

L'asymétrie en chimie organique: des effets non-linéaires jusqu'à l'apparition de la vie.

Communication présentée au colloque « Les symétries » - 28 novembre 2014

Jean-Christophe M. MONBALIU*

Center for Integrated Technology and Organic Synthesis, Department of Chemistry, Building B6a, Room 3/16a University of Liège, Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium

1. Introduction

Les effets non-linéaires (NLE) en synthèse asymétrique se réfèrent à l'apparition d'une relation non-linéaire entre la pureté énantiomérique d'un auxiliaire catalytique ou stœchiométrique et la pureté énantiomérique du produit. Ces effets non-linéaires peuvent être positifs (amplification chirale) ou négatifs (déplétion chirale), menant à des produits avec un excès énantiomérique plus élevé ou plus faible que celui attendu. L'apparition d'un effet non-linéaire peut donc avoir des conséquences dramatiques sur la qualité du produit d'une transformation asymétrique. Cette revue propose un aperçu des implications des effets non-linéaires en synthèse asymétrique.

2. La recherche de la chiralité

Il a bien longtemps que le chimiste a pris conscience de l'importance de l'asymétrie – ou chiralité – en synthèse organique: le concept de chiralité fut introduit en 1815 par le chimiste français Biot. [1] Si les énantiomères d'une même molécule possèdent des propriétés physico-chimiques identiques dans un environnement achiral, leurs propriétés chimiques et pharmacologiques diffèrent dans un environnement chiral, tel qu'un organisme vivant (Figure 1a). Que ce soit pour la synthèse de principes pharmaceutiques actifs ou pour la préparation de parfums et d'arômes, il est donc crucial d'avoir un accès à des composés énantiomériquement purs. La Figure 1a illustre les énantiomères actifs de deux ingrédients pharmaceutiques: le (*S*)-citalopram et le (*S*)-oméprazole.

Les synthèses asymétriques sont nécessairement conduites en présence d'un auxiliaire chiral, introduit soit en quantité catalytique, soit en quantité stœchiométrique. Cet auxiliaire chiral peut être obtenu à partir de différentes sources: composés naturels [2a] ou synthétiques, ou par résolution de racémates. [2b] Dans la Figure 1b, un acide aminé naturel énantiomériquement pur a servi comme auxiliaire chiral pour l'obtention de la 2,5-dikétopipérazine *cyclo*(L-Leu-D-Pro) (composé **C**). Par contre, l'exemple **D** de la Figure 1b illustre un auxiliaire chiral synthétique.

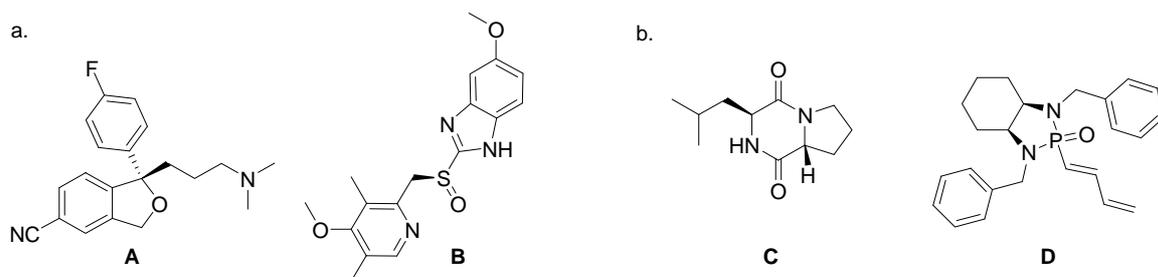


Figure 1. a. A. (*S*)-Citalopram: l'énantiomère *S* du citalopram est un antidépresseur puissant, tandis que l'énantiomère *R* est 30 fois moins actif; **B.** (*S*)-Omeprazole: seul l'énantiomère *S* est un inhibiteur de la pompe à proton; **C.** 2,5-Diketopipérazine obtenue à partir de l'acide aminé L-Leu; **D.** Auxiliaire chiral synthétique.

En pratique, cet auxiliaire sera énantiomériquement pur, et ce afin de maximiser le rendement énantiomérique de la réaction. Si l'auxiliaire n'est pas disponible sous forme homochirale, alors son excès énantiomérique (ee_{aux}) devient le facteur limitant l'induction chirale. Une relation linéaire entre ee_{aux} et l'excès énantiomérique du produit (ee_{prod}) est généralement admise (Equation 1 et Figure 2). Cette relation linéaire se traduit algébriquement par l'Equation 1, pour laquelle ee_0 est l'excès énantiomérique du produit si l'auxiliaire est homochiral.

$$ee_{\text{prod}} = ee_0 \cdot ee_{\text{aux}}$$

Equation (1)

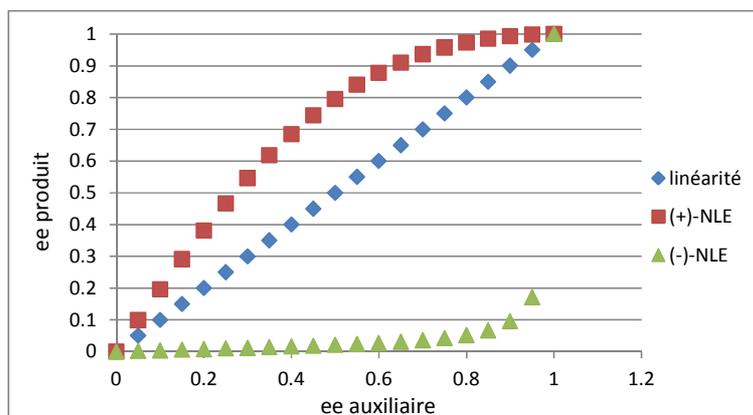


Figure 2. Les trois situations générales reliant ee_{aux} à ee_{prod} (pour la situation générale ML_2 avec $K = 4$, $g = 0$ pour (+)-NLE et $g = 100$ pour (-)-NLE).

En gardant à l'esprit que l'étape limitante dans le développement d'une synthèse est l'obtention d'un auxiliaire de haute pureté optique, il est compréhensible que de nombreux auxiliaires aisément accessibles (*chiral pool*), mais de faible pureté sont généralement délaissés au profit d'auxiliaires homochiraux mais très onéreux.

