

# Résumé

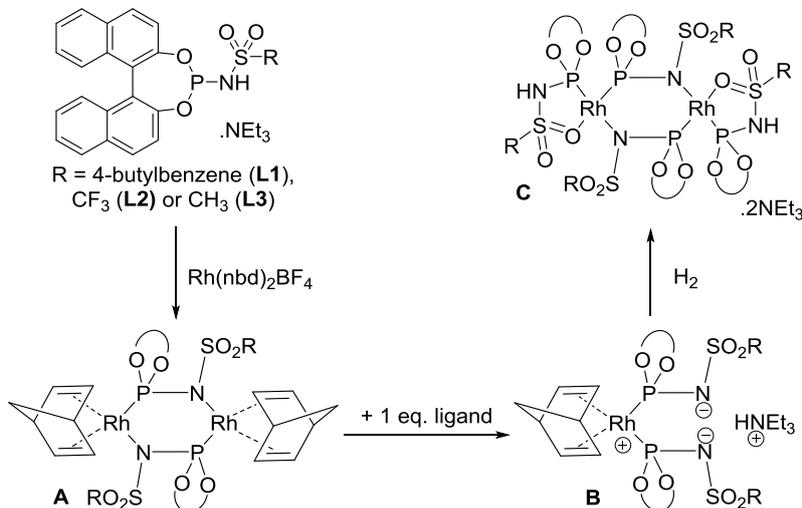
La fabrication de la plupart des biens créés par l'Homme implique l'utilisation de produits chimiques ou bien de procédés chimiques. Approximativement 80 à 90% de toutes les transformations chimiques au niveau industriel comprennent au moins une étape de catalyse, car celle-ci permet de réduire la production de déchets et la consommation d'énergie. Poussés par des impératifs économiques et environnementaux, les chimistes tant académiques qu'industriels font des efforts constants pour développer des catalyseurs toujours plus efficaces. Les enzymes, des catalyseurs présents dans les organismes vivants, sont une grande source d'inspiration pour les scientifiques, car elles sont capables de catalyser des réactions chimiques de manière propre, à température et pression ambiante, en utilisant directement ou indirectement l'énergie solaire. De nombreux efforts ont été fournis afin de reproduire certains aspects des transformations catalysées par les enzymes. Par exemple, la catalyse en milieu confiné, la pré-orientation des substrats ou l'utilisation de ligands non-innocents sont des approches inspirées par les enzymes qui ont été couronnées de succès. Récemment, la Complexité a émergé comme un nouveau sujet d'investigation pour les chercheurs. En comprenant comment les interactions entre les éléments d'un système donnent lieu à un comportement collectif, il devient possible de concevoir de nouveaux systèmes Complexes ayant des propriétés utiles. Contrairement aux catalyseurs synthétiques « traditionnels », les enzymes naturelles ne sont pas des molécules isolées, mais les éléments d'un système Complexe, à savoir, d'un organisme vivant. Chaque élément d'un système Complexe biologique a un rôle bien défini et interagit avec les autres éléments de manière bien précise. Le défi, pour les chimistes de synthèse, est d'imiter ce haut degré d'organisation dans le but de faire émerger de nouvelles propriétés ou de nouvelles réactions catalytiques qui seraient impossibles autrement, ou bien d'améliorer des réactions connues.

Le **Chapitre 1** de cette thèse de doctorat donne une vue d'ensemble des différentes interprétations qui peuvent être données à « l'imitation synthétique des enzymes » : copies, imitations structurelles ou fonctionnelles, ou bien conception de systèmes catalytiques Complexes artificiels.

Les recherches décrites dans cette thèse abordent différents systèmes catalytiques inspirés par la Nature, et se focalisent sur la compréhension de mécanisme et sur l'identification des interactions entre les différents éléments de ces systèmes.

