

D5CI531. Catalyses et transformations sélectives

Catalyse organométallique asymétrique

Richard GIL

*Equipe de Catalyse Moléculaire
Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO),
Université Paris-Saclay*

Catalyse organométallique asymétrique

- I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique
- II – Catalyse organométallique asymétrique homogène
- III – Catalyse organométallique asymétrique supportée et hétérogène

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité
- Topicité
- Prochiralité
- Intérêt à produire des molécules chirales
- Modes de production de composés énantio-enrichis
 - 1 - chiral pool
 - 2 - dédoublement
 - 3 - synthèse asymétrique
- Principes généraux de la synthèse asymétrique
- Catalyse asymétrique

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

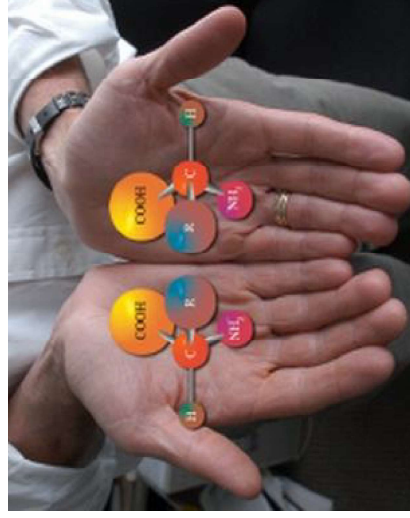
- Chiralité



chiralité : mot d'origine grecque $\chi\epsilon\iota\rho$ qui signifie main. Lord Kelvin (1893)

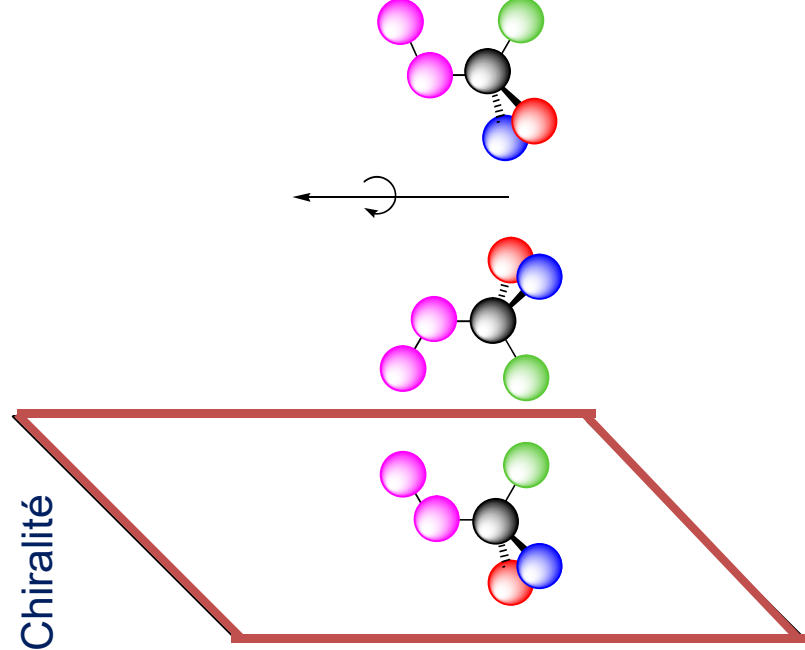
Un objet est **chiral** lorsqu'il est non-superposable à son image dans un miroir.

Cet objet ne possède ni **plan de symétrie**, ni **centre de symétrie**.