3. Effets non linéaires: une question d'agrégats

Selon l'Equation 1, un mélange d'énantiomères de composition donnée devrait fournir, dans les mêmes proportions relatives, deux synthèses asymétriques de vitesse identique, mais aboutissant à des antipodes optiques. L' ee_{prod} peut être déterminé par simple additivité de l'Equation 1. Cependant, dans

de nombreux cas, des déviations marquées à la linéarité sont reportées. Par exemple, lors de l'époxydation asymétrique du géraniol en conditions de Sharpless [3] ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (*R,R*)-tartrate de diéthyle (DET), dichlorométhane, $-20\text{ }^\circ\text{C}$), l'époxyde correspondant (Schéma 1) est obtenu avec une pureté énantiomérique supérieure à 98 %. En altérant la pureté énantiomérique du DET, la relation entre ee_{prod} et ee_{aux} quitte la linéarité, surtout en deçà de $ee_{\text{aux}} = 70\%$, pour correspondre à la courbe (+)-NLE de la Figure 2: des énantiosélectivités comparables à celles du DET énantiomériquement pur sont obtenues à partir d'un catalyseur optiquement actif, mais énantiomériquement impur. Un tel comportement est la manifestation d'un effet non-linéaire, appelé amplification chirale ou (+)-NLE.

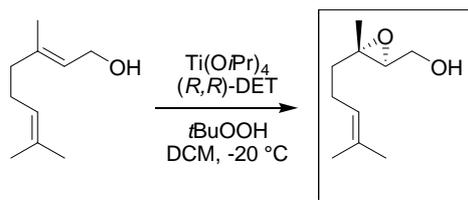


Schéma 1. Epoxydation asymétrique du géraniol 1.

L'observation du premier effet non linéaire remonte en fait à Pasteur, en 1884, lors de la résolution d'un racémate d'acide tartrique. [5] Les exemples se succédèrent ensuite, dans différents domaines, sans pour autant qu'un lien soit tracé entre eux. Horeau fut le premier, en 1969, à émettre l'hypothèse d'une énantiodifférentiation induite par des interactions diastéréoisomériques. [6] Ces propriétés et leur importance furent longtemps négligées. Il est maintenant établi que les racémates se comportent comme des eutectiques, une propriété responsable de leur différence de comportement relative au pôle optique pur. Il est donc possible, en l'absence d'un réactif chiral, qu'un énantiomère pur et son racémique offrent des vitesses de réactions différentes et, *in fine*, une distribution des produits de réaction différente [7] à celle généralement prédite (Equation 1). Ces différences sont interprétées comme étant la conséquence de la formation de conglomerats qui sont des associations homochirales ou hétérochirales, et donc non racémiques, menant à des états de transitions diastéréoisomériques. [8] Kagan, en véritable pionnier de la rationalisation de ces effets non-linéaires, a considérablement contribué au développement des modèles associés aux effets non-linéaires en synthèse asymétrique.

4. Effets non linéaires : les modèles d'interactions diastéréoisomériques

C'est donc en 1986 qu'apparaît la première démonstration formelle des effets non-linéaires (NLEs) en synthèse asymétrique. [4] L'essence même de ces effets est la formation d'une paire diastéréomérique, ou agrégat. Un NLE positif, ou amplification chirale, [9] est caractérisé par une relation entre ee_{prod} et ee_{aux} semblable à la courbe (+)-NLE de la Figure 2. A contrario, un NLE négatif, ou déplétion chirale [10] est caractérisé par une relation entre ee_{prod} et ee_{aux} semblable à la courbe (-)-NLE de la Figure 2.

Un paramètre de correction ξ doit donc être introduit dans l'Equation 1 pour tenir compte de ces écarts à la linéarité. Différents modèles, et autant de termes ξ , furent développés (Equation 2).

$$ee_{\text{prod}} = ee_0 \cdot ee_{\text{aux}} \cdot \xi \quad \text{Equation (2)}$$

4.1 Modèles ML_n

Dans une publication de 1986, [4b] Kagan décrivit brièvement un modèle pour la catalyse asymétrique basé sur un échange rapide de ligands entre espèces réactives. Ce modèle implique deux ligands chiraux L_R et L_S et un centre métallique M .¹ Ce modèle, et sa formulation mathématique furent ensuite étendus en 1994 au cas général ML_n . [11]

Le modèle ML_2 (Figure 3) peut être illustré en considérant un complexe métallique impliquant deux ligands chiraux L_R et L_S , symbolisé par ML_2 . Bien sûr, d'autres ligands peuvent être impliqués outre L_R et L_S , tels que des halogénures, hydrures, etc. [12]

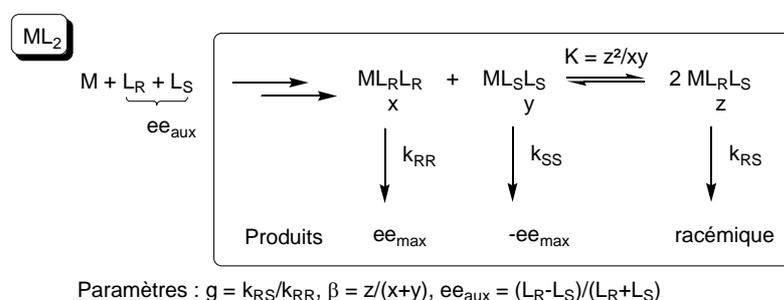


Figure 3. Le modèle ML_2 de Kagan.

Ce modèle est basé sur la formation d'agrégats homochiraux du type ML_RL_R ou ML_SL_S et d'un complexe hétérochiral (ou *méso* dans le cas ML_2) de type ML_RL_S . La présence de ce complexe hétérochiral introduit une perturbation qui ne peut être prédite par la simple connaissance du comportement du catalyseur homochiral (ML_RL_R ou ML_SL_S). Ce modèle repose sur plusieurs hypothèses, qui sont résumées ci-dessous: [11]

- Il existe une dynamique d'échange rapide de ligands autour de M ,
- Un état stable est définissable pour les complexes ML_RL_R , ML_SL_S et ML_RL_S ,
- La réaction implique une étape irréversible d'ordre pseudo unitaire en catalyseur (k_{RR} , k_{SS} et k_{RS} sont des constantes d'ordre 1),
- L'ordre est nul vis-à-vis du substrat, [24]
- Les catalyseurs *homochiraux* forment des produits homochiraux,
- Le catalyseur *méso* est un diastéréoisomère des deux autres et forme un produit racémique.

¹ La Figure 2 présente un cas particulier, dit de *distribution statistique des ligands* entre les différents complexes. La distribution statistique des ligands est caractérisée par $K = 4$, puisque dans ce cas la proportion $x/y/z$ est $(1+ee_{\text{aux}})^2/(1-ee_{\text{aux}})^2/2(1+ee_{\text{aux}})/(1-ee_{\text{aux}})$. Dans ce cas l'Equation 2 devient $ee_{\text{prod}} = ee_0 \cdot ee_{\text{aux}} \cdot (2/(1+ee_{\text{aux}}^2))$.

