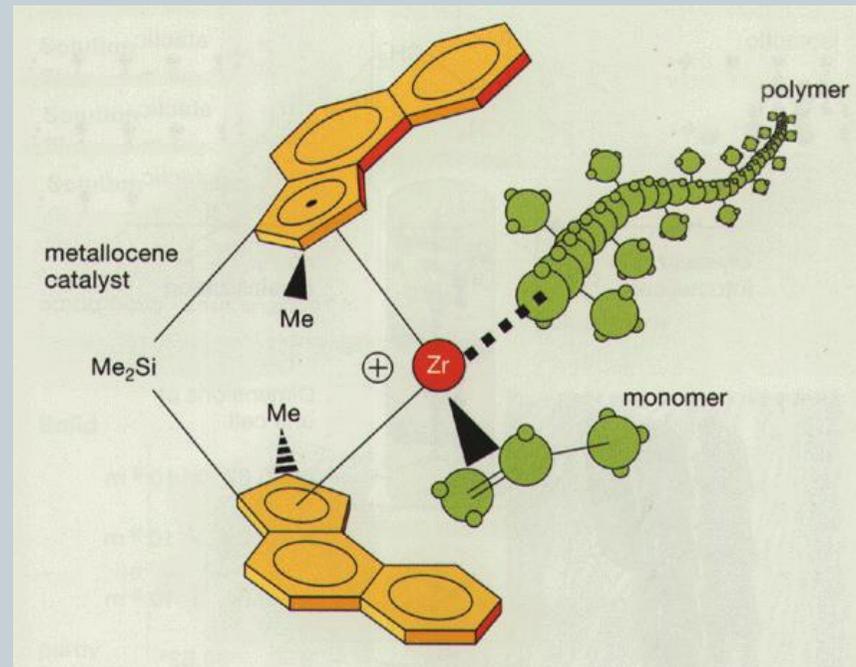
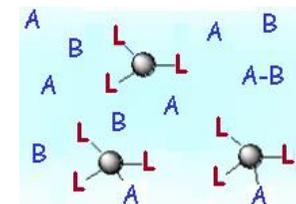


## 2 – Grands procédés industriels en catalyse homogène



# Principe de la catalyse homogène



- catalyseur est liquide ou en solution
- utilisé industriellement quand la sélectivité est importante (10 à 15% du marché)

**Catalyseur homogène** = métal + ligand → solubiliser et stabiliser le catalyseur  
réactivité, stéréosélectivité

<b>Sc</b> Scandium 3d4s <sup>2</sup>	<b>Ti</b> Titane 3d4s <sup>2</sup>	<b>V</b> Vanadium 3d4s <sup>2</sup>	<b>Cr</b> Chrome 3d4s <sup>2</sup>	<b>Mn</b> Manganèse 3d4s <sup>2</sup>	<b>Fe</b> Fer 3d4s <sup>2</sup>	<b>Co</b> Cobalt 3d4s <sup>2</sup>	<b>Ni</b> Nickel 3d4s <sup>2</sup>	<b>Cu</b> Cuivre 3d4s <sup>2</sup>	<b>Zn</b> Zinc 3d4s <sup>2</sup>
<b>Y</b> Yttrium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Zr</b> Zirconium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Nb</b> Niobium 4d4s <sup>2</sup>	<b>Mo</b> Molybdène 4d5s <sup>2</sup>	<b>Tc</b> Technécium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Ru</b> Ruthénium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Rh</b> Rhodium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Pd</b> Palladium 4d5s <sup>2</sup>	<b>Ag</b> Argent 4d5s <sup>2</sup>	<b>Cd</b> Cadmium 4d5s <sup>2</sup>
<b>Lu</b> Lutétium 5d7s <sup>2</sup>	<b>Hf</b> Hafnium 5d7s <sup>2</sup>	<b>Ta</b> Tantale 5d4s <sup>2</sup>	<b>W</b> Tungstène 5d4s <sup>2</sup>	<b>Re</b> Rhenium 5d4s <sup>2</sup>	<b>Os</b> Osmium 5d4s <sup>2</sup>	<b>Ir</b> Iridium 5d4s <sup>2</sup>	<b>Pt</b> Platine 5d4s <sup>2</sup>	<b>Au</b> Or 5d7s <sup>2</sup>	<b>Hg</b> Mercure 5d7s <sup>2</sup>

catalyse **acide** :  $\text{AlCl}_3$ , alkylations et acylations de Friedel-Crafts

catalyse **complexe MdT** :  $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ , hydrogénations alcènes peu encombrés

catalyse **complexe MdT** :  $\text{Rh}(\text{CO})_4\text{I}_2$ , hydroformylations, synthèse acide acétique

catalyse **métallocènes** :  $\text{TiCl}_3$ , MAO, polymérisations Ziegler-Natta, PE, PP

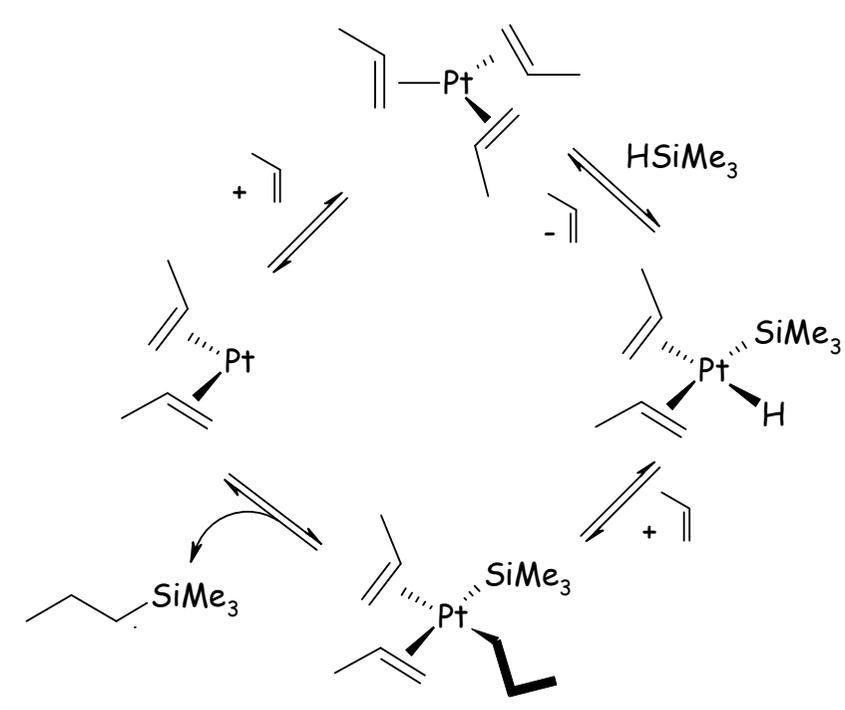
catalyse **asymétrique** :  $[\text{Rh}(\text{COD}(\text{DIAMP})_2)^+\text{BF}_4^-]$ , synthèse L-DOPA

# 1. Rappels de Chimie Organométallique



**Chimie organométallique** = compréhension de la catalyse au niveau moléculaire

**Composés organométalliques** = contiennent au moins une liaison M-C



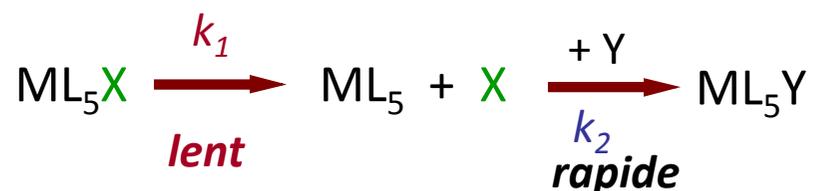
## *Comment s'en sortir ?*

- règle des 18 électrons
- compréhension de la liaison M-L
- étapes réactionnelles élémentaires

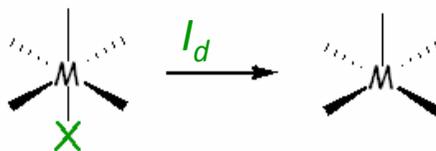
# Etapas élémentaires du cycle catalytique : substitution

mécanisme dissociatif («  $S_N1$  »)

! groupe partant X

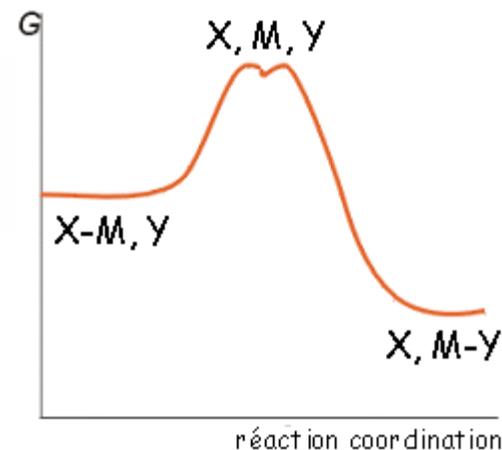


2-1



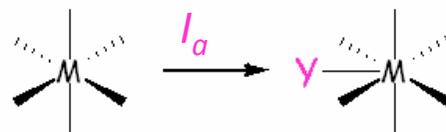
$$v = k_1 [ML_5X]$$

$$k_1 (s^{-1})$$



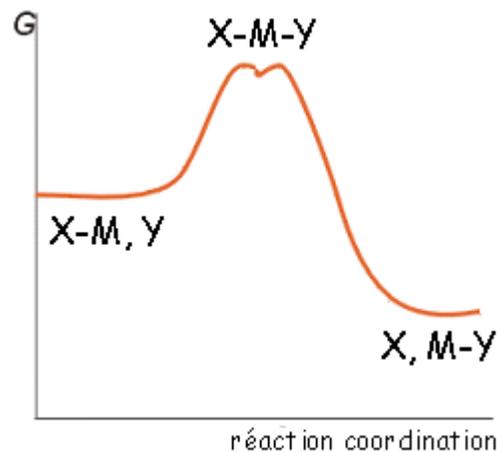
mécanisme associatif («  $S_N2$  »)

! groupe entrant Y



$$v = k_1 [ML_5X][Y]$$

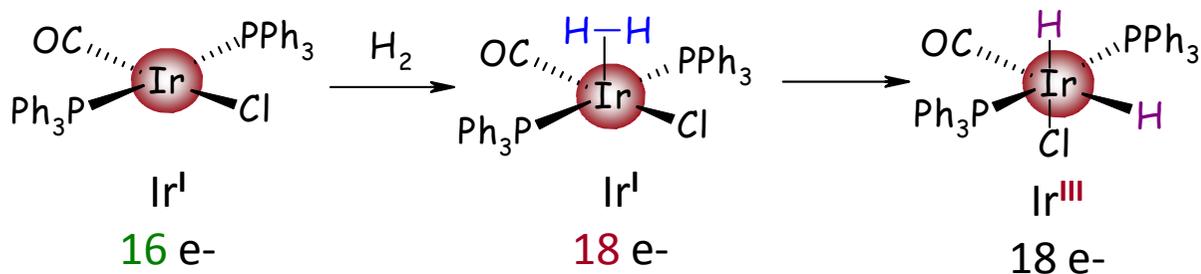
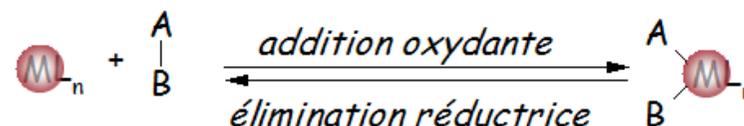
$$k_1 (s^{-1} \cdot M^{-1})$$



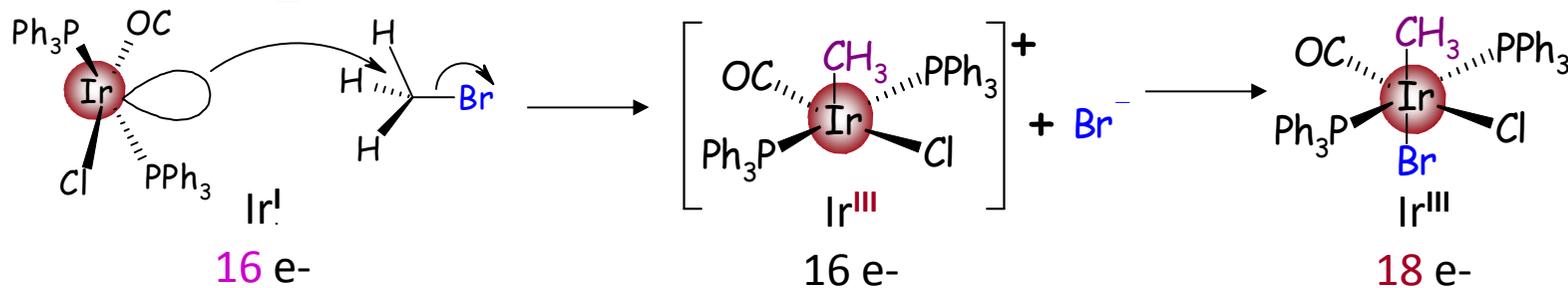
# Etapas élémentaires : addition oxydante/élimination réductrice