Dans le **Chapitre 2**, un système catalytique pour l'hydrogénation asymétrique est décrit en détail. Celui-ci est basé sur des ligands « METAMORPhos » racémiques ou scalémiques, qui donnent lieu à la formation de différents complexes : des complexes mononucléaires tel  $[\text{RhL}_2(\text{nbd})]$  ou dinucléaires tels  $[\text{Rh}_2\text{L}_2(\text{nbd})_2]$  et  $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$ . L'étude de coordination de ces complexes, dans différentes conditions, a révélé l'auto-organisation des ligands pour les complexes dinucléaires, menant à des espèces homo-chirales  $[\text{Rh}_2\text{L}_2(\text{nbd})_2]$  et  $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$ . Au contraire, un tel comportement n'a pas été observé pour les complexes  $[\text{RhL}_2(\text{nbd})]$  mononucléaires. La nature de chaque espèce a été confirmée par cristallographie aux rayons

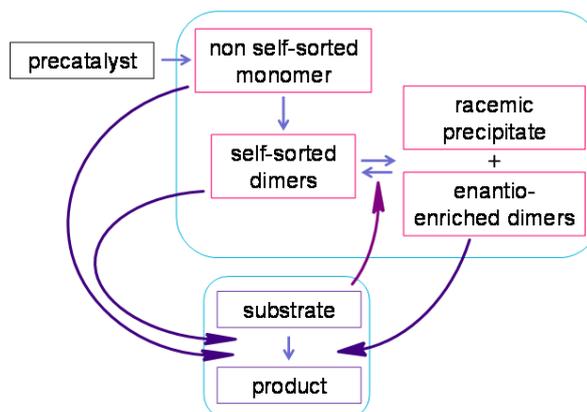
X. Une interaction inhabituelle entre les doublets libres et les systèmes  $\pi$  des fragments binaphthol (BINOL) voisins ont été observés dans les structures cristallines de  $[\text{Rh}_2\text{L}_4]$ . Accompagnés d'effets stériques, ces interactions supramoléculaires semblent contribuer au phénomène d'auto-organisation. De plus, des données expérimentales et des modèles informatiques suggèrent que l'auto-assemblage est de nature thermodynamique.



**Schéma 1.** Coordination du ligand METAMORPhos au rhodium en trois étapes pour former le complexe dinucléaire final.

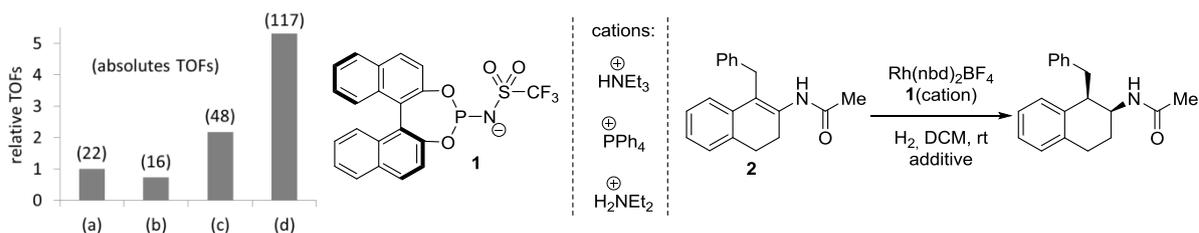
Il a été observé que le *racémate* du complexe homochiral auto-organisé  $[\text{Rh}_2(\text{L}2)_4]$  est très peu soluble. Cette propriété mène à un effet non linéaire (ENL) très fort pour l'hydrogénation asymétrique, avec un excès énantiomérique élevé obtenu pour le produit, même quand les ligands utilisés ont une pureté énantiomérique médiocre (par exemple, 90% *ee* pour le produit avec un *ee* de 40% pour le ligand). Ceci n'est cependant observé que lorsque le substrat est introduit après une période d'incubation pendant laquelle l'auto-organisation a lieu. Si le substrat est introduit au début de l'expérience, un ENL modéré est obtenu. Ce comportement montre que le complexe mononucléaire non auto-organisé qui se forme avant que l'équilibre thermodynamique du système métal-ligand soit atteint, est également actif en catalyse. De plus, le substrat influence la solubilité de  $[\text{Rh}_2(\text{L}2)_4]$ , ce qui a des conséquences sur l'ENL observé : le substrat diméthyl itaconate diminue la solubilité du *racémate*, ce qui augmente l'amplitude de l'effet non linéaire positif, alors que le substrat méthyl 2-acétamido acrylate a l'effet inverse. Puisque le substrat a une influence sur son propre catalyseur, ce système présente une boucle de rétroaction.