Dans ces conditions, il a été montré que ee_{prod} peut être calculé à partir de l'Equation 2 en tenant compte du terme correctif ξ défini dans l'Equation 3. [4b, 11]

$$\xi = \left(\frac{1 + \beta}{1 + g\beta} \right) \quad \text{Equation 3}$$

Deux paramètres fondamentaux apparaissent dans l'Equation 3: g définit la réactivité relative k_{rel} des dimères hétéro et homochiraux, tandis que β définit un rapport de concentrations entre les espèces hétéro- et homochirales (Figure 3). Les Equations 2 et 3 se simplifient et l'on retrouve l'Equation 1 dans deux cas : lorsque $g = 1$, c'est-à-dire lorsque la réactivité du complexe méso ML_RL_S est identique à celle du complexe homochiral ML_RL_R ou ML_SL_S) et lorsque $\beta = 0$, c'est-à-dire lorsqu'il n'y a pas de complexe méso. Ces deux situations aboutissent à la même simplification, mais elles diffèrent fondamentalement.

Si l'on définit K comme étant la constante thermodynamique d'équilibre dans les limites de l'échange rapide du principe de Curtin-Hammett, il a été montré que β admet l'expression suivante (Equation 4) : [11]

$$\beta = \frac{-K.ee_{\text{aux}}^2 + \sqrt{(-4K.ee_{\text{aux}}^2 + K(4 + K.ee_{\text{aux}}^2))}}{(4 + K.ee_{\text{aux}}^2)} \quad \text{Equation 4}$$

Un tracé de $ee_{\text{prod}} = f(ee_{\text{aux}})$ sur base des Equations 3 et 4 est proposé dans la Figure 4, pour différentes valeurs de g ($ee_0 = 1$).

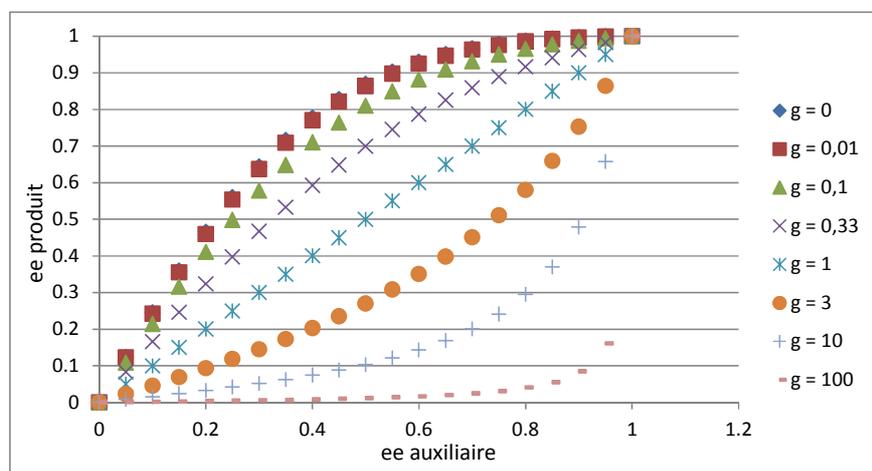


Figure 4. Tracé de $ee_{\text{prod}} = f(ee_{\text{aux}})$, avec $K = 9$ (prédominance du catalyseur méso).

La Figure 4 montre clairement une tendance générale: une amplification chirale est observée pour $g < 1$, tandis qu'une déplétion est observée pour $g > 1$. Ce phénomène peut s'expliquer par une activité catalytique faible (voire nulle) du composé méso ($g < 1$) ou par une activité importante si $g > 1$.

La construction d'un développement mathématique pour le modèle ML_3 repose sur les mêmes hypothèses que pour le modèle ML_2 . [4b, 11, 12] Quelques modifications furent néanmoins prises en compte étant donné que quatre espèces peuvent coexister dans le cycle catalytique: $\text{ML}_R\text{L}_R\text{L}_R$,

$ML_R L_R L_S$, $ML_S L_S L_R$ et $ML_S L_S L_S$, soit deux espèces homochirales et deux espèces hétérochirales, mais cette fois non *méso*. Le produit optiquement actif de la réaction est donc à la fois généré par des espèces homo- et hétérochirales. Les expressions analytiques de la relation entre ee_{prod} et ee_{aux} sont complexes, mais se simplifient dans le cadre d'une distribution statistique des ligands ($K = 3$) pour donner l'Equation 5, dont le tracé est repris dans les Figures 5 et 6; [13] ee_0 et g ont la même définition qu'auparavant et ee'_0 est l'excès énantiomérique du produit formé par un catalyseur hétérochiral optiquement pur.

$$ee_{\text{prod}} = ee_0 \cdot ee_{\text{aux}} \cdot \frac{3 + 3 \cdot g \cdot \left(\frac{ee'_0}{ee_0}\right) + (1 - 3 \cdot g) \cdot \left(\frac{ee'_0}{ee_0}\right)^2 \cdot ee_{\text{aux}}^2}{1 + 3 \cdot g + 3 \cdot (1 - g) \cdot ee_{\text{aux}}^2} \quad \text{Equation 5}$$

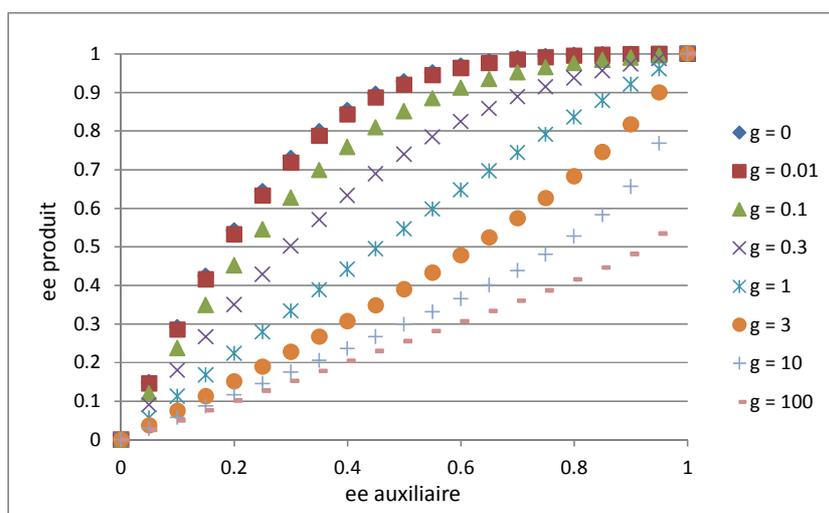


Figure 5. Tracé de $ee_{\text{prod}} = f(ee_{\text{aux}})$, avec $ee_0 = 1$ et $ee'_0 = 0,5$