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

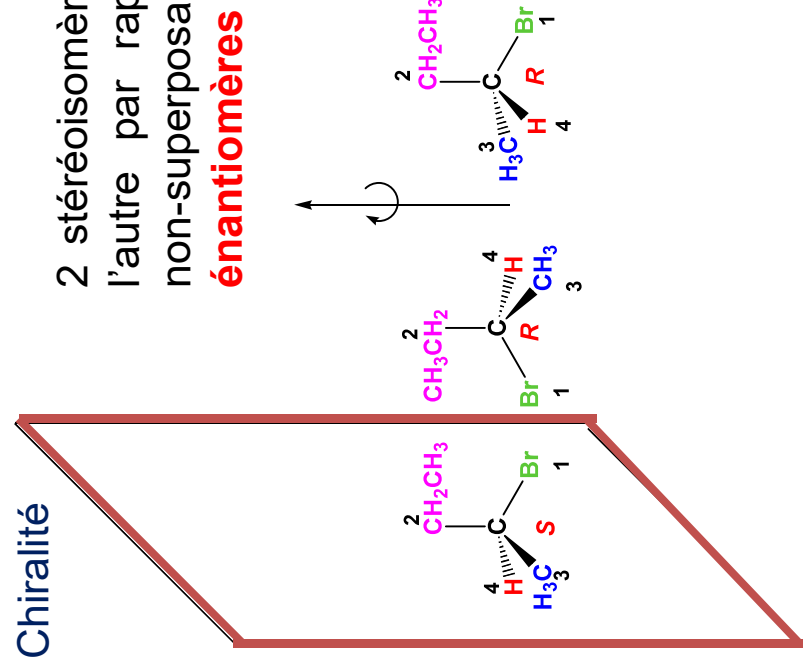
- Chiralité



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité

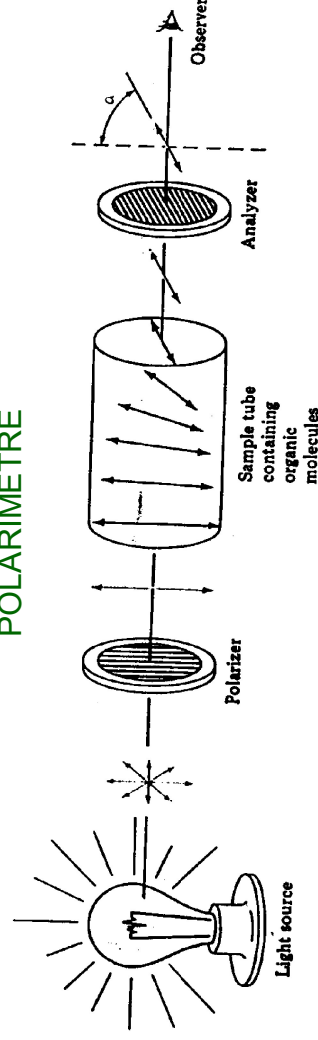
2 stéréoisomères, image l'un de l'autre par rapport au miroir et non-superposables, sont appelés **énantiomères**



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité

ACTIVITE OPTIQUE DES MOLECULES CHIRALES POLARIMETRE



Mesure du pouvoir rotatoire

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha_{lu}}{l \cdot c}$$

T : température

λ : longueur d'onde de la lampe

α_{lu} : angle de déviation (degrés)

l : longueur de la cuve (dm)

c : concentration (g.mL⁻¹)

Seules les **molécules chirales** ont une **activité optique**.

- si $\alpha > 0$: énantiomère dextrogyre (+)

Isomères optiques

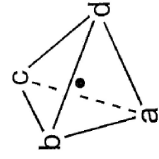
- si $\alpha < 0$: énantiomère lévogyre (-)

- si $\alpha = 0$: molécule non chirale ou mélange racémique [50% (+) / 50% (-)]

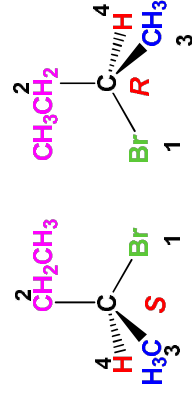
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité

- Chiralité centrale

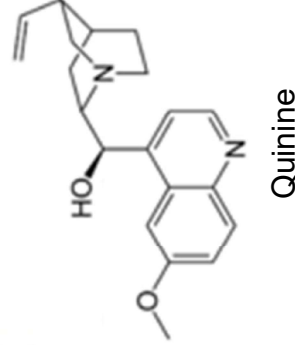
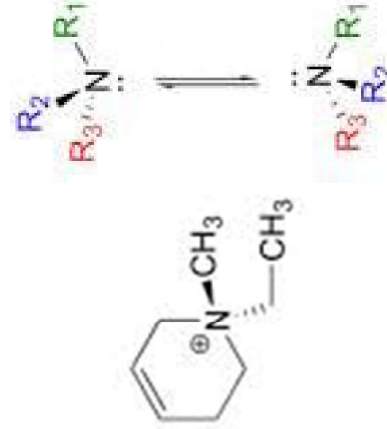