**Figure 1.** Représentation schématique du système étudié dans le Chapitre 2.



Le **Chapitre 3** rend compte de l'influence de son environnement ionique sur les performances du complexe dinucléaire dianionique  $[\text{Rh}_2(\text{L}2)_4]^{2-}$ . Le contre-ion du ligand anionique METAMORPhos **1** peut être modifié sans changer son mode de coordination. Cependant, il est important de noter que l'activité catalytique des complexes résultants est hautement dépendant du caractère protique (ou aprotique) des cations en solution. Quand des contre-ions aprotiques, tel  $\text{PPh}_4^+$  sont utilisés, la fréquence catalytique diminue de manière significative, alors que la réaction est bien plus rapide quand des ammoniums protiques sont utilisés. Les vitesses de réaction les plus élevées sont obtenues quand un excès de sels d'ammonium faiblement acides est ajouté au milieu réactionnel. Si des sels plus acides, tels que l'anilinium ou le lutidinium, sont ajoutés, le complexe est désactivé par une protonation irréversible, comme constaté par spectroscopie RMN. Des calculs de DFT suggèrent que la protonation temporaire des ligands chélatés du complexe par des acides faibles, affecte modérément les énergies de transition et déstabilise significativement le dernier intermédiaire du cycle catalytique.

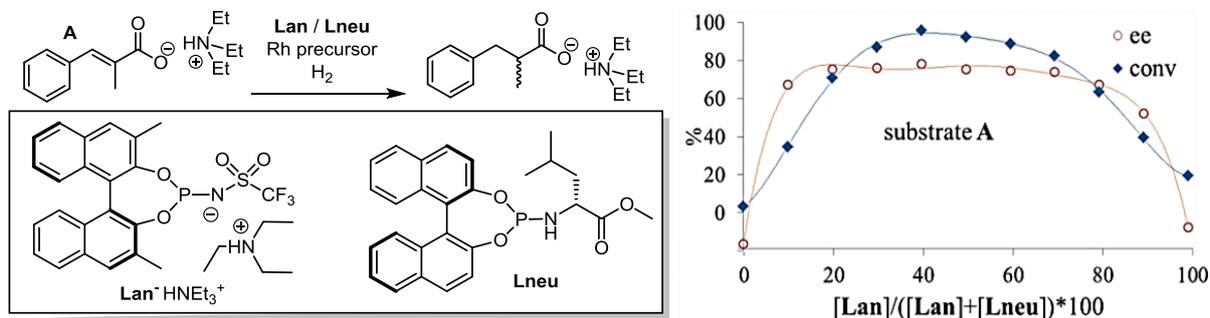
Puisque les cations protiques améliorent les propriétés du catalyseur et changent l'issue de la réaction en interagissant avec un groupe fonctionnel étranger au site actif du complexe, ils suivent la définition d'un effecteur, une molécule qui enclenche la réponse allostérique des enzymes. Par cette approche, le difficile énamide tétra substituée **2** a pu être hydrogéné pour la première fois de manière quantitative, avec un excès énantiomérique de 99%.



**Figure 2.** Fréquences de turnover relatives et absolues (en  $\text{mol}_{\text{substrate}}/\text{mol}_{\text{Rh}}/\text{h}$ ) pour la réaction d'hydrogénation (représentée à droite) avec (a)  $\text{HNEt}_3 \cdot \mathbf{1}$  comme ligand sans additif, (b)  $\text{PPh}_4 \cdot \mathbf{1}$  comme ligand sans additif, (c)  $\text{HNEt}_3 \cdot \mathbf{1}$  comme ligand avec  $\text{HNEt}_3 \cdot \text{BF}_4$  comme additif et (d)  $\text{HNEt}_3 \cdot \mathbf{1}$  comme ligand et  $\text{H}_2\text{NEt}_2 \cdot \text{BF}_4$  comme additif.