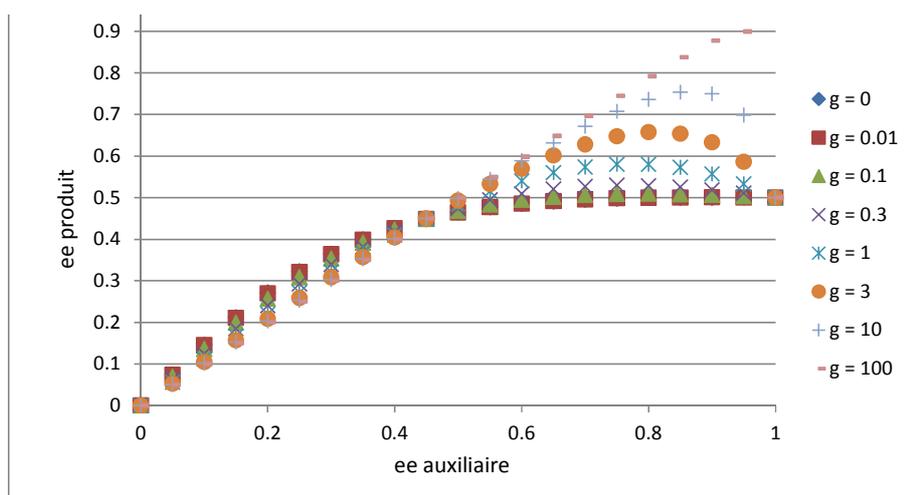


Figure 6. Tracé de $ee_{\text{prod}} = f(ee_{\text{aux}})$, avec $ee_0 = 1$ et $ee'_0 = 0,5$

La Figure 5 indique que si les complexes homochiraux ($ML_R L_R L_R$ et $ML_S L_S L_S$) sont plus réactifs que les complexes hétérochiraux ($0 \leq g < 1$), un (+)-NLE se développe. Par contre, lorsque $g > 1$, les complexes hétérochiraux ($ML_R L_R L_S$ et $ML_S L_S L_R$) sont plus réactifs et un (-)-NLE se développe, tout

comme dans le modèle ML_2 . Lorsque le complexe hétérochiral devient plus sélectif que son homologue homochiral (Figure 6) et les valeurs de $g > 1$, le graphique indique que l'auxiliaire chiral devient plus efficace en étant énantiopur. Un tel cas n'a néanmoins jamais été démontré expérimentalement. [12]

4.2. Le modèle du réservoir

Le modèle du réservoir [4b, 11, 12, 13] a été introduit par Kagan pour corrélérer des phénomènes expérimentaux qui ne l'étaient pas par le modèle ML_n , bien que leurs fondements restent très similaires (Figure 7).

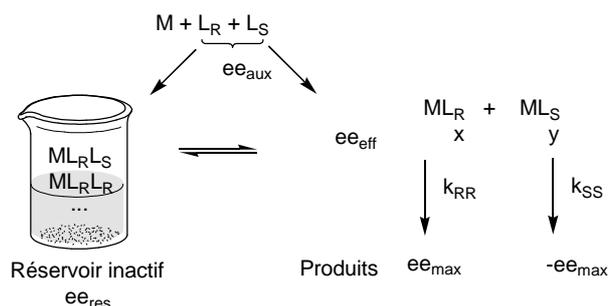


Figure 7. Le modèle du réservoir.

Ce dernier s'intéresse à un cycle catalytique ayant recours à un auxiliaire chiral énantiopur, où des interactions diastéréoisomériques aboutissent à un stockage du catalyseur sous la forme d'un réservoir inactif dans le cycle ou à sa périphérie. Il s'agit en fait d'une analyse beaucoup plus fine que le modèle précédent, où toutes les espèces, inactives ou actives, sont prises en compte. Lorsqu'une mole d'auxiliaire est introduite en réaction, une fraction α de celle-ci est stockée dans un réservoir, composé de catalyseurs inactifs d'excès énantiomérique $ee_{rés}$. Ce stockage va par conséquent modifier l'excès énantiomérique effectif du catalyseur actif; l'excès énantiomérique résultant (ee_{eff}) est donné par l'Equation 6.

$$ee_{eff} = \frac{ee_{aux} - \alpha \cdot ee_{rés}}{1 - \alpha} \quad \text{Equation 6}$$

Généralement, il est admis que $ee_{rés} = 0$. Il a effectivement été démontré que le stockage le plus efficace pour un racémate est le catalyseur hétérochiral, thermodynamiquement le plus stable [13] et inactif. La Figure 8 est un tracé de l'évolution de ee_{eff} en fonction de $f(ee_{aux})$.

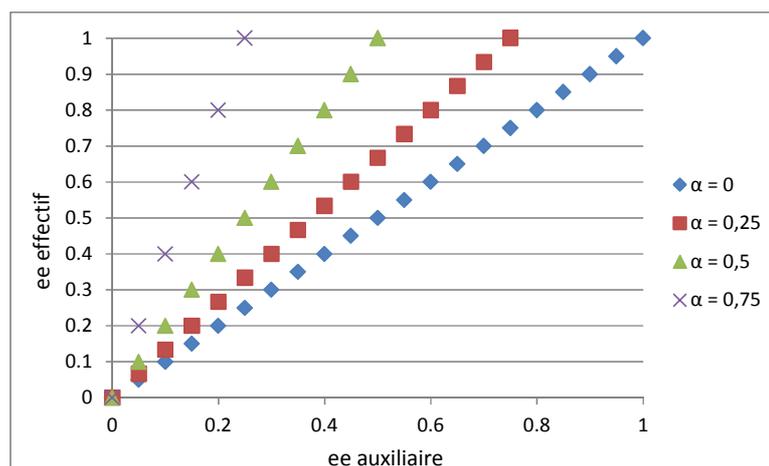


Figure 8. Tracé de $ee_{\text{eff}} = f(ee_{\text{aux}})$, avec différentes valeurs de α .