Centre stéréogène

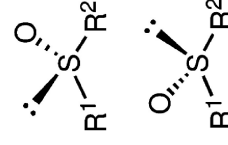


Carbone asymétrique

Configuration absolue R ou S déterminée par les règles CIP



Quinine



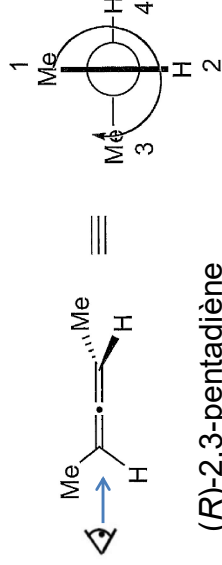
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité

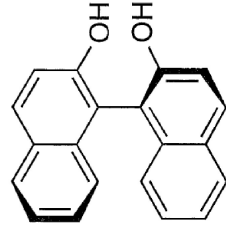
- Chiralité axiale



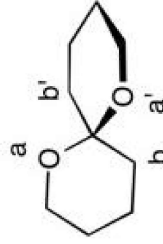
Axe stéréogène



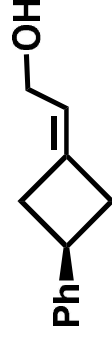
(*R*)-2,3-pentadiène



(*S*)-binaphtol



1,7-dioxaspiro[5.5]undecane

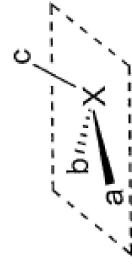


(*R*) 3-phényl-cyclobutylidèneéthanol

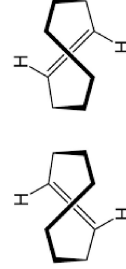
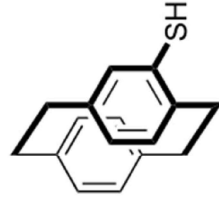
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Chiralité

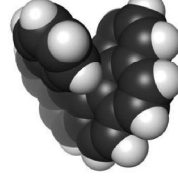
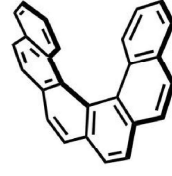
- Chiralité plane



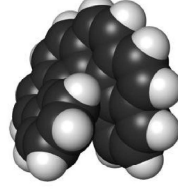
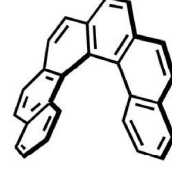
Plan stéréogène



