H du prélèvement.

Cette expérience a été répétée en modifiant la concentration d'un des réactifs afin d'étudier son influence sur la vitesse de la réaction. La gamme de concentrations pour **D14** et **D2** a été de 0.2 à 0.6 M, par paliers de 0.1 M. La gamme de concentrations pour le catalyseur tri-*n*-butylphosphine a été de 0.02 à 0.06 M, par paliers de 0.01 M.

### 2/ Seconde méthode de mesure (page 109)

Une solution de tri-*n*-butylphosphine (50  $\mu$ L, 0.2 mmol) et de triméthoxybenzène **D15** (37 mg, 0.22 mmol) dans 10 mL de toluène deutéré dégazé est préparée, sous atmosphère d'argon.

On prépare dans un Schlenk un mélange de diène **D14** (42.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 équiv.) et d'imine **D2** (52.0 mg, 0.20 mmol, 1.0 équiv.) puis on effectue un cycle vide/argon. A ce mélange est additionné 1 mL de la solution précédente [tri-*n*-butylphosphine (0.02 mmol, 10 mol%) et triméthoxybenzène **D15** (3.7 mg, 0.02 mmol, 0.11 equiv.)].

Le milieu réactionnel est alors transféré dans un tube RMN scellé, sous atmosphère d'argon, et est placé dans l'aimant de l'appareil RMN pour réaliser le suivi direct de la réaction.

De la même façon que dans la première méthode de mesure, cette expérience a été répétée en modifiant la concentration d'un des réactifs, dans les mêmes gammes de concentrations.





## Résumé / Abstract

La modélisation moléculaire, et plus particulièrement les méthodes issues de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), est devenue actuellement un partenaire privilégié pour la description et la rationalisation des propriétés des systèmes chimiques. Dans le cadre de ces travaux de thèse, nous avons utilisé ces outils pour étudier des réactions issues de l'organocatalyse. Ce mode de catalyse, classé dans le domaine de la chimie verte du fait de l'absence d'atomes métalliques, s'est démarqué au cours de ces dernières décennies par ses excellentes performances en termes de rendements, mais aussi d'excès énantiomériques en utilisant un catalyseur chiral. Nous nous sommes intéressés au cours de cette thèse à deux grands types d'organocatalyseurs : les phosphines et les acides phosphoriques. Les phosphines catalysent la réaction entre un diène conjugué et une imine, produisant une pyrroline de façon sélective. La compréhension de la régiosélectivité de cette réaction a été au centre de notre étude théorique, au cours de laquelle nous avons modélisé les différents chemins réactionnels envisageables. Cette partie théorique a été accompagnée de mesures cinétiques expérimentales qui ont permis de confirmer l'étape déterminante de la réaction. L'ensemble de ces travaux nous a conduits à proposer un nouveau mécanisme réactionnel expliquant les résultats expérimentaux de la littérature. Les acides phosphoriques catalysent la réaction de réduction de quinoline par un ester de Hantzsch de façon énantiosélective. Seul un réexamen complet du mécanisme de cette réaction nous a permis, par modélisation, de reproduire les excès énantiomériques expérimentaux. Sur cette base, une rationalisation entre les propriétés physico-chimiques des acides phosphoriques et leurs capacités catalytiques a pu être envisagée.

**Mots-clés** : Modélisation, Organocatalyse, DFT, Chimie verte, Phosphines, Acides phosphoriques

Nowadays, molecular modelling, and more particularly density functional theory methods (DFT), is a great way to describe and rationalize properties of chemical systems. In this work, we used these computational methods to study organocatalyzed reactions. Organocatalysis, which is part of the green chemistry field by the absence of metal atoms, proved to be a very successful mode of catalysis over the last decade in terms of yields, but also in terms of enantiomeric excesses when using a chiral catalyst. In this thesis we were interested in two types of organocatalysts : phosphines and phosphoric acids. Phosphines catalyze the reaction between a conjugated diene and an imine, yielding a pyrroline in a selective manner. The understanding of the regioselectivity of this reaction was the main topic of our theoretical study, in which we modelled different possible reaction pathways. These theoretical works were joined by experimental kinetic measures which allowed us to confirm the rate-determining step of the reaction. These studies lead us to propose a new reaction mechanism which explains the experimental results observed in the literature. Phosphoric acids catalyze the enantioselective reduction of quinolines by Hantzsch esters. A complete theoretical study of the mechanism of this reaction allowed us to reproduce the enantiomeric excesses obtained experimentally. On this basis, we were also interested in the rationalization between the chemical properties of these phosphoric acids and their ability to catalyze reactions.

**Keywords** : Modelling, Organocatalysis, DFT, Green chemistry, Phosphines, Phosphoric acids