5. Quelques corrélations expérimentales

Un bref parcours de la littérature va confirmer l'importance des effets non linéaires. Il apparaît souvent que ceux-ci sont exploités comme outils mécanistiques [11-15], plutôt que dans des processus d'optimisation de catalyseur. [16-17]

5.1 Un effets non-linéaire comme sonde mécanistique

L'observation et l'étude systématique d'un NLE peut être très instructive, en particulier pour la compréhension des mécanismes. [15] Par exemple, le (+)-NLE modéré associé à l'époxydation de Sharpless (Schéma 1) fut reconsidéré à l'aide du modèle ML_2 et apparut comme la conséquence de la formation d'espèces diastéréoisomériques. L'espèce hétérochirale (*méso*) est moins réactive que le catalyseur homochiral (d'environ 50%). Les points expérimentaux furent corrélés au modèle ML_2 à l'aide d'un graphe $ee_{\text{prod}} = f(ee_{\text{aux}})$ avec comme paramètres $ee_0 = 0,99$; $K = 1000$ et $g = 0,5$. Ces paramètres issus du modèle ML_2 sont en parfait accord avec les conclusions expérimentales issues des études cinétiques et cryoscopiques de Sharpless (Figure 9). [4]

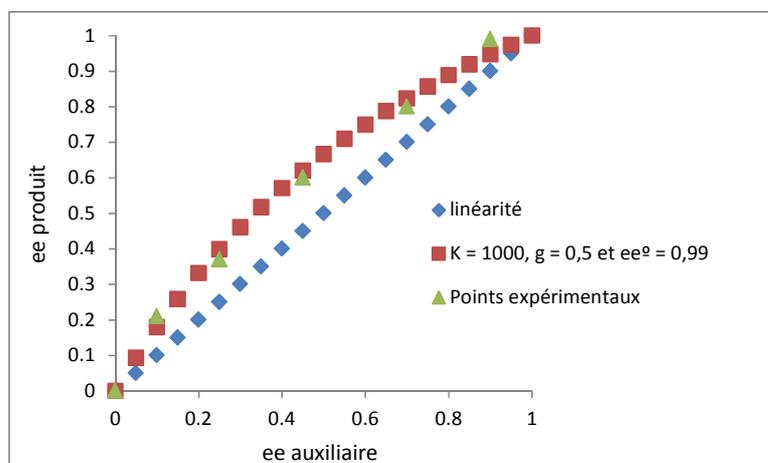


Figure 9. Corrélation entre données théoriques (modèle ML_2) et expérimentales pour le (+)-NLE observé pour l'époxydation de Sharpless du géranol 1.

Noyori développa une méthode d'alkylation des composés carbonylés à base d'organozinciques en présence d'auxiliaires chiraux en quantité catalytique (Schéma 2a). [18] Cette réaction présente un (+)-NLE très important, de telle sorte que de très hautes énantiosélectivités (95%) peuvent être atteintes avec un auxiliaire chiral très impur ($ee_{aux} = 15\%$). Noyori postula que cette amplification chirale devait être la conséquence de la formation conjointe d'espèces hétérochirales thermodynamiquement stables et peu actives et d'espèces homochirales beaucoup plus actives. Des études cristallographiques (Schéma 2b) mirent en évidence une symétrie C_1 pour le dimère hétérochiral avec un motif cyclique à quatre chaînons Zn_2O_2 , fusionné en *endo* et présentant une relation *anti* entre les deux groupements alkyls portés par le Zn, lui assurant une plus grande stabilité thermodynamique. Par contre, l'espèce homochirale présente une symétrie C_2 , et une relation *syn* entre les groupements alkyls. Noyori développa un modèle hybride ML_2 -réservoir afin de corrélérer les points expérimentaux; ce modèle fut confirmé expérimentalement par une étude cinétique. [14e]

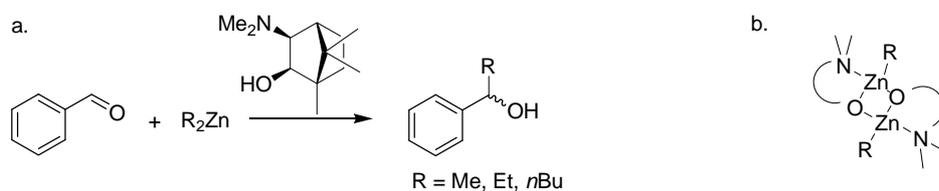


Schéma 2. a. Alkylation des composés carbonylés en présence d'organozinciques dans les conditions de Noyori; **b.** Dimère hétérochiral inactif («réservoir»).

Quelques exemples de modèles d'ordre supérieur se retrouvent dans la chimie des lanthanides (ML_3) [15] et dans l'oxydation des sulfures en sulfones (ML_4). [19]

5.2. Effets des paramètres réactionnels sur les NLEs

Les phénomènes d'amplification et de déplétion chirale peuvent avoir des conséquences bénéfiques ou dramatiques sur la pureté énantiomérique d'un produit de réaction. Il est donc assez naturel de se poser la question suivante: serait-il possible de forcer ou d'empêcher un effet non-linéaire en variant les paramètres expérimentaux? Le parcours de la littérature indique en effet que des paramètres tels que la nature du solvant, la température, les concentrations relatives, la présence ou l'absence de tamis moléculaire, la méthode de préparation, le taux de conversion, les ligands, le métal utilisé, le substrat (propriétés stéréoelectroniques), etc. ont un impact sur le développement de NLEs. [14-18] Cette grande variété de paramètres rend difficile le développement de *catalyseurs* à NLE(s) et il est en pratique difficile d'anticiper un NLE. [15-17] De plus, certains facteurs favorisant un (+)-NLE dans une situation peuvent le défavoriser dans un autre contexte réactionnel.

La **nature du solvant** va influencer la formation des dimères: un solvant avec un nombre donneur trop important défavorise en général un (+)-NLE en prévenant la formation de dimères [20] (Schéma 3). L'effet de la **concentration** est très variable: elle agit directement sur l'équilibre entre monomères et dimères. En général, un excès d'auxiliaire optiquement actif se traduit par une amplification chirale: ce nouvel apport de ligand permettrait le stockage d'une quantité supplémentaire du ligand contaminant sous la forme d'un dimère hétérochiral stable, augmentant ainsi la concentration d'espèce homochirale active. L'augmentation de la concentration du ligand peut induire l'apparition d'oligomères supérieurs, ce qui est totalement défavorable au développement d'un (+)-NLE. [21] La présence de **tamis moléculaire** semble jouer un rôle dans l'établissement des équilibres entre espèces hétéro- et homochirales. [22] La **température** agit également au niveau des équilibres de formation des dimères (Schéma 3) [22] et peut avoir un effet marqué sur le développement d'effets non-linéaires, comme illustré dans le Schéma 3.