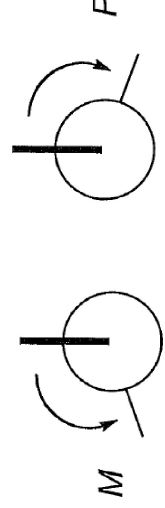
- Chiralité hélicoïdale



(*M*)-[6]helicene

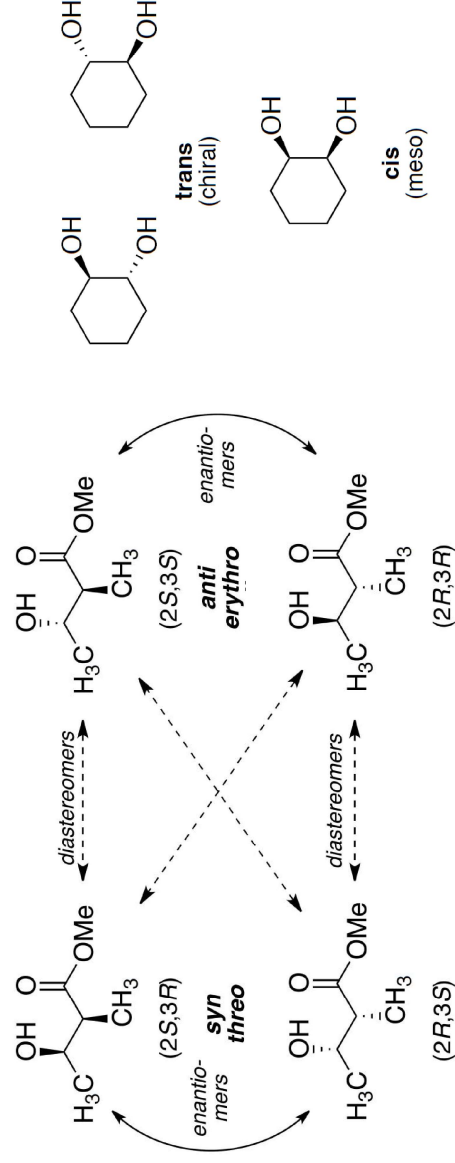


(*P*)-[6]helicene



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Rappel sur la configuration relative



Diastéréoisomères (diastereomers en anglais) :

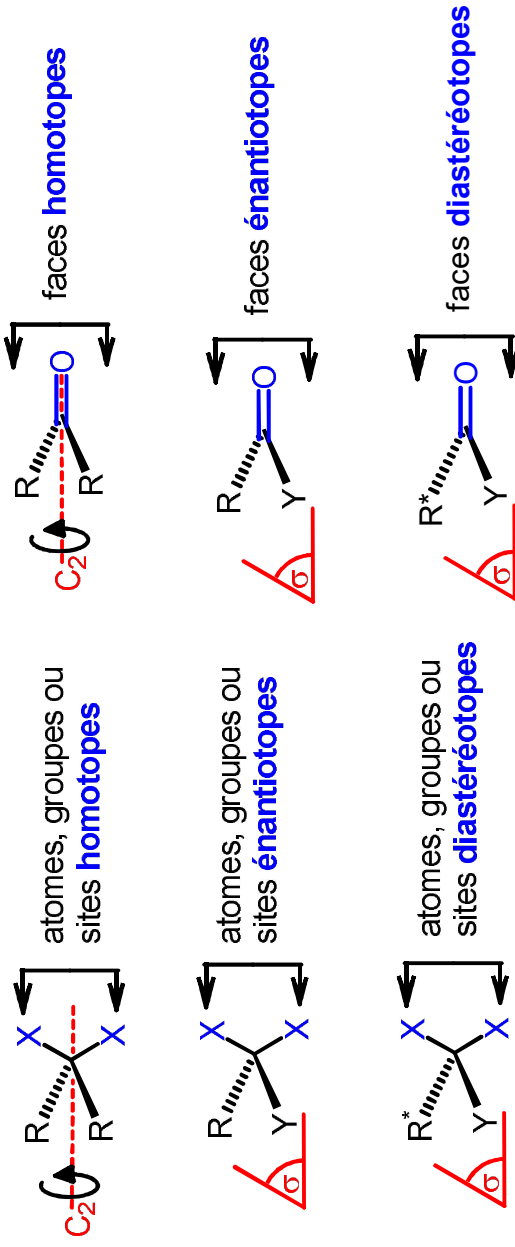
stéréoisomères (formules semi-développées identiques) non énantiomères

Une molécule possédant plusieurs centres stéréogènes possède des relations de diastéréoisomérisie. Des diastéréoisomères ne sont pas forcément chiraux. Isomères géométriques *Z* et *E* des alcènes sont des diast.

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Topicité

Relation stéréochimique entre atomes ou groupements identiques et le reste de la structure dont ils font partie. Dépendant de cette relation, de tels groupes sont **homotopes** ou **hétérotopes** (**énantiotopes** ou **diastéréotopes**).