2-1

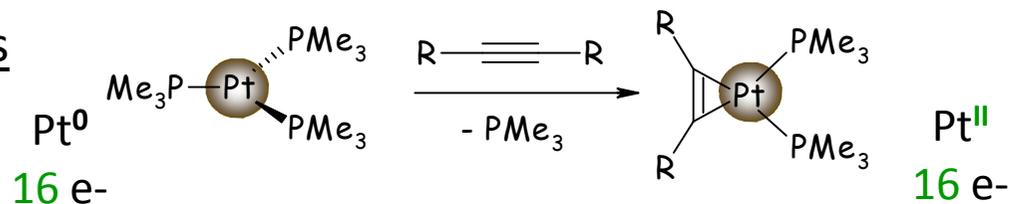
mécanisme concerté à trois centres  
(ligands non polarisés, non E<sup>+</sup>)



mécanisme S<sub>N</sub>2 (ligands polarisés, E<sup>+</sup>)

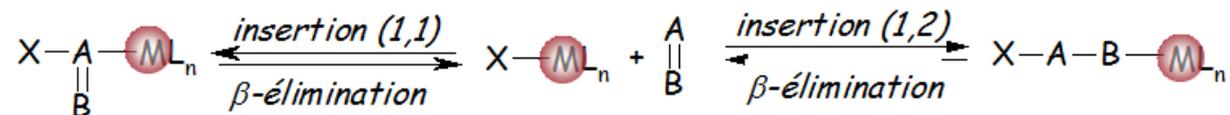


ligands intacts

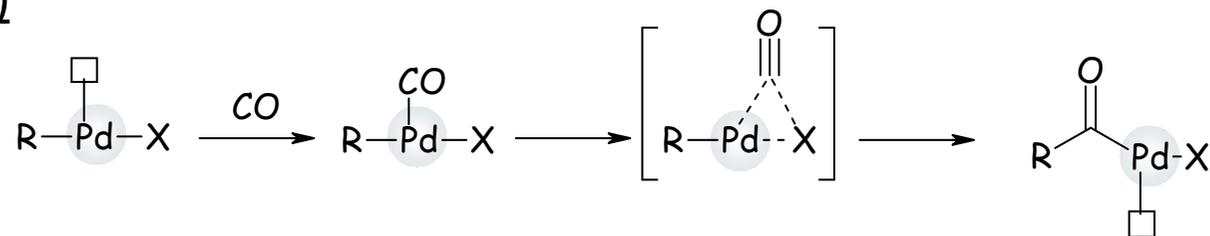


# Etapas élémentaires : insertion-migration/ $\beta$ -élimination

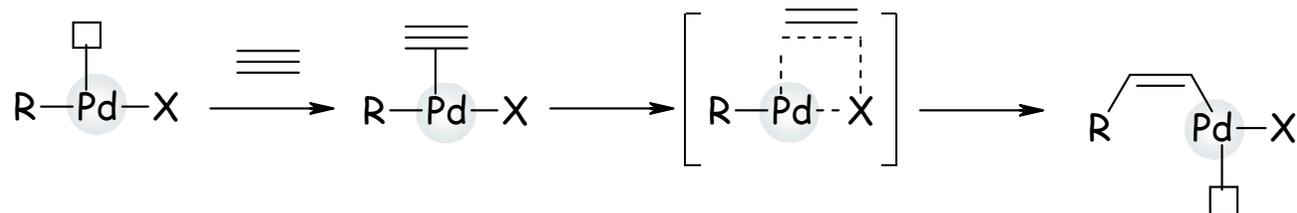
2-1



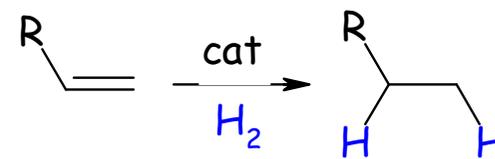
## insertion (1,1)



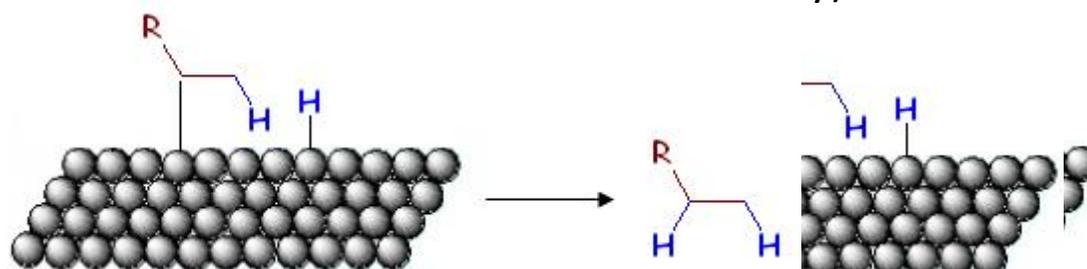
## insertion (1,2)



## 2 - Catalyse sur complexe organométallique hydrogénations de Wilkinson



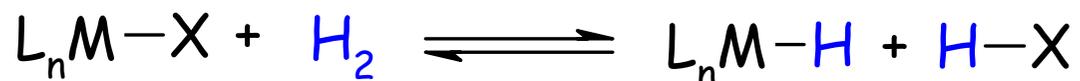
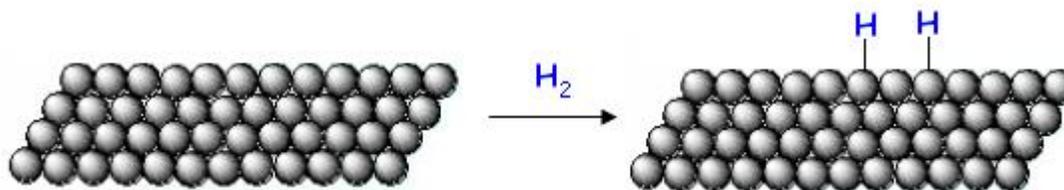
« Vision du chimiste **organicien** »  
Catalyseur hétérogène (Ni Raney)



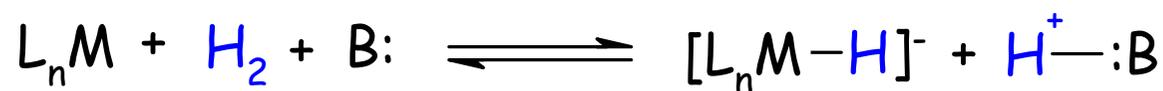
1. **adsorption** de  $\text{H}_2$  sur le catalyseur métallique = **activation**
2. **adsorption** de l'alcène sur le catalyseur métallique = **rapprochement des sites réactionnels**
3. **addition** de H sur l'alcène = **hydrogénation**
4. **désorption** de l'alcène hydrogéné

## Etape-clé : activation de H<sub>2</sub> par le catalyseur

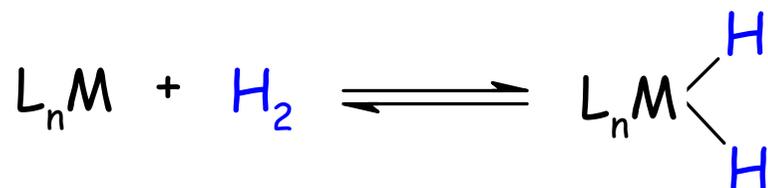
2-2



*hydrogénolyse*  
catalyseur lanthanide (Lu)

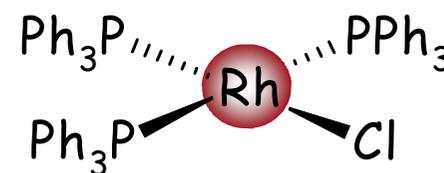


*rupture hétérolytique*  
catalyseur ruthénium



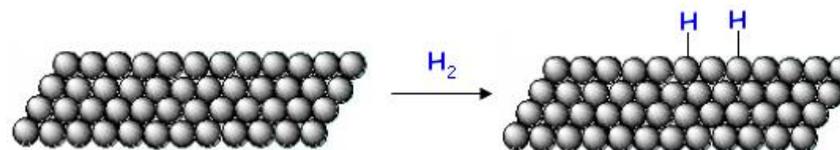
*addition oxydante*  
catalyseur de Wilkinson

# Catalyseur de Wilkinson



2-2

Comment être certain que l'hydrogène se fixe au métal ?

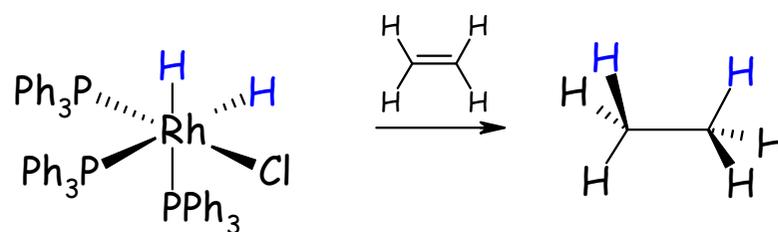


actif avec mélange  $\text{H}_2/\text{D}_2$

\* intervention d'un complexe type tri-hydrure Rh(III)