Schéma 3. Effet de la température sur les effets non-linéaires.

Un **temps de réaction** trop long peut être défavorable à l'amplification chirale: la dissociation des espèces hétérochirales en monomères actifs devient progressivement une réalité non négligeable avec le temps. La **nature du ligand**, tout comme la **nature du métal** vont influencer le développement d'effets non linéaires. Un ligand relativement labile va favoriser les équilibres d'échanges rapides et est donc propice au développement d'un effet non linéaire (Schéma 4). [23] Les métaux avec un nombre de coordination élevé, tels que les lanthanides, sont propices au développement d'amplification chirale. En effet, un nombre de coordination élevé serait un facteur primordial pour la rapidité des échanges et l'agrégation de complexes hétérochiraux thermodynamiquement stables.

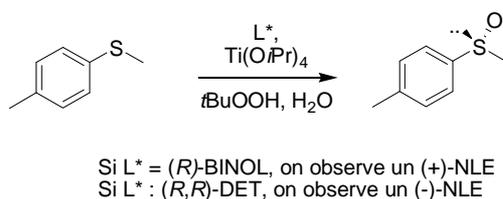


Schéma 4. La nature du ligand a un impact marqué sur le développement et la nature des effets non linéaires.

6. Le coût cinétique associé à un effet non-linéaire

En 1997, Blackmond démontra sur base du modèle ML_n de Kagan (Figure 3), que les avantages des NLEs en terme d'énantiosélectivités avaient un coût cinétique. [24] L'époxydation asymétrique de Sharpless (Schéma 1) en fournit un bon exemple. La vitesse globale de la réaction, étant données toutes les hypothèses faites pour le modèle ML_2 , se réduit à l'Equation 7 :

$$k_{\text{total}} = x.k_{\text{RR}} + y.k_{\text{SS}} + g.z.k_{\text{RS}} = (x + y + g.z).k_{\text{RR}} \quad \text{Equation 7}$$

L'Equation 7 nous permet d'obtenir le tracé de k_{RR} (exprimé en pourcentage par rapport à k_{total}) en fonction de ee_{aux} . Ce tracé indique clairement que l'amplification chirale s'accompagne d'une perte de vitesse globale pour la réaction. La comparaison entre les Figures 9 et 10 montre qu'un catalyseur avec un excès énantiomérique $ee_{\text{aux}} = 20\%$ génère un produit doublement enrichi (Figure 9), mais avec une vitesse deux fois moindre que celle du catalyseur homochiral (Figure 10). Intuitivement, la formation du complexe méso $ML_R L_S$ permet d'écarter la totalité de l'énantiomère contaminant L_S , et donc de supprimer totalement la réactivité du complexe homochiral $ML_S L_S$. Cependant, la formation du complexe méso $ML_R L_S$ sacrifie également une partie de l'énantiomère principal L_R , diminuant par conséquent la concentration totale en catalyseur actif $ML_R L_R$, et a donc un impact sur la vitesse globale de réaction.

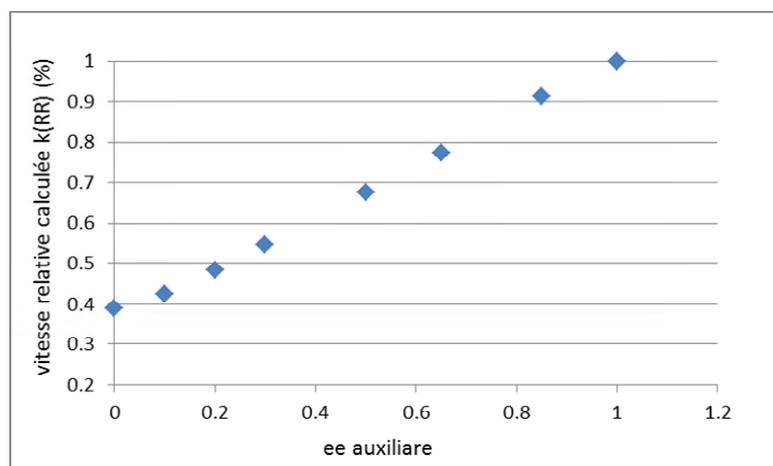


Figure 10. Tracé de $k_{\text{RR}} = f(ee_{\text{aux}})$, pour $K = 1000$ et $g = 0,35$

Des calculs similaires peuvent être entrepris pour le modèle ML_3 [24] avec des conclusions tout aussi marquantes: un système présentant une forte amplification énantiomérique souffre d'une diminution de vitesse, tandis qu'un système affublé d'un effet non-linéaire négatif se voit récompensé par une accélération de la vitesse de réaction. Donc, une stratégie pertinente pour mettre en œuvre une synthèse catalytique optimale doit prendre en compte à la fois l'efficacité chirale et l'efficacité synthétique. Dans les cas où la séparation des deux énantiomères est particulièrement pénible, une

pénalité en termes de restrictions de vitesse est un prix tout à fait acceptable pour une haute énantiosélectivité. [24]

7. Extension du concept d'effets non linéaires

7.1. Catalyseurs pseudo-énantiomériques

Deux catalyseurs avec une structure relativement différente qui forment des produits avec un excès énantiomérique ee_{prod} similaire mais de configuration opposée sont appelés des pseudo-énantiomères. Cette définition peut être illustrée par le couple PCB(DHQ) (*p*-chlorobenzoate de dihydroquinine) et (DHQD)₂PHAL (dihydroquinidine phtalazine) (Schéma 5a) qui fournissent des diols de même ee_{prod} , mais de configuration absolue opposée dans la dihydroxylation des alcènes par le tétr oxyde d'osmium (Schéma 5b). [25]

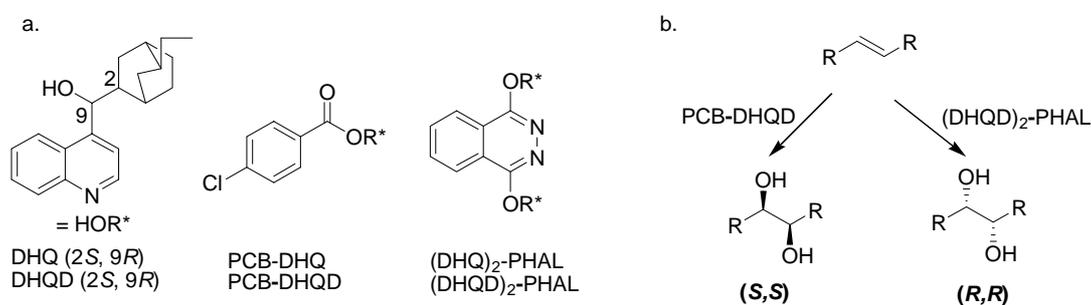


Schéma 5. a. Catalyseurs de type pseudo-énantiomère; **b.** Dihydroxylation asymétrique des alcènes en présence de catalyseurs pseudo-énantiomériques