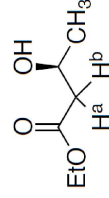
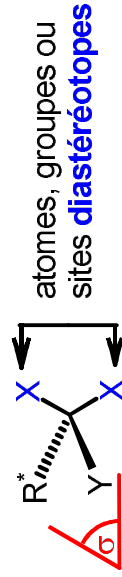
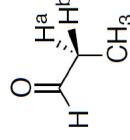
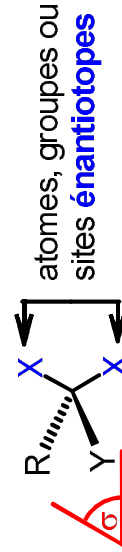
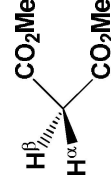
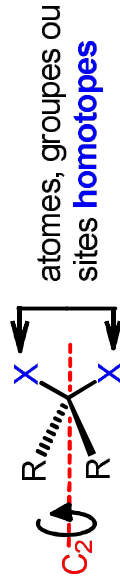
R* comporte un élément stéréogène

R* comporte un élément stéréogène

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Topicité

Relation stéréochimique entre atomes ou groupements identiques et le reste de la structure dont ils font partie. Dépendant de cette relation, de tels groupes sont *homotopes* ou *hétérotopes* (*énantiotopes* ou *diastéréotopes*).



R* comporte un élément stéréogène

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

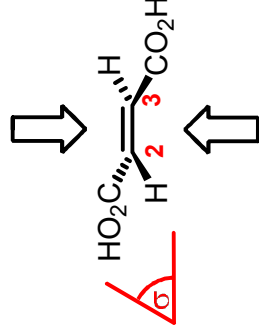
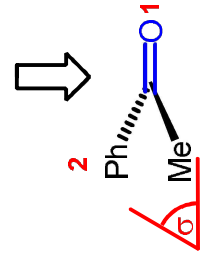
- Prochiralité

Une molécule achirale est dite prochirale si à l'issue d'une réaction, elle conduit à un produit chiral. Des atomes ou des faces énantiotopes sont dits prochiraux.

Face Si

Face 2-Re-3-Si

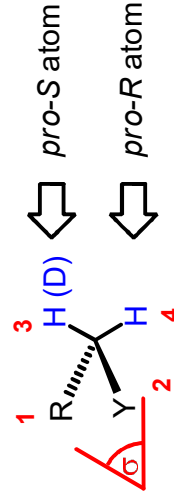
Face 2-Re-3-Re



Face Re

Face 2-Si-3-Re

Face 2-Si-3-Si



CIP classement R>Y>D>H

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Intérêt à produire des molécules chirales

Synthèse organique : en absence de réactifs chiraux, molécules chirales sont principalement obtenues en mélange racémique.

Synthèse bio-organique (naturelle) : molécules chirales souvent obtenues énatio-pures ou énatio-enrichies (mélange scalémique)

Chiralité : concept important car possibilité de discrimination énantiomérique dans les systèmes biologiques

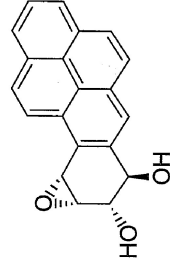
Des interactions de type diastéréoisomérique se créent entre une molécule biologique chirale (sucre, protéines...) et deux énantiomères.

4 comportements différents

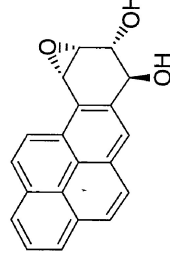
- (1) Un seul énantiomère possède l'activité biologique désirée
- (2) Les énantiomères possèdent des bio-activités identiques ou très proches
- (3) Les énantiomères possèdent une activité quantitativement différente
- (4) Les énantiomères possèdent différents types d'activité biologique

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

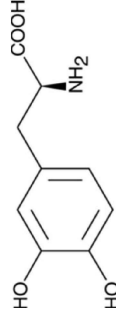
- Intérêt à produire des molécules chirales



(+)-Benzopyryldiol
(cancérogène)



(-)-Benzopyryldiol
(non cancérogène)



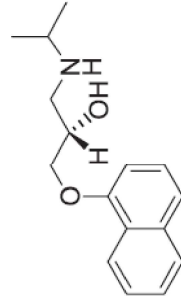
L-DOPA (« prodrogue »)
Traitement maladie de Parkinson
(D-DOPA est inactif)