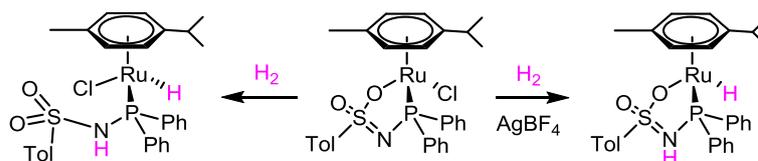
Dans le **Chapitre 4**, une nouvelle approche pour la catalyse combinatoire a été proposée. Des ligands METAMORPhos anioniques et des ligands neutres basés sur des acides aminés ont été utilisés séparément et en mélange pour l'hydrogénation asymétrique au rhodium de huit substrats d'intérêt industriel. Les études spectroscopiques montrent que sous les conditions catalytiques, un complexe hétéroleptique mononucléaire est majoritaire en solution quand les ligands anioniques et neutres ont la même chiralité. Quand les ligands neutres et anioniques ont des chiralités opposées sur l'atome de phosphore, des complexes mononucléaires et dinucléaires ont pu être détectés par RMN et spectrométrie de masse. Pour la majorité des substrats qui ont été évalués en catalyse, une énantiosélectivité plus élevée a été obtenue avec les complexes résultants du mélange de ligands anioniques et neutres, en comparaison avec les systèmes comportant uniquement des ligands anioniques ou neutres. Des nombres de turnover et des énantiosélectivités élevés ont pu être obtenus facilement par une optimisation focalisée des ligands. La supériorité du système faisant appel à un mélange de ligands est confirmée par sa robustesse : une divergence significative par rapport à un ratio

de 1 pour 1 entre les différents ligands ne diminue pas la sélectivité du catalyseur. Puisque notre approche permet la préparation facile d'un jeu diversifié de catalyseurs – monométallique, bimétallique, anioniques, cationiques ou neutres – elle établit une nouvelle dimension pour la recherche du catalyseur le plus adéquat.



**Figure 3.** Hydrogénation d'oléfines avec l'utilisation de différents ratios de ligands neutres et anioniques.

Dans le **Chapitre 5**, l'accès à de nouveaux ligands sulfonamidophosphore a été établi, et les raisons de la formation de tautomères particuliers, de paires d'ions, ou de produits de double condensation ont été définis. Ces ligands ont été introduits dans la sphère de coordination du ruthénium pour la première fois, permettant leur coordination comme chélate monoanioniques. Selon le précurseur de ruthénium employé, des espèces dinucléaire comportant des halogénures pontants ou des complexes « demi-sandwich » dérivés du cymène ont pu être isolés et caractérisés. Il a été montré que le ligand METAMORPhos joue un rôle dans le clivage hétérolytique du dihydrogène, puisque les complexes « demi-sandwich » peuvent être convertis en monohydrure neutre quand ils sont exposés au  $H_2$ . La chimie de substitution sur les complexes dérivés du cymène a aussi été étudiée, ce qui a permis la synthèse d'adduits de l'acétonitrile. Les structures cristallines de quatre complexes ruthénium-METAMORPhos établissent avec précision le mode de liaison de la structure PNSO. Cette étude permet le développement ultérieur de systèmes catalytiques qui peuvent mettre à profit la nature acido-basique du ligand METAMORPhos.



**Schéma 2.** Activation hétérolytique du  $H_2$  par un complexe « demi-sandwich » de METAMORPhos.

Les contributions présentées dans cette thèse constituent des avancées vers l'imitation de certains aspects de systèmes catalytiques naturels, en particulier leurs caractères Complexes. Ce travail montre qu'en adoptant la notion de Complexité, il devient possible de définir de nouvelles approches dont les résultats excèdent ceux des approches traditionnelles. La Chimie et la Complexité, en tant que sujets académiques, ont été peu confrontées l'une à l'autre. Nous sommes convaincus que cette thèse contribuera à l'élaboration d'un cadre conceptuel pour l'utilisation de la Complexité en catalyse. A l'avenir, une importance grandissante sera donnée à la compréhension et l'élaboration de systèmes catalytiques synthétiques de plus en plus complexes, qui permettront la mise en place de technologies propres pour une chimie durable.