Des mélanges de composition variable de PCB(DHQ) et de (DHQD)₂PHAL fournissent un mélange d'énantiomères (*S, S*) et (*R, R*) (Schéma 5b) dont les proportions ne reflètent pas la composition du catalyseur, comme dans les effets linéaires explicités plus hauts. [26]

7.2. Réactifs chiraux

Souvent pour les synthèses faisant appel à des auxiliaires chiraux, l'interaction entre le substrat et l'auxiliaire chiral est stoechiométrique. Cette approche diffère totalement de l'approche catalytique, en ce sens que l'excès énantiomérique du produit ee_{prod} devient maintenant une variable en fonction de l'état d'avancement de la réaction et des concentrations.² Une application d'un tel phénomène est illustrée dans le Schéma 6: cette étape clef de la synthèse chez Merck d'un antagoniste des leucotriènes LTD₄ implique une réduction d'une fonction carbonyle à l'aide d'un réactif organoboré dérivé de l' α -pinène. Cette étape montre un (+)-NLE très marqué. [27]

² Sauf si les échanges rapides de ligands sont possibles (interactions non covalentes).

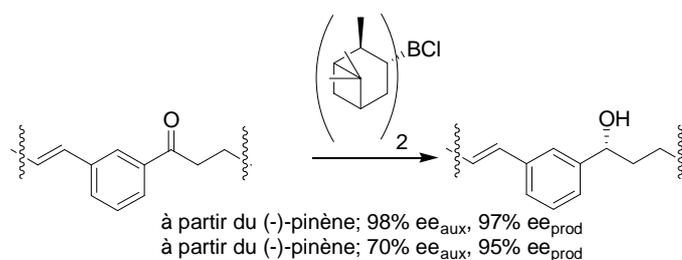


Schéma 6. Synthèse d'un antagoniste des leukotriènes LTD₄

7.3. Résolution cinétique

Le concept de NLE s'applique également à la résolution cinétique, [28] puisque celle-ci est basée sur des interactions diastéréoisomériques. Les effets linéaires sont combinés avec des phénomènes complexes de partitionnement cinétique lorsque les espèces catalytiques évoluent au cours du temps [28c,d].

7.4. Autocatalyse et génération spontanée d'asymétrie

L'autocatalyse est un phénomène au cours duquel le produit de la réaction lui-même interagit avec les réactifs et catalyse sa propre formation. Si le système est asymétrique et que le produit, chiral, est capable d'inhiber la formation de l'autre énantiomère, alors un système avec un très faible excès énantiomérique peut être amplifié pour produire un produit avec un excès énantiomérique élevé. Ce concept n'est pas récent: c'est en 1953 que Frank proposa, [29] sans pouvoir le démontrer expérimentalement, ce principe d'antagonisme. Il faudra attendre 1995 pour la première démonstration expérimentale du principe d'antagonisme de Frank avec les travaux de Soai [15b,30] (Schéma 7) sur l'alkylation d'aldéhydes en présence de dérivés organozinciques. Cette réaction autocatalytique présente un antagonisme marqué avec une amplification chirale considérable. En effet, en partant d'un mélange réactionnel contenant le produit avec un excès énantiomérique à peine détectable comme catalyseur, et après seulement trois itérations, un produit avec un excès énantiomérique de 95,5% fut isolé. [30]

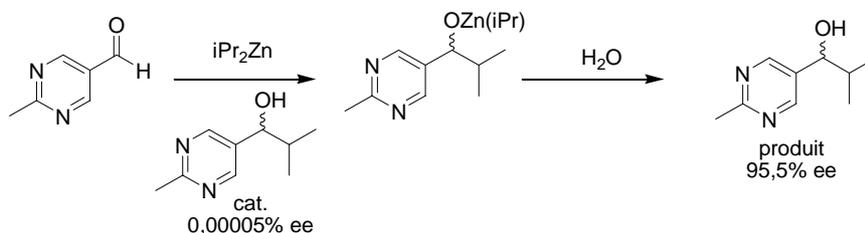


Schéma 7: Autocatalyse avec antagonisme dans la réaction de Soai.

La réaction de Soai, bien que fort éloignée de la complexité moléculaire des processus biologiques, fut rapidement considérée comme une source tangible de rationalisation quant à l'apparition de

l'homochiralité qui caractérise les organismes vivants. Ce qui est observé dans un laboratoire a du également se produire dans les conditions prébiotiques sur Terre : un milieu réactionnel faiblement enrichi, par exemple par l'action de la lumière polarisée sur des composés simples tels que des acides aminés, [31] a pu voir l'apparition quasi exclusive d'énantiomères particuliers suite à des phénomènes d'autocatalyse et d'amplification chirale. [32] Il a même été démontré par Singleton [33] qu'une amplification chirale statistique était observable à partir d'un mélange réactionnel ne contenant aucun additif chiral. Bien que la rationalisation des phénomènes d'amplification chirale soit encore le sujet de nombreux débats, les travaux de Blackmond [24,34] en ont posé les premiers jalons en partant du modèle ML_2 de Kagan et de la formation d'espèces inactives hétérochirales.

8. Conclusion

Il y a beaucoup d'aspects interconnectés sous la notion d'effet non linéaire en synthèse asymétrique. L'application la plus intéressante reste l'obtention de hautes énantiosélectivités à partir d'auxiliaires énantioimpurs dans le cadre des (+)-NLEs, cet effet pouvant survenir autant dans des processus catalytiques que stœchiométriques. En contrepartie, ces effets d'amplification s'accompagnent d'un ralentissement de la réaction. D'autre part, le développement d'un (-)-NLE aura l'effet contraire: déplétion chirale, mais accélération de la réaction. L'apparition d'un effet non-linéaire, quel qu'il soit, peut également être utilisé comme sonde mécanistique. Enfin, les procédés autocatalytiques avec amplification de l'énantio pureté ont des retombées importantes pour l'industrie chimique en termes d'efficacité globale.