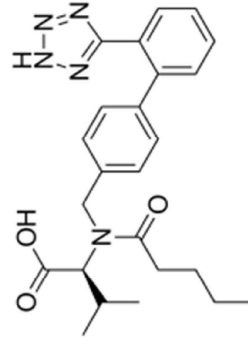
Phéromone sexuelle de
scarabée japonais
L'énantiomère est inactif

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

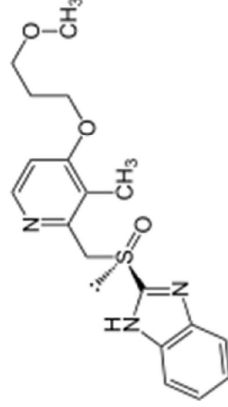
- Intérêt à produire des molécules chirales



(S)-(+)-Propranolol - activité anti-arythmique identique à celle de l'énantiomère (*R*)
- 98 fois plus efficace contre l'hypertension artérielle que le (*R*)



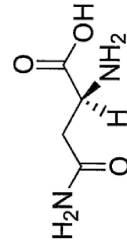
Valsartan (+ actif que (*R*))
Hypertension artérielle
Insuffisance cardiaque



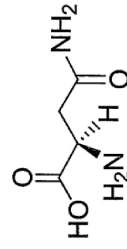
(*R*)-(+)-Rabéprazole
plus efficace que l'énantiomère (*S*)
inhibiteur de la H⁺/K⁺ ATPase (pompe à protons)
Traitement ulcère gastrique et ulcère duodénal

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

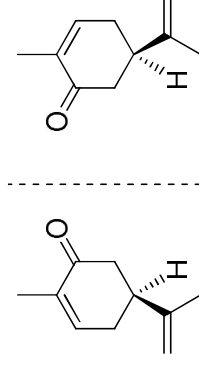
- Intérêt à produire des molécules chirales



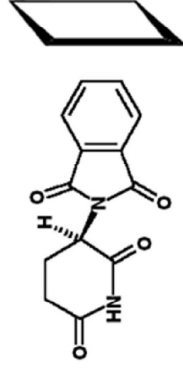
L-asparagine
goût amer



D-asparagine
goût sucré



(*S*)-(+)-carvone (R)-(-)-carvone
odeur de cumin odeur de menthe



(*R*)- thalidomide
Sédatif, anti-nauséux

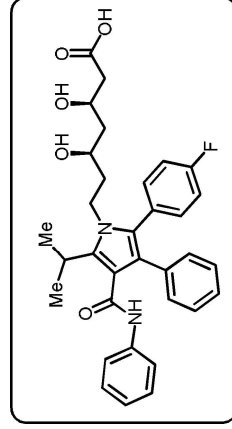
(*S*)- thalidomide
tératogène

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

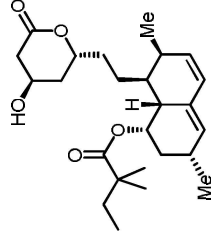
- Intérêt à produire des molécules chirales

- Environ 1/3 des composés pharmaceutiques sont chiraux
- 90% des 10 meilleures ventes de médicaments est un principe actif chiral.

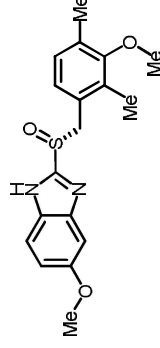
Rouhi A M Chem Eng News 2004 June 14 p 47 and Sept 6 p 41



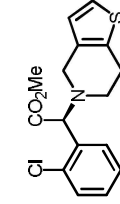
Atorvastatin (Lipitor)
Lipid-lowering agent
(10,3 B\$ 2003; 12,2B\$ 2005)



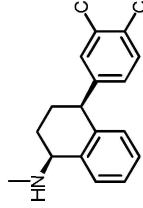
Simvastatin (Zocor)
Lipid-lowering agent
(6,1 B\$)



Esomeprazole (Nexium)
Inhibitor of gastric acid secretion
(3,8 B\$)



Clopidogrel (Plavix)
inhibitor of platelet aggregation
(3,7B\$)



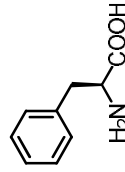
Sertraline (Zoloft)
Inhibitor of serotonin re-uptake
(3,4 B\$)

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

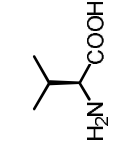
- Modes de production de composés énantiomériques

1 - chiral pool

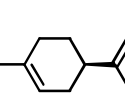
Molécules chirales naturelles d'origines animales ou végétales: amino-acides, terpènes et terpenoïdes, hydroxy-acides, polyols, monosaccharides, alcaloïdes...