\* réaction stoechiométrique

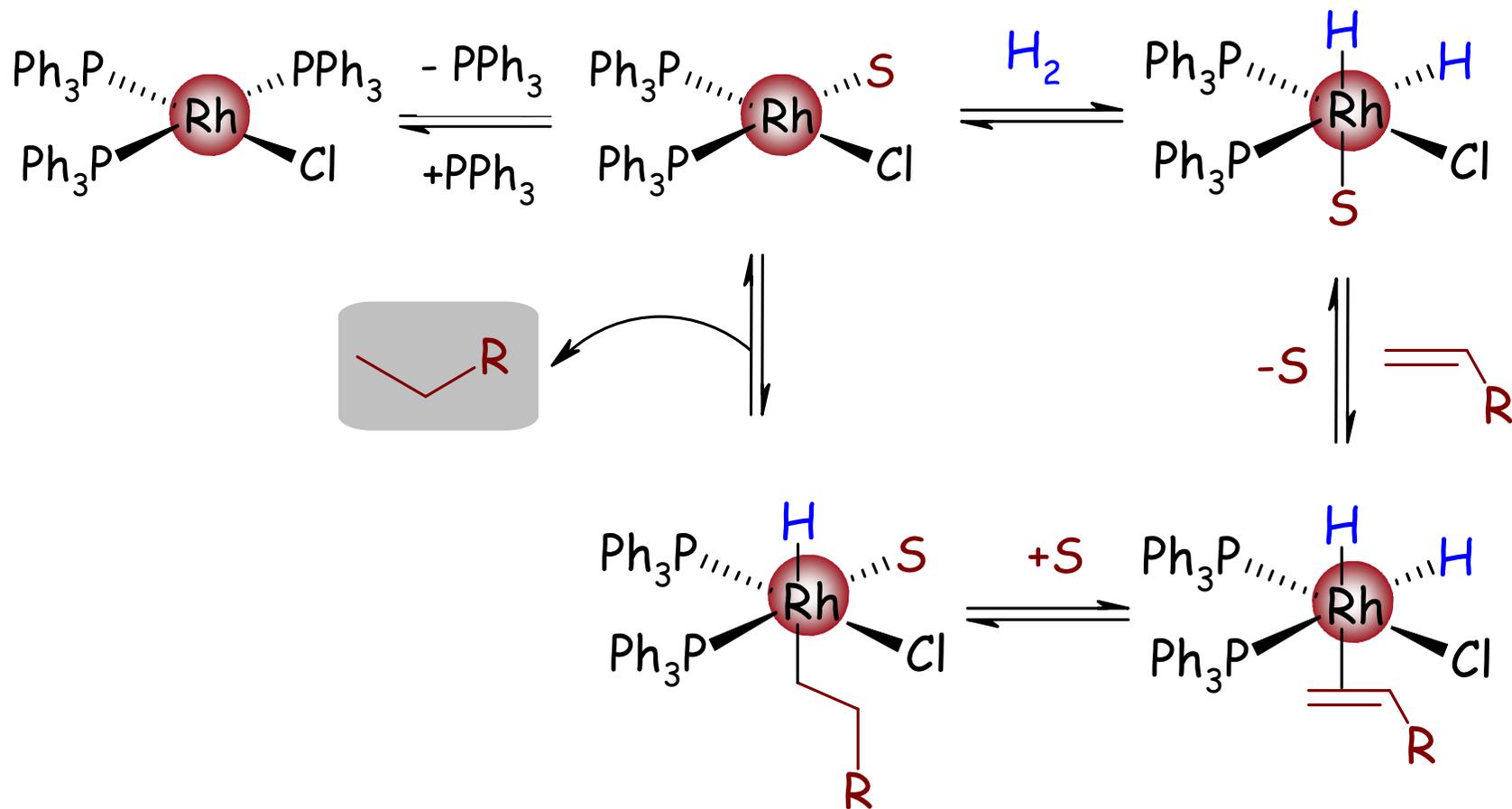
\* stéréochimie : *syn* addition



# Catalyseur de Wilkinson

## Mécanisme d'hydrogénation

2-2

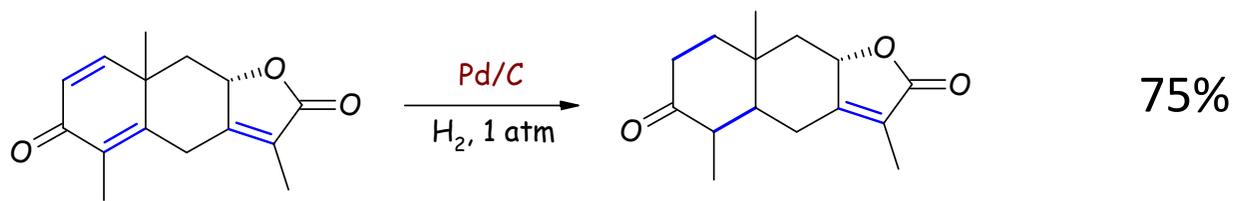


# Catalyseur de Wilkinson

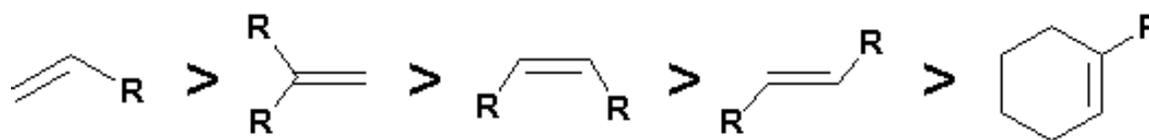
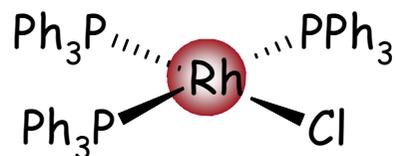
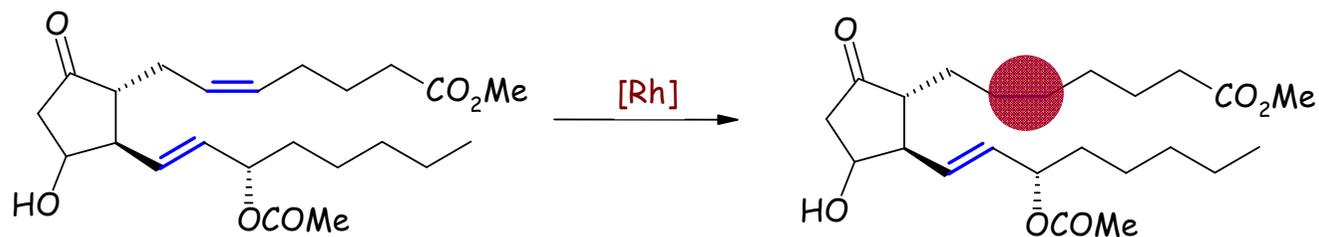
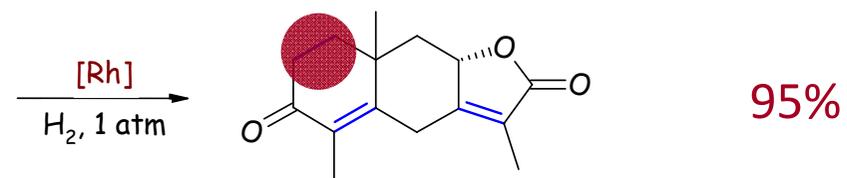
Ses « + »

2-2

+ sélectif que catalyseur hétérogène (régiosélectif)

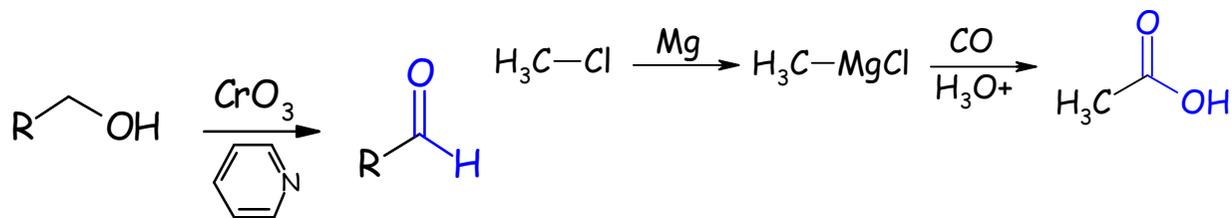
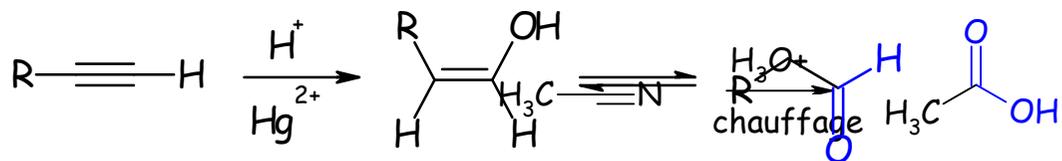
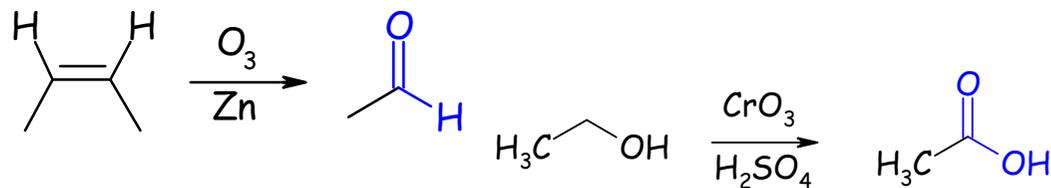
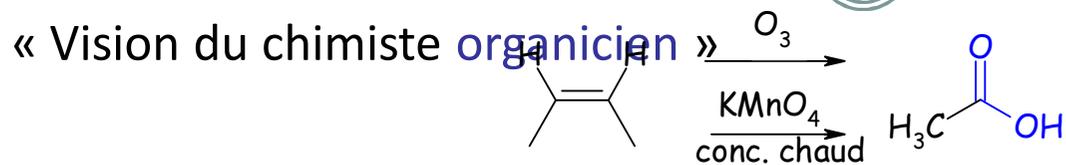
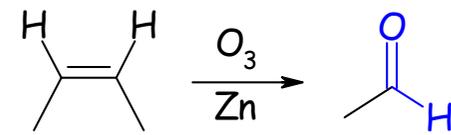


+ stéréosélectif (cis vs trans)



Encombrement stérique de l'alcène !  $\rightarrow$  hydrogénation régiosélective

# 3 - Catalyse sur complexe organométallique réactions de carbonylation

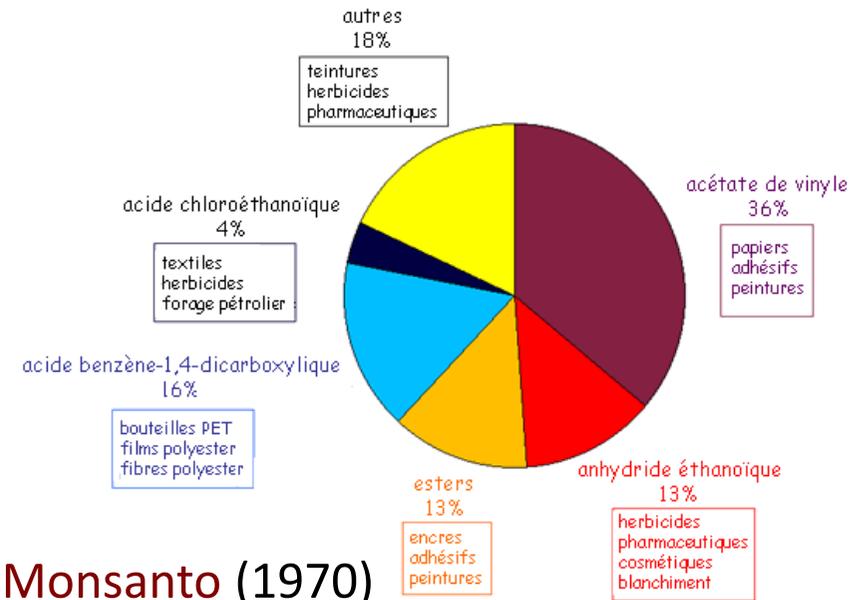
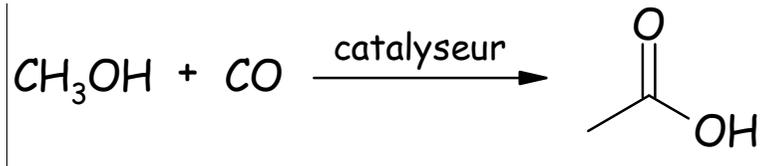


des métaux mais pas vraiment « catalytique »...

# Acide acétique : procédé Monsanto

2-3

**Production annuelle :**  
6 millions de tonnes



	Procédé <b>BASF</b>	Procédé <b>Monsanto (1970)</b>
<i>Catalyseur</i>	<b>Cobalt</b>	<b>Rhodium</b>
<i>Concentration</i>	10 <sup>-1</sup> M	10 <sup>-3</sup> M
<i>Température</i>	230°C	180°C
<i>Pression</i>	500-700 atm	30-40 atm
<i>Sélectivité</i>	90%	> 99%
<i>Effet de H<sub>2</sub></i>	sous produits	aucun