9. Bibliographie

- [1] Biot, J. B. *Bull. Soc. Philamoth. Paris* **1815**, 190.
- [2] (a) Monbaliu, J.-C. M.; Hansen, F. K.; Beagle, L. K.; Panzner, M. J.; Steel P. J. ; Todadze, E.; Stevens, C. V.; Katritzky, A. R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2632-2638. (b) Monbaliu, J.-C. M., Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1052-1055.
- [3] Finn, M.G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126.
- [4] (a) Pitchen, P.; Duñach, E.; Deshmukh, M.N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193. (b) Puchot, C. Samuel, O.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.
- [5] Pasteur, L. *Comp. Rend. Paris* **1884**, *26*, 535.
- [6] (a) Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3121-3124. (b) Horeau, A. ; Guetté, J. P. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923-1931.

- [7] (a) Wynberg, H. ; Feringa, B. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2831-2834. (b) Wynberg, H.; Lorand, J. *P. J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2538-2542. (c) Okada, M.; Sumitomo, H.; Atsumi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2101-2104. (d) Grassi, M.; Di Silvestro, G. Farina, M. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 177-181.
- [8] (a) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Wiley: N.-Y., **1994**, Chap. 6, 153-295. (b) Kabachnik, M. I.; Mastryukova, T. A.; Fedin, E. I.; Vaisberg, M. S.; Morozov, L. L., Petrovskii, P. V.; Shipov, A.E. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, 47, 821-844. (c) Dobashi, A.; Saito, N.; Motoyama, Y. Hara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 307-308.
- [9] Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7877-7878.
- [10] Fenwick, D.; Kagan, H. B. *Topics Stereochem.* **1999**, 22, 257-296.
- [11] Puchot, C. Samuel, O.; Zhao, S.; Rainford, D.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9430-9439.
- [12] Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2997-3017.
- [13] Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2922-2959.
- [14] (a) Chen, Y. K.; Costa, A. M.; Walsh, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5378-5379. (b) Brunel, J. M.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1941-1946. (c) Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kühnle, F. N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1788-1799. (d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. ; Araki, M. ; Hachiya, I. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 6325-6328. (e) Noyori, R. ; Kitamura, M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 49-69. (f) Mikami, K.; Motoyama, Y. ; Terada , M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2812-2820. (g) Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2329-2330. (h) Bolm, C.; Müller, J.; Schlingloff, G.; Zehnder, M.; Neuburger, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 183. (i) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520-3530. (j) Yuan, Y.; Li, X.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14866-14864. (k) Wipf, P.; Pierce, J. G.; Wang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3605-3611. (l) Dias, L. C. *Current Organic Chemistry* **2000**, 4, 305-342. (m) Feringa, B. L.; de Vries, A. H. M. *Advances in Catalytic Processes* **1995**, 1, 151-192. (n) Pritchett, S.; Woodmanse, D. H.; Davis, T. J.; Walsh, P. J. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5941-5942. (o) Pritchett, S.; Woodmanse, D. H.; Gantzel, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6423-6424. (p) Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3250-3251. (q) Buono, F., Walsh, P. J.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13652-13653. (r) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2161-2164. (s) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10336-10348. (t) Evans, D. A.; Lectka, T.;

- Miller, S. J. *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7027-7030. (u) Mikami, K. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 639-644. (v) Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687-2688. (w) Legrand, O. Brunel, J. M.; Buono, G. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 2105-2109. (x) Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; de Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B.L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2865-2878. (y) Cros, J. P.; Pérez-Fuertes, Y.; Thatcher, M. J.; Arimori, S.; Bull, S. D. James, T. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1965-1968.
- [15] (a) Inanaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2211-2225. (b) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kinoshita, T.; Asahina, M.; Tsukiyama, K.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2956-2958. (c) Rios, R.; Schyman, P.; Sundén, H.; Zhao, G.-L.; Ullah, F.; Chen, L.-J.; Laaksonen, A.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13935-13940. (d) Terrade, F. G.; Lutz, M.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10458-10462.
- [16] Costa, A. M.; Jimeno, C.; Gavenonis, J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6929-6941.
- [17] Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3297-3344.
- [18] (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69. (b) Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877-7878. (c) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036. (d) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335.
- [19] Guillaneux, D.; Zhao, Z. H.; Samuel, O.; Rainford, D.; Kagan, H.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430-9439.
- [20] (a) Bolm, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701-704. (b) Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1250.
- [21] Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *J. Chem. Soc. Commun.* **1990**, 1623-1624.
- [22] Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.* **1993**, *52*, 6543-6544.
- [23] Komatsu, N.; Hashizume, M.; Sugita, T.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *56*, 7624-7626.
- [24] Blackmond, D.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12934-12939.
- [25] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771.
- [26] (a) Brown, J. M.; Maddox, P. J. *Chirality* **1991**, *3*, 345-354. (b) Faller, J. W.; Parr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 804-805. (c) Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V.; *J. Org. Chem.* **1995**, *50*, 5446-5448.
- [27] (a) Zhao, M.; King, A. O.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2641-2644. (b) King, A. O.; Corley, E. G.; Anderson, R. K.; Larsen, T. R.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3731-3735. (c) Shinkai, S. *Pure &*

Appl. Chem. **1997**, *69*, 453-458. (d) Girard, C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1881-1884.

- [28] (a) Luukas, T. O.; Girard, C.; Fenwick, D. R.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9299-9306 (b) Johnson, D. W.; Singleton, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9307-9312. (c) Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402-411. (d) Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 545-553.
- [29] Frank, F. C. *Biochim. Biophys. Acta.* **1953**, *11*, 459-463.
- [30] (a) Soai, K.; Shibata, T.; Morioka, H.; Choji, K. *Nature* **1995**, *378*, 767-768. (b) Sato, I.; Soai, K. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1510-1512. (c) Tanji, S.; Kodaka, Y.; Ohno, A.; Shibata, T.; Sato, I.; Soai, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 4249-4253. (d) Sato, I.; Urabe, H.; Ishiguro, S.; Shibata, T.; Soai, K. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 315-317.
- [31] Flores, J. J.; Bonner, W. A.; Massey G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3622-3625.
- [32] Robertson, A.; Sinclair, A. J.; Philip, D. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 141-152.
- [33] Singleton, D. A.; Vo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10010-10011.
- [34] (a) Blackmond, D. G.; McMillan, C. R.; Ramdeehul, S.; Schorm, A.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10103-10104. (b) Blackmond, D. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 156-158. (c) Buono, F. G.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8978-8979. (d) Blackmond, D. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5732-5736. (e) Quaranta, M.; Gehring, T.; Odell, B.; Brown, J. M.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15104-15107.