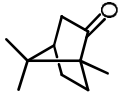
L-PheAla



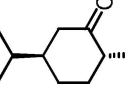
L-Leu



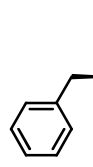
Limonène



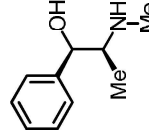
Camphre



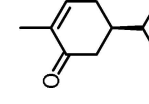
Menthone



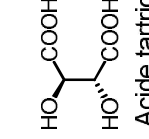
L-Pro



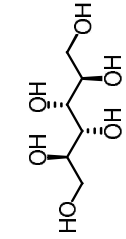
Ephedrine



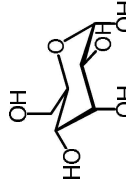
Carvone



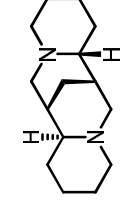
Acide tartrique



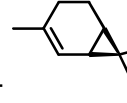
Mannitol



Glucose



Sparteine



Carène

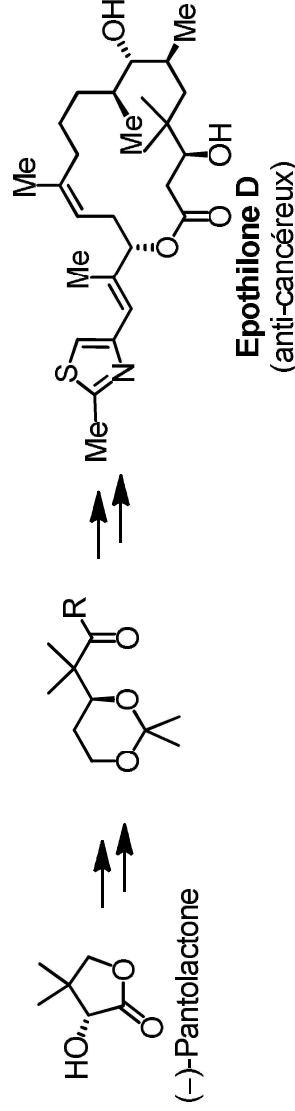
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

1 - chiral pool

Molécules chirales naturelles d'origines animales ou végétales: amino-acides, terpènes et terpenoïdes, hydroxy-acides, polyols, monosaccharides, alcaloïdes...

Synthèse d'un potentiel anti-cancéreux à partir de la facilement disponible (-)-pantolactone énantio pure (Schering AG)



Klar *et al.* Synthesis **2005**, 301.

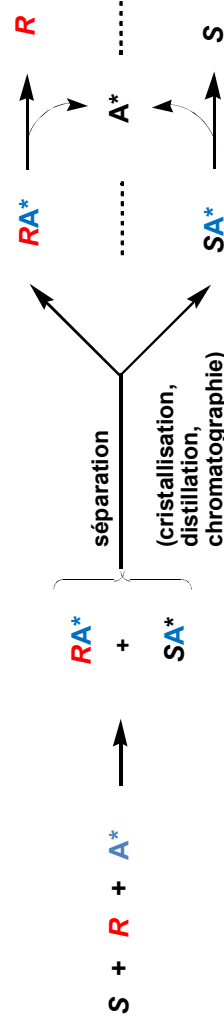
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Formation de diastéréoisomères

Utilisation d'un auxiliaire chiral énantio mériquement pur comme agent de dédoublement