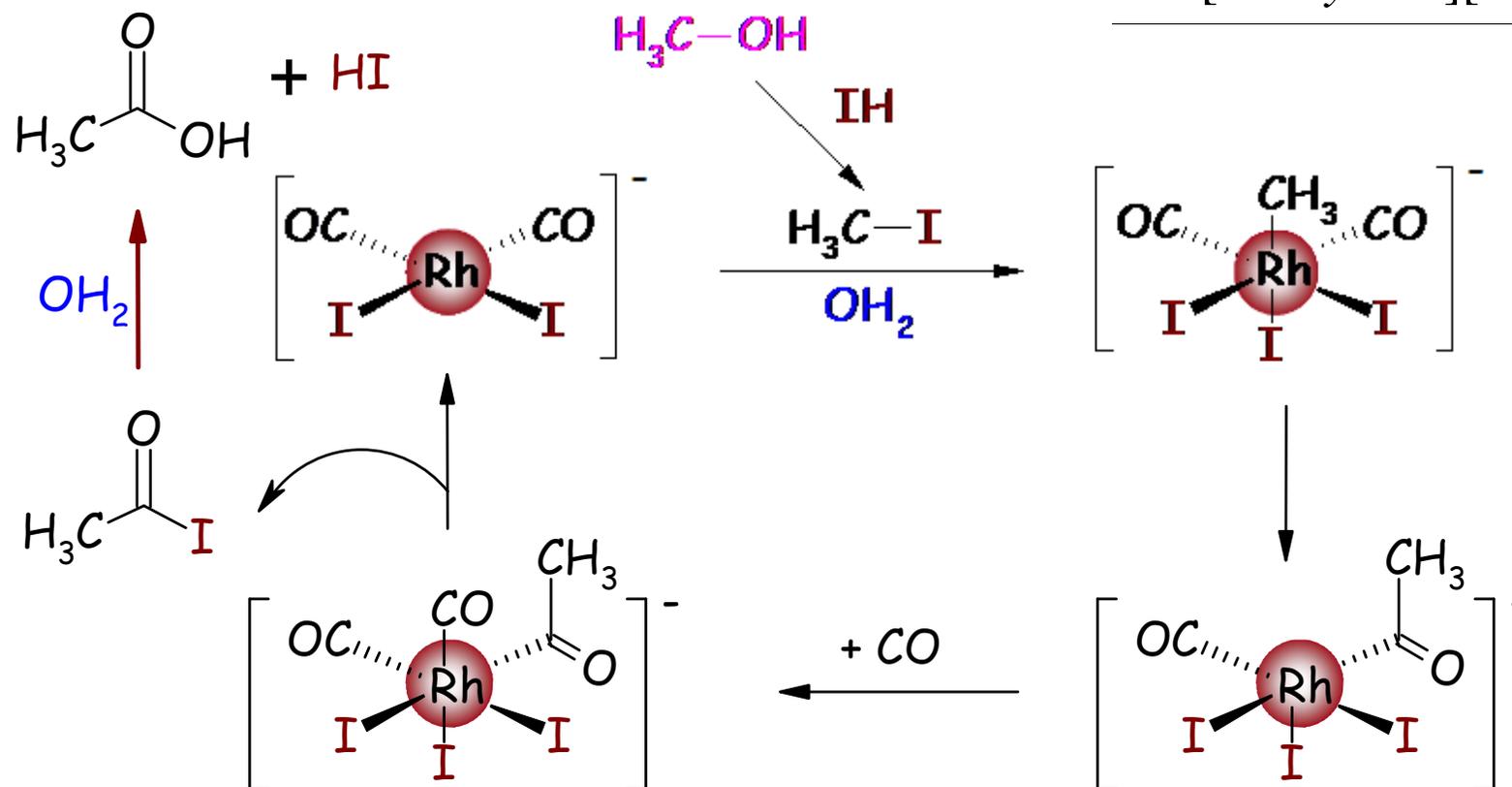
*jusqu'à 40wt% ! (EtOH, MeCHO, méthane)*

# Acide acétique : procédé Monsanto

# Mécanisme

2-3

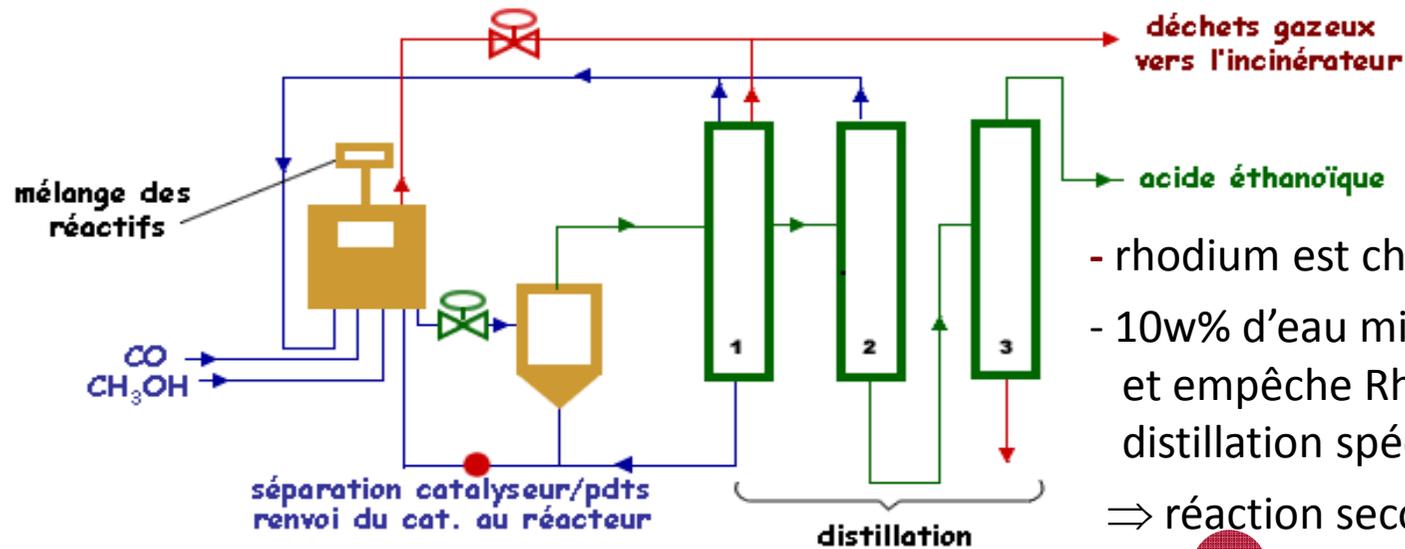
$$v \propto [\text{catalyseur}][\text{CH}_3\text{I}]$$



# Acide acétique : procédé Monsanto

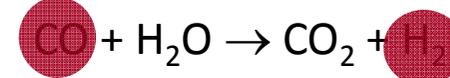
## Problèmes et coût du procédé

2-3



- rhodium est cher ! (20€/g en 2016)
- 10w% d'eau minimum (vitesse max et empêche RhI<sub>3</sub>) ⇒ colonne de distillation spécifique (2)

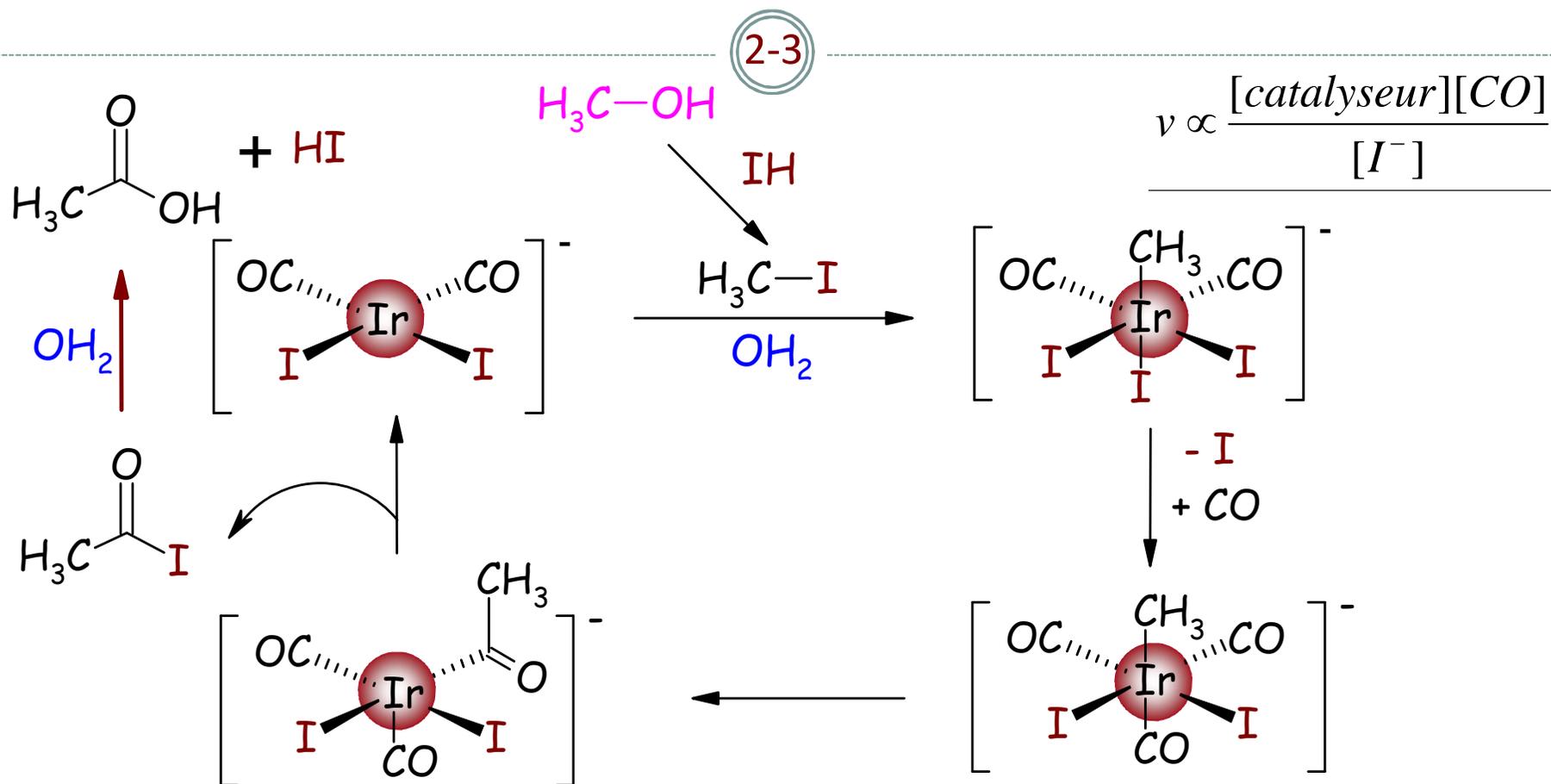
⇒ réaction secondaire avec CO :



- mélanges réactionnels très corrosifs (HI, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, ...) : installation tout acier inoxydable
- intermédiaires anioniques : solvants polaires
- 3 colonnes de distillation : 1 – impuretés à bas bp (MeI, éthanal)  
2 – eau  
3 – impuretés à haut bp (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)

# Acide acétique : procédé Cativa (BP, 1996)

## Mécanisme



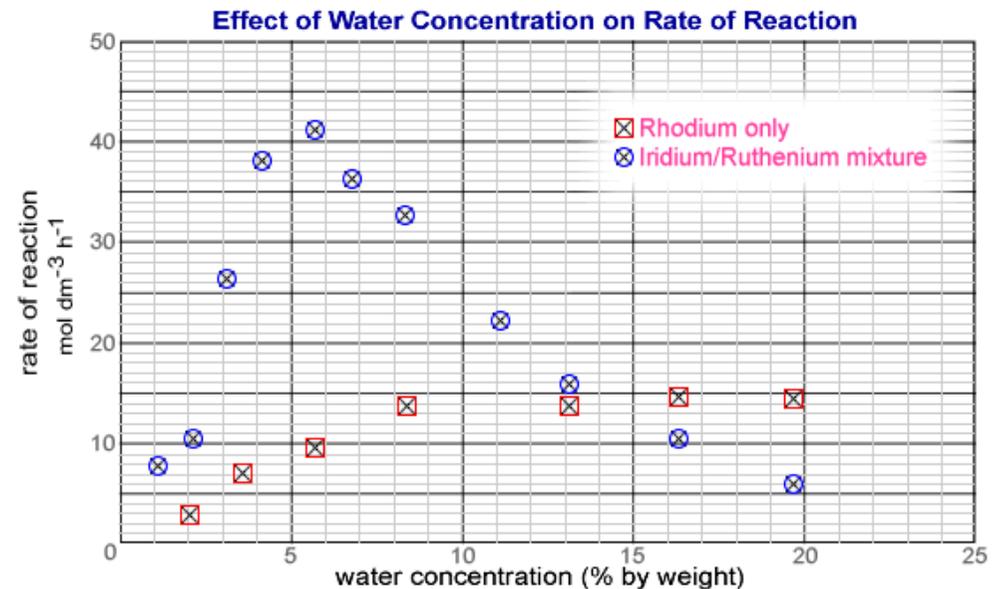
# Acide acétique : procédé Cativa

## Promoteurs Teneur en eau

2-3

	promoteur	promoteur r/lr (mol.)	$V_{\text{carbonylation}}$ (mol dm <sup>-3</sup> h <sup>-1</sup> )
1	-	-	8.2
2	Lil	1:1	4.3
3	Ru(CO) <sub>4</sub> I <sub>2</sub>	5:1	21.6
4	Os(CO) <sub>4</sub> I <sub>2</sub>	5:1	18.6
5	Re(CO) <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	5:1	9.7
6	W(CO) <sub>6</sub>	5:1	9.0
7	ZnI <sub>2</sub>	5:1	11.5
8	CdI <sub>2</sub>	5:1	14.7
9	Ru(CO) <sub>4</sub> I <sub>2</sub>	-	0

$$v \propto \frac{[\text{catalyseur}][\text{CO}]}{[I^-]}$$



**Rh** : 10w% d'eau minimum

vitesse max, empêche précipitation RhI<sub>3</sub>

réaction secondaire avec CO : ventilation, pdts réduction

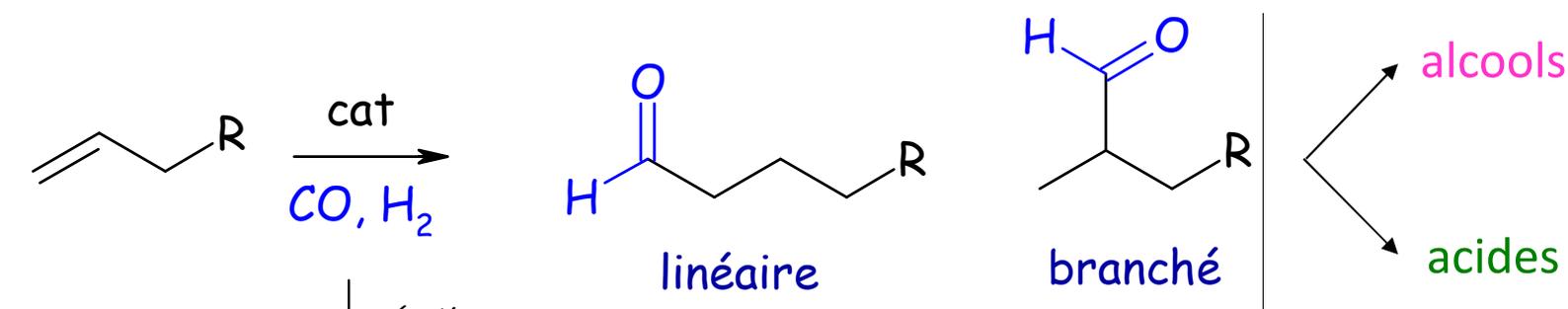
**lr** : 5w% d'eau maximum

vitesse max, complexe lr 100x moins cher, très stable, totalement recyclé

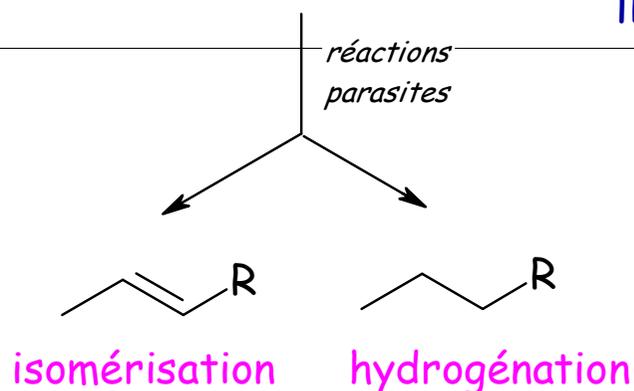
lr ne catalyse pas la réaction avec CO

# Hydroformylation

2-3



7.5 Mtonnes / an



Catalyseurs :

$\text{HCo}(\text{CO})_4$  (Exxon, BASF) et  $\text{HCo}(\text{CO})_3(\text{PR})_3$  (Shell)

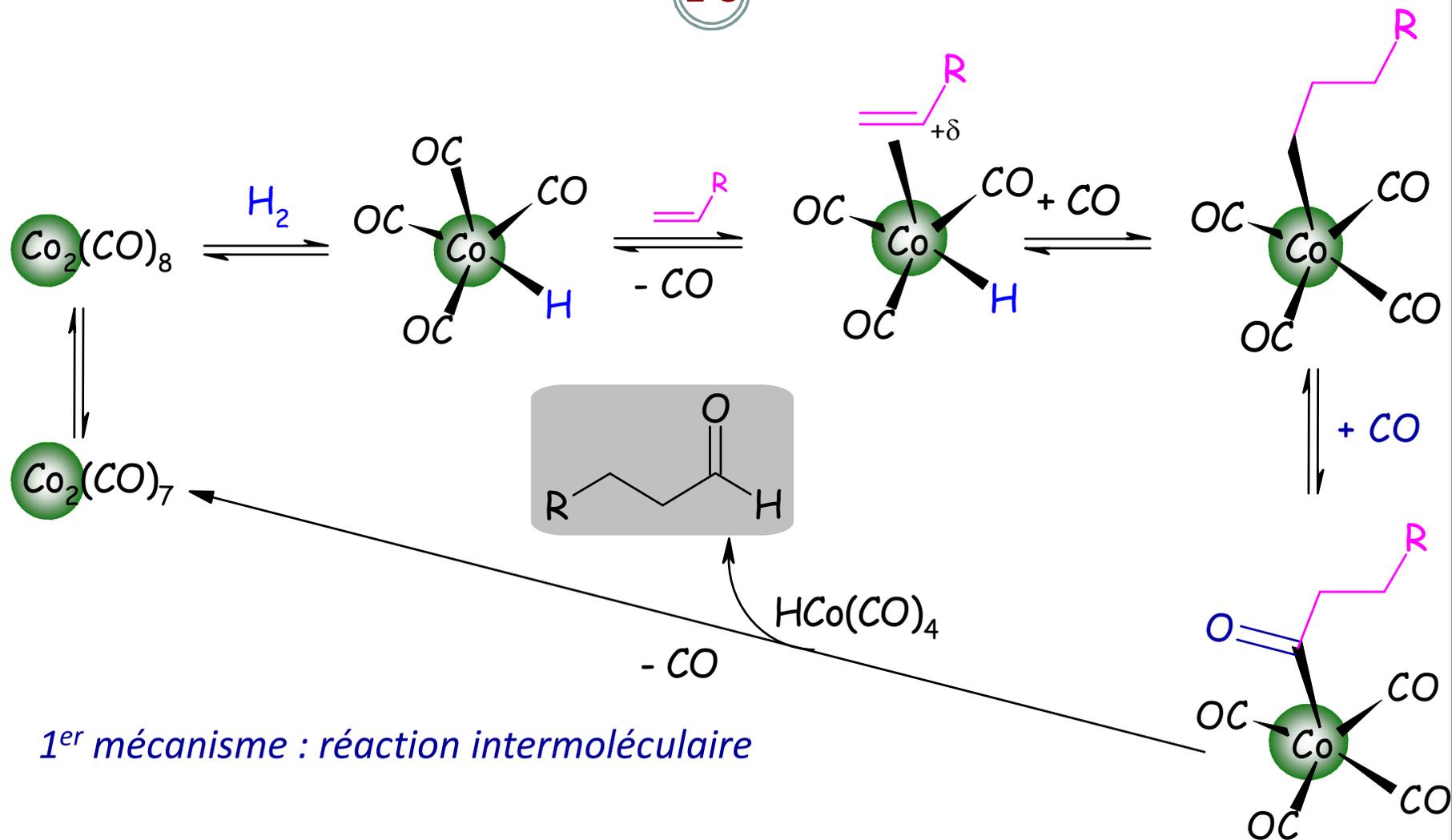
$\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh})_2$  (Union Carbide, Hoechst, BASF)

**Applications** : détergents, surfactants pour maquillage, solvants, lubrifiants, intermédiaires chimiques (vitamine A)

# Hydroformylation : procédé Roelen

## Mécanisme de Heck-Breslow

2-3



1<sup>er</sup> mécanisme : réaction intermoléculaire

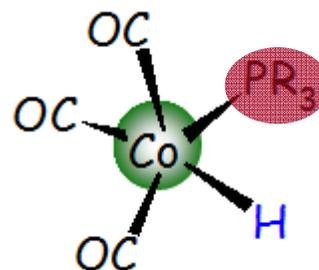
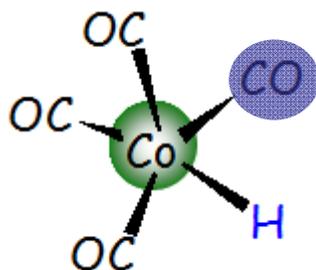
étape limitante: addition oxydante



# Hydroformylation

## Régiosélectivité : influence des ligands

2-3



Température

110-180°C

Pression  $P_{CO}$

200-300 atm

Linéaire/branché

5/1

100-180°C

50-100 atm

8/1

avantages

{ meilleure stabilité en T°  
P<sub>CO</sub> nécessaire ↘ (50 atm vs 200)  
voie linéaire favorisée(+ sélectif)

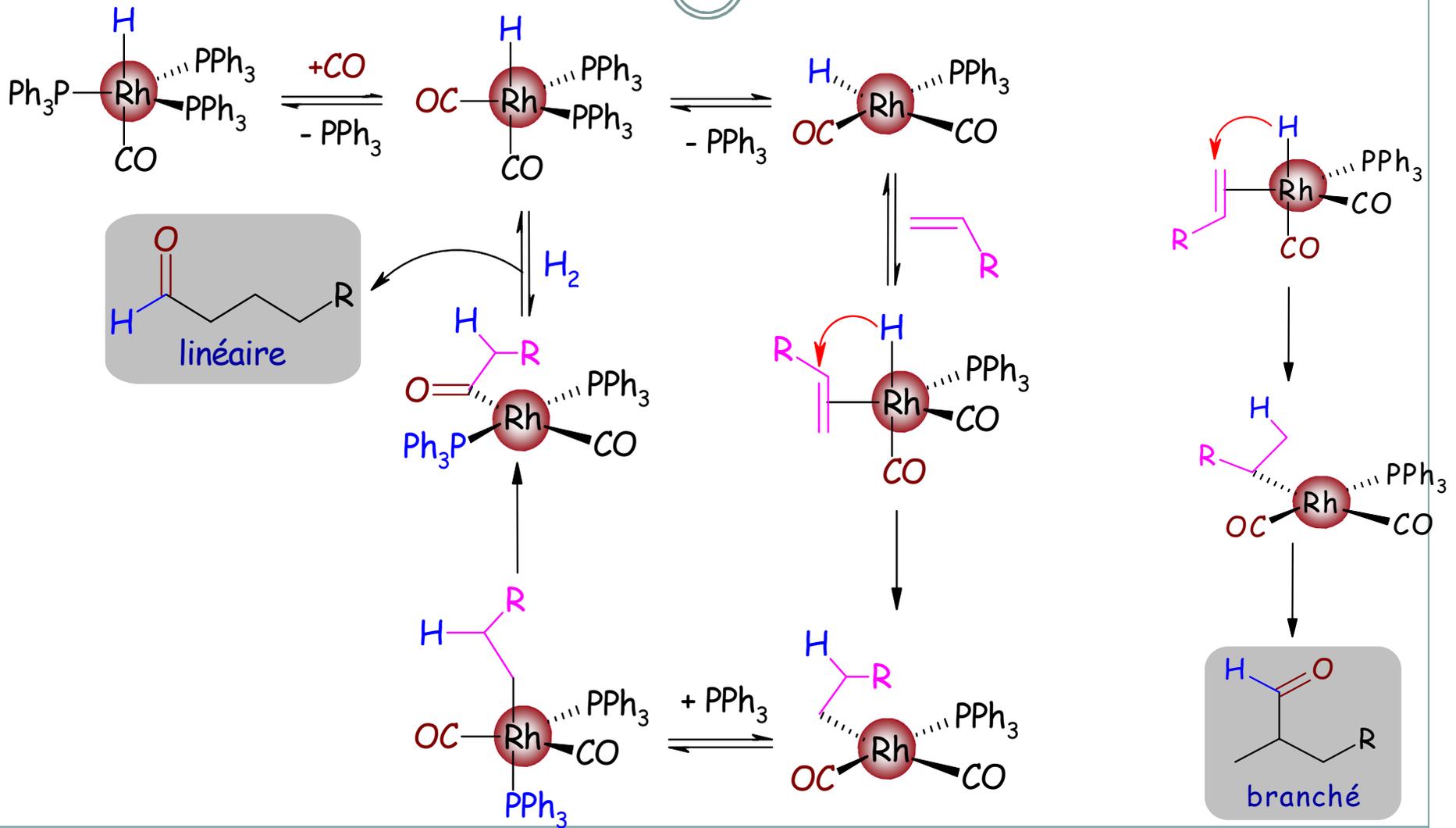
inconvénients

{ catalyseur – réactif (5-10 fois + lent CO/alcène)  
H + "acide" = hydrogénation possible

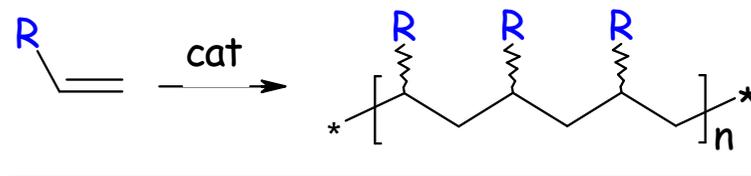
# Hydroformylation : procédé Union Carbide