A* auxiliaire chiral énantio pur

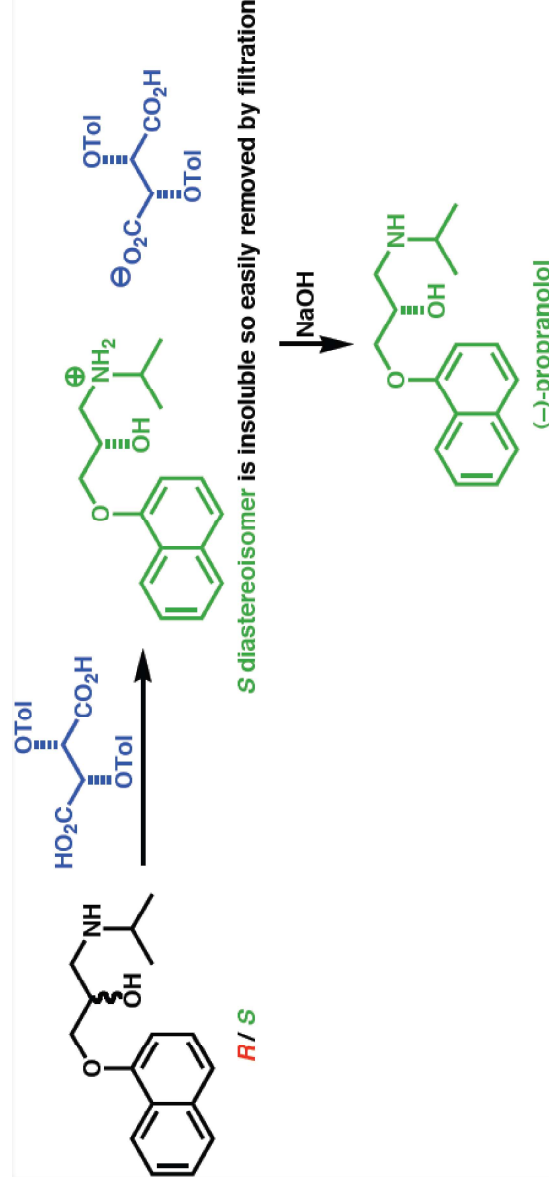
S, R sont liés à **A*** par liaison ionique ou covalente ou par interaction faible et temporaire

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Formation de diastéréoisomères par liaison ionique

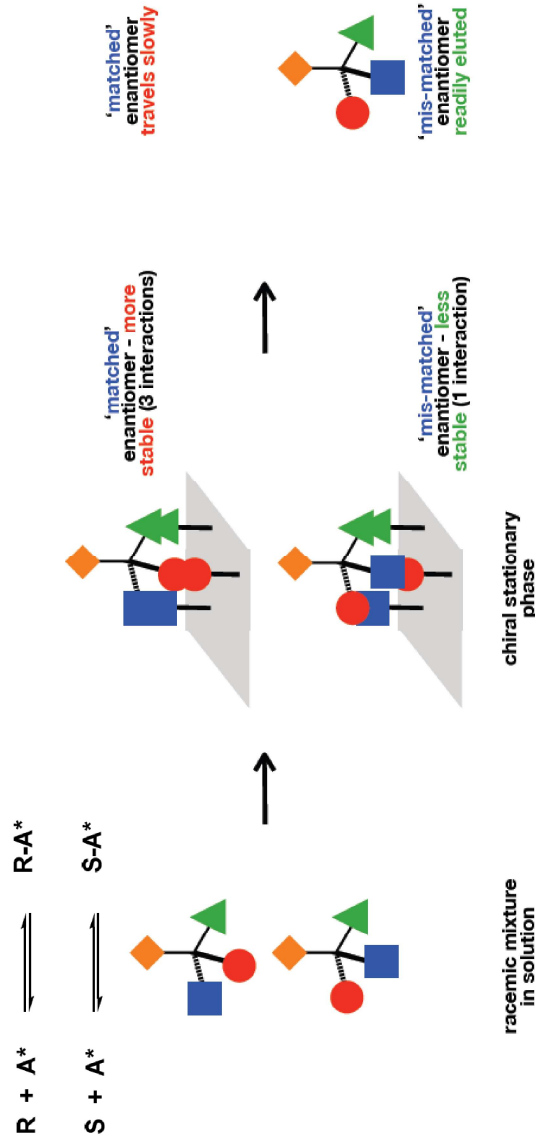


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