# Mécanisme

2-3



# 4 - Catalyse sur métallocènes : polymérisations de Ziegler-Natta

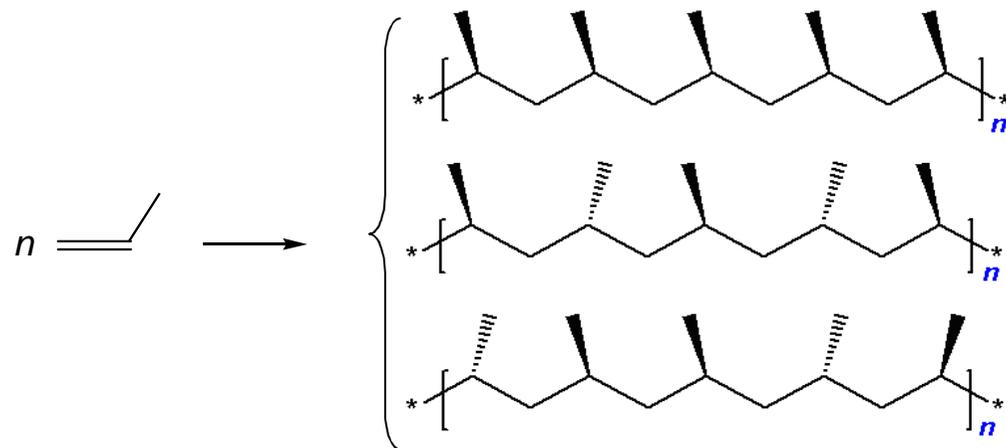


## Polypropylène

**Prod. annuelle** : 33 millions de tonnes (2003)

**Cons. annuelle** : 30 millions de tonnes (2003)

## Tacticité du Polypropylène



isotactique

$T_f = 220^\circ\text{C}$

syndiotactique

$T_f = 270^\circ\text{C}$

atactique

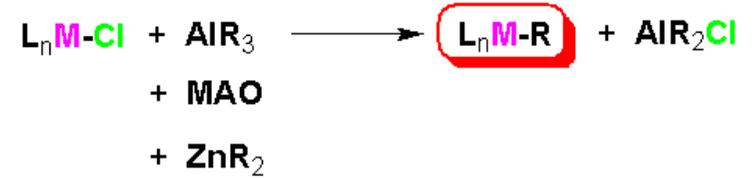
$T_f = 90^\circ\text{C}$

industriel

bonnes p<sup>tés</sup> méca  
inertie chimique

cire

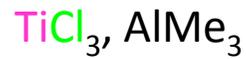
# Catalyseurs et co-catalyseurs



2-4



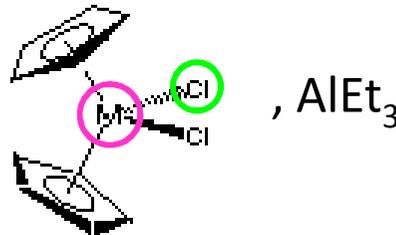
PE Ziegler (1955)



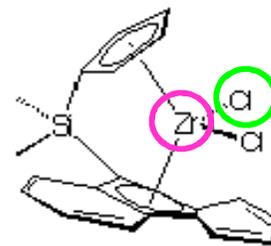
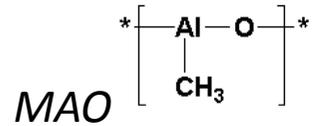
PP Natta (1955)



(1957)

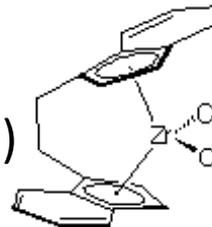


PP syndio Waymouth (1995)



**Métallocènes**  
catalyse homogène

PP iso Brintzinger, Kaminsky (1995)



# Mécanisme catalyse homogène

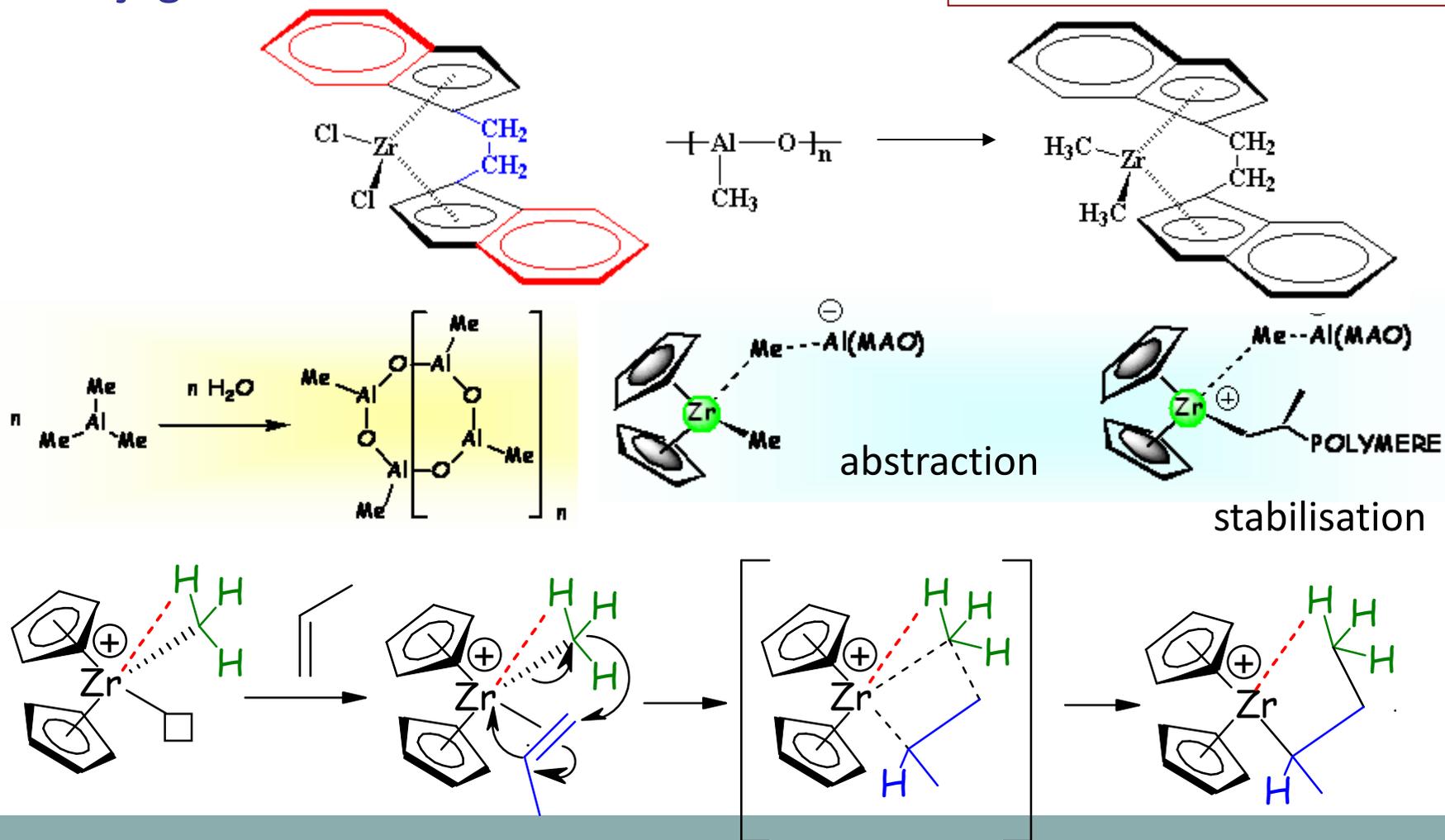
PP iso

Brintzinger, Kaminsky (1995)

2-4

## Amorçage

Rdt x100, isotacticité > 99%



# Régler la tacticité en fonction du catalyseur : « design » du catalyseur

+ *cis-addition*  
+ *méthyle du monomère en anti*

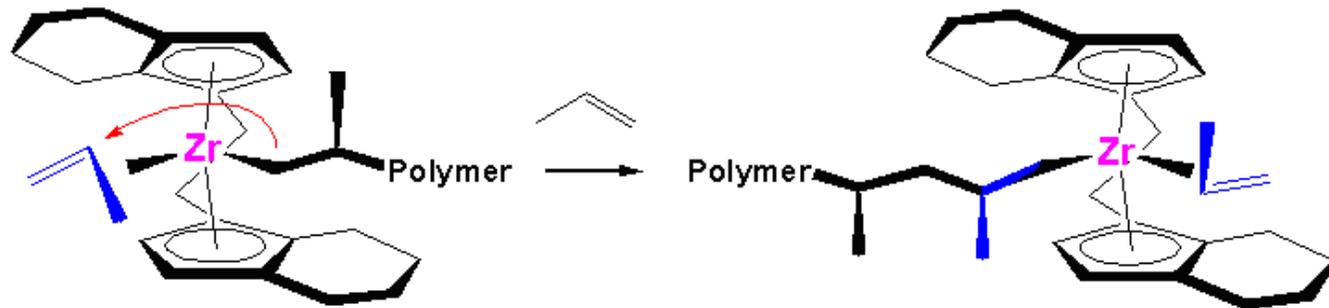
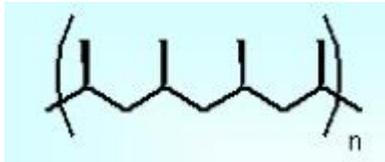
2-4

Catalyseur **symétrique**

PP iso

Brintzinger, Kaminsky (1995)

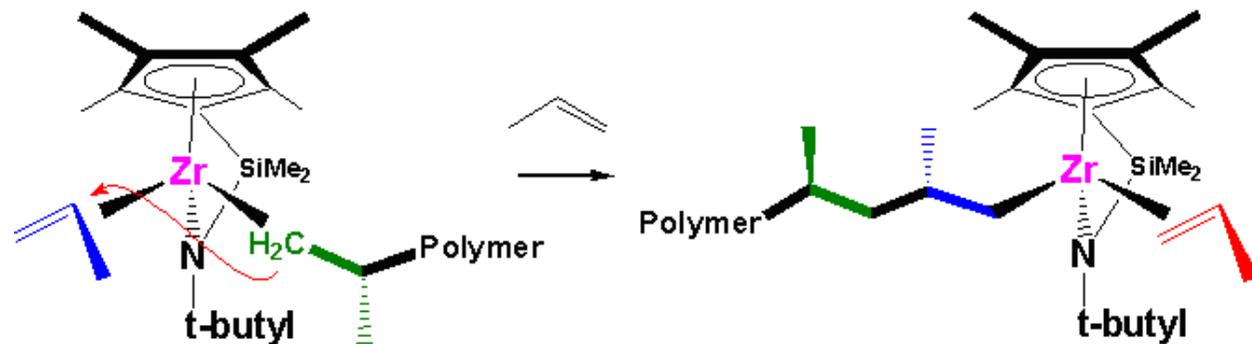
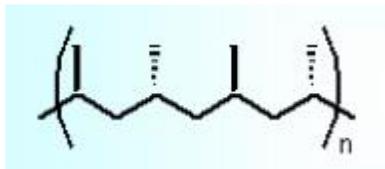
**ISO**



Catalyseur **asymétrique**

PP syndio, Waymouth (1995)

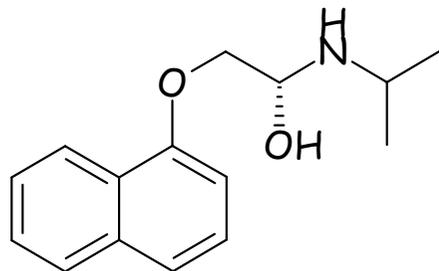
**SYNDIO**



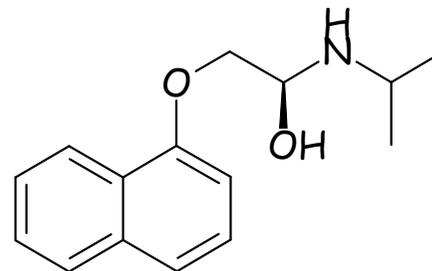
# 5 - Catalyse asymétrique

## Effet de la chiralité

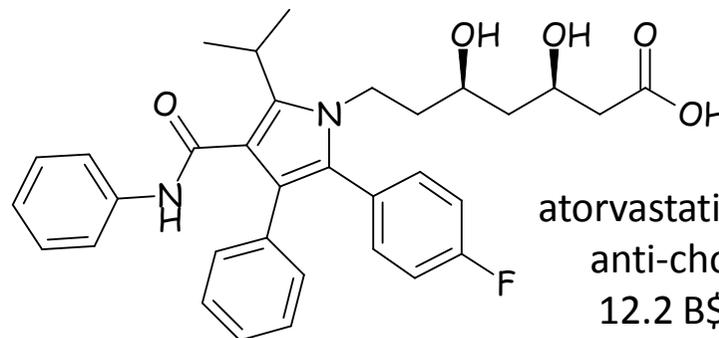
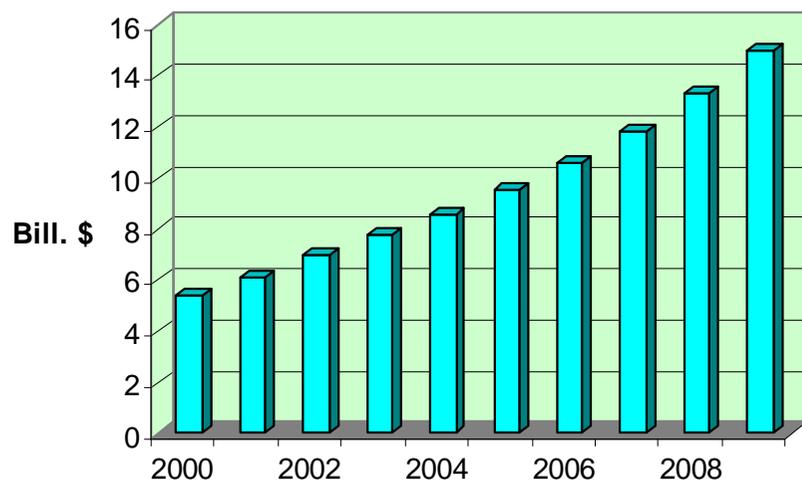
(-)-propranolol  
β-bloquant



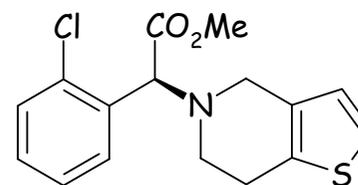
(+)-propranolol  
contraceptif



## Production industrielle



atorvastatine (Lipitor)  
anti-cholestérol  
12.2 B\$ (2005)



clopidogrel (Plavix)  
athérosclérose  
3.7 B\$ (2005)

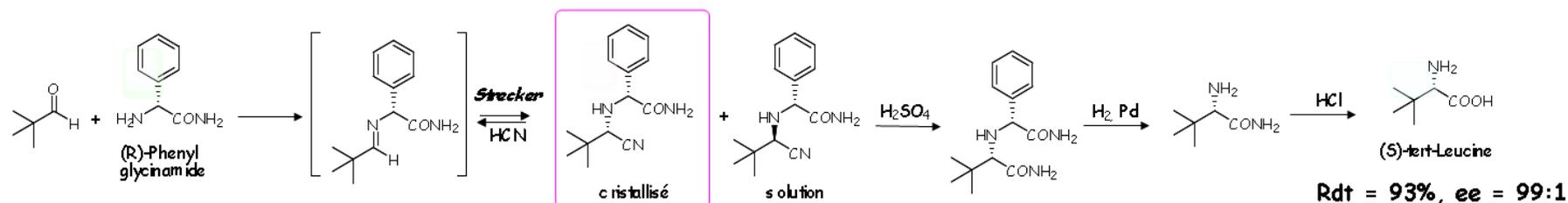
Croissance annuelle de 11 à 15 % par an

# Méthodes de synthèse asymétrique

2-5

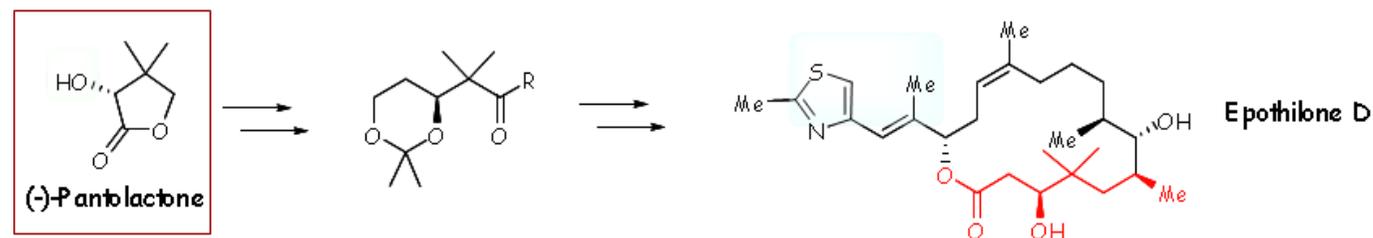
## Dédoublément de mélanges racémiques (diastéréoisomères, chromatographie chirale, enzymes, etc...)

DSM Fine Chemicals :  
inhibiteurs de la protéase du HIV



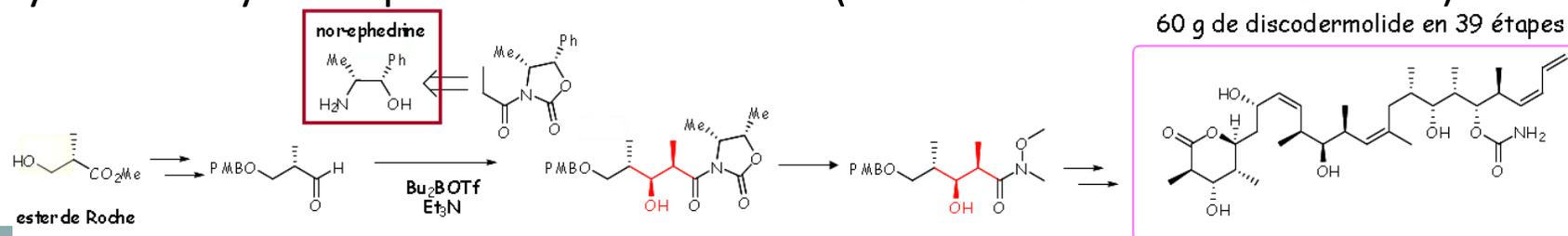
## Utilisation du *Réservoir Chiral* (Chiral Pool)

Schering AG : synthèse de l'épothilone D  
(*Synthesis*, 2005, 301)



## Synthèse asymétrique diastéréosélective (méthode de l'auxiliaire chiral)

Novartis  
60 g de discodermolide en 39 étapes  
2004



# Méthodes de synthèse asymétrique

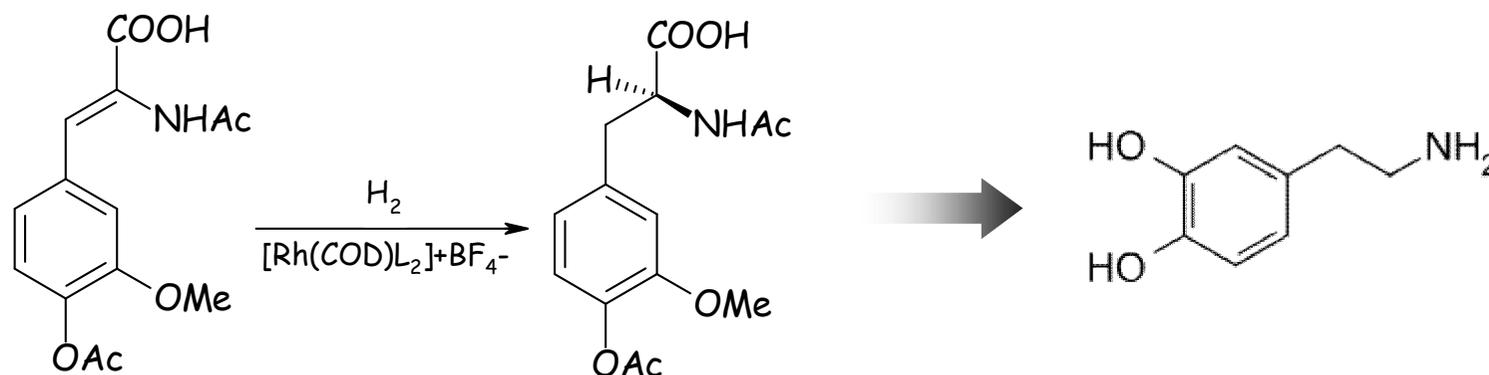


2-5

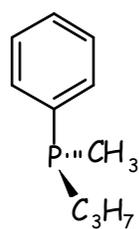
**Synthèse énantiosélective** (réactif chiral, catalyseur chiral)

*Monsanto : synthèse de L-DOPA (traitement Parkinson)*

**W.S. Knowles**  
Nobel Chimie 2001  
(Noyori, Sharpless)



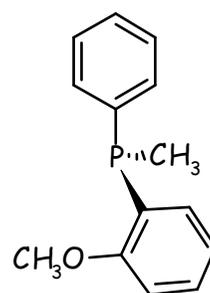
COD : 1,5-cyclooctadiène



PMPP

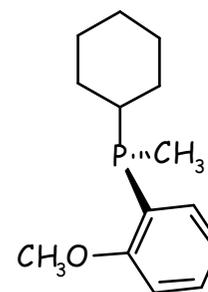
ee

28%



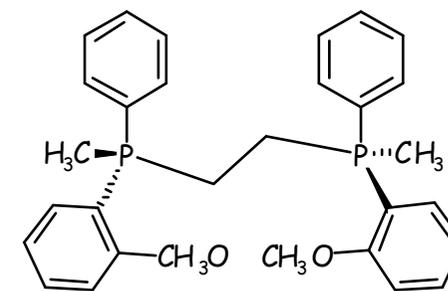
PAMP

60%



CAMP

85%



DIPAMP

95%

# Méthodes de synthèse asymétrique

2-5

## Critères pour le développement d'un catalyseur chiral en industrie

### ✓ Performances du catalyseur

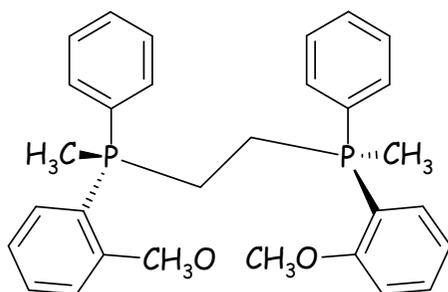
*Excès énantiomérique*

*Productivité du catalyseur*

*Activité du catalyseur*

### ✓ Coût du catalyseur (métal, ligand)

### ✓ Temps de développement du catalyseur (laboratoire, process, ...)



DIPAMP  
ee 95%

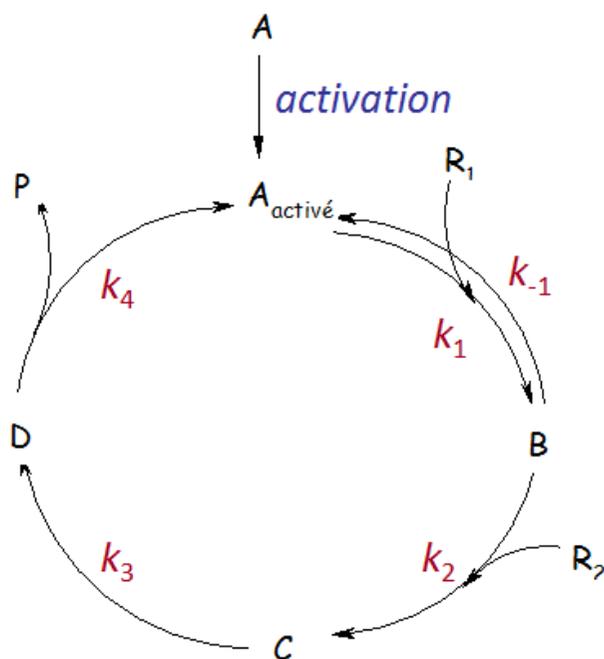
TON 20 000

TOF 1000 h<sup>-1</sup>

Mécanisme ?

## Pourquoi ?

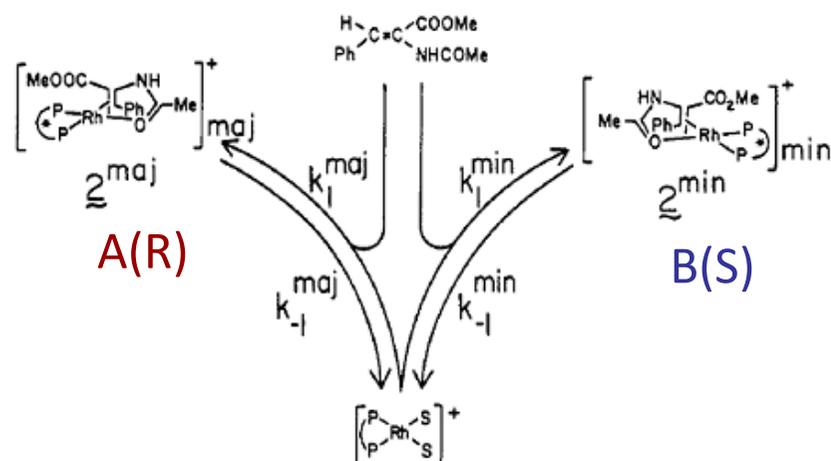
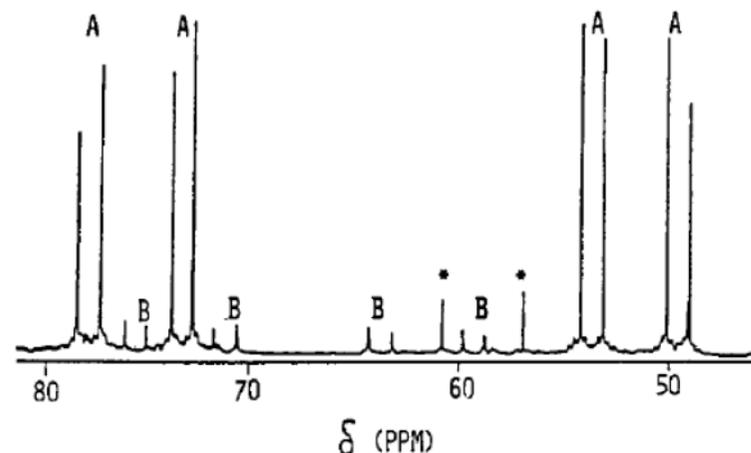
- ✓ Connaissance du cycle catalytique de la réaction
- ✓ Améliorer les performances du catalyseur (activité, sélectivité, ...)



- ✓ Cinétique du cycle ( $k_1-k_n$ ,  $V$ )  
RMN, UV-Vis, IR, CG, HPLC, électrochimie, marquages isotopiques...
- ✓ Identification des intermédiaires du cycle (A-D)  
RMN, RPE, RX, électrochimie, ...
- ✓ Chimie théorique  
états de transition, intermédiaires, étapes élémentaires, ...

## Performances du catalyseur

Effets de ligands, effets électroniques, stériques, corrélations structure activité (Hammett)

Spectre RMN  $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$  de  $[\text{Rh}(\text{mac})(\text{dipamp})]^+$ 

Mesure de  $K_{\text{dias}}$  par RMN  $^{31}\text{P} \Rightarrow K_{\text{dias}} = [\text{A(R)}]/[\text{B(S)}] = 11,5$  (21,8°C)

Mesure de  $K_1^{\text{tot}} = K_1^{\text{R}} + K_1^{\text{S}}$  par titrage UV-visible à 400 nm (1 jaune, 2 rouge)

$$K_1^{\text{R}} = k_1^{\text{R}}/k_{-1}^{\text{R}} \Rightarrow K_1^{\text{tot}} = 3,7 \cdot 10^4 \text{M}^{-1}$$

structure de 2R a été obtenue par cristallographie des RX

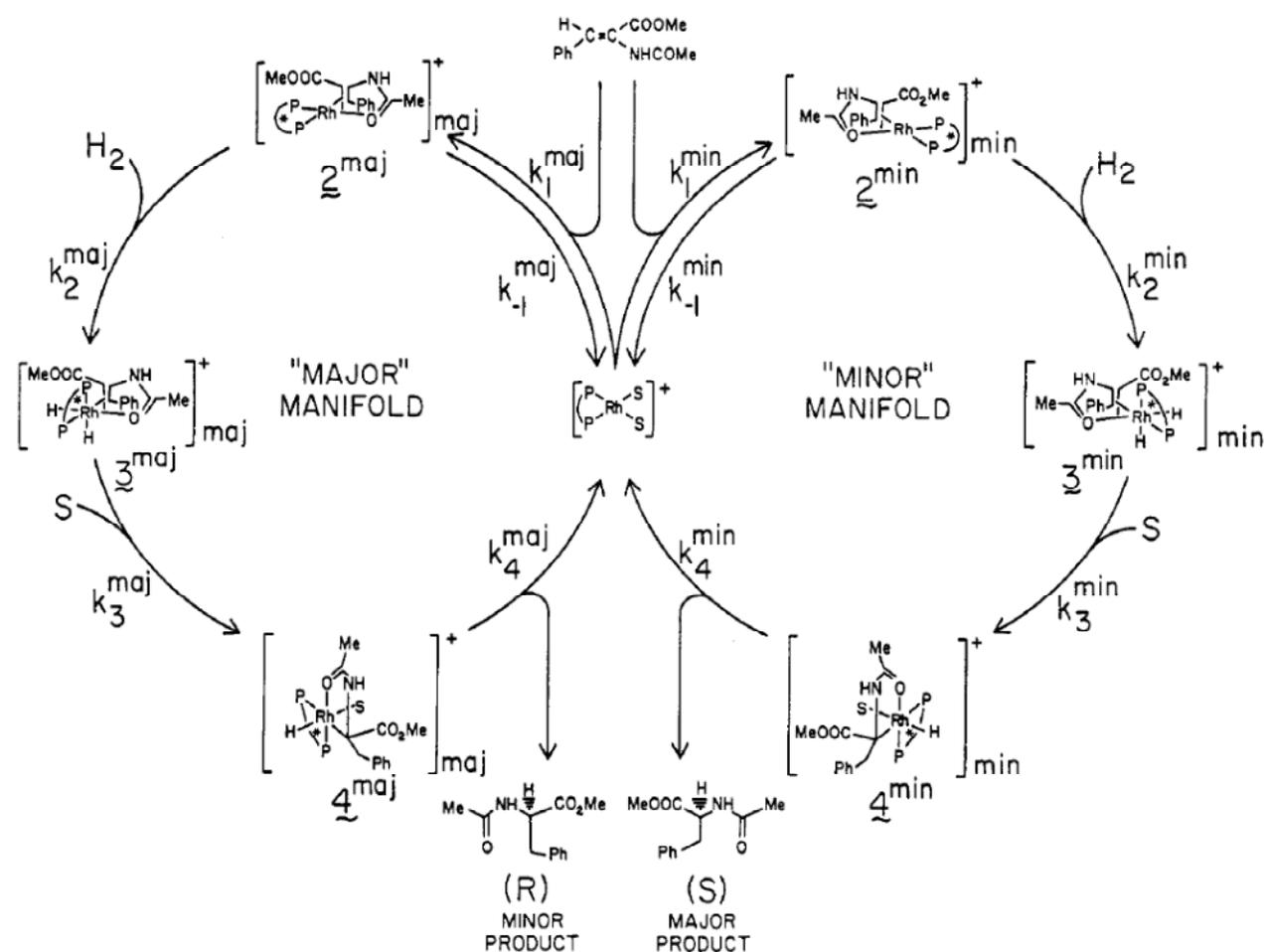
(J. Halpern *et al.*, *Organometallics*, **1990**, 9, 1392)

# Méthodes de synthèse asymétrique

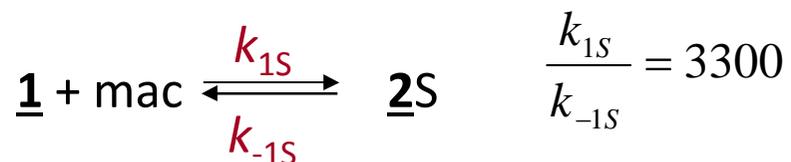
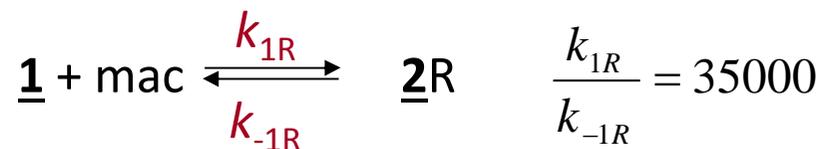
# Mécanisme

# hydrogénation énantiosélective

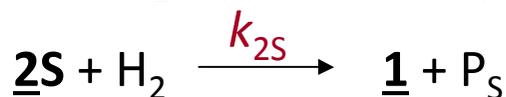
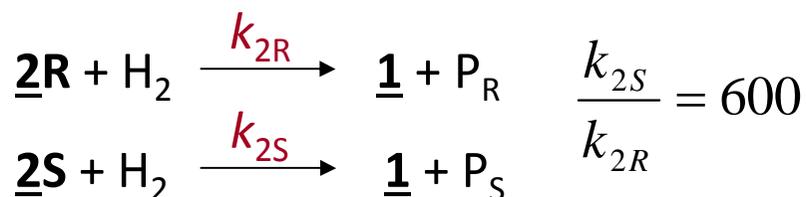
2-5



2-5



⇒ étape 2 limitante



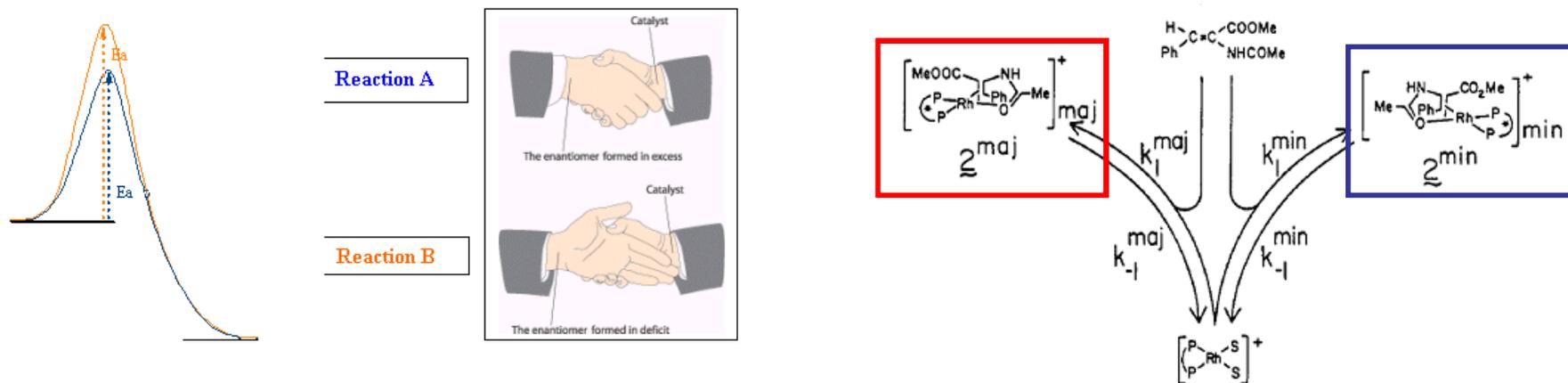
$$r_R = \frac{k_{1R} k_{2R} C_{H_2} C_{mac} C_{Rh}^{init}}{(k_{-1R} + k_{2R} C_{H_2}) \left( 1 + \frac{k_{1R} C_{mac}}{k_{-1R} + k_{2R} C_{H_2}} + \frac{k_{1S} C_{mac}}{k_{-1S} + k_{2S} C_{H_2}} \right)}$$

## Comment fonctionnent les catalyseurs chiraux ?

1. complexes de métaux de transition (ruthénium ou rhodium) avec des ligands chiraux
2. le catalyseur se lie simultanément à H<sub>2</sub> et au substrat
3. l'hydrogène peut s'additionner de deux façons conduisant aux deux énantiomères
4. le produit chiral est libéré

## Pourquoi le catalyseur chiral donne-t-il préférentiellement un seul énantiomère ?

- les chemins réactionnels des deux énantiomères sont différents
- les complexes de transition ≠ énantiomères  
= diastéréoisomères : E<sub>a</sub> différentes



Augmenter l'excès énantiomérique ? Modification des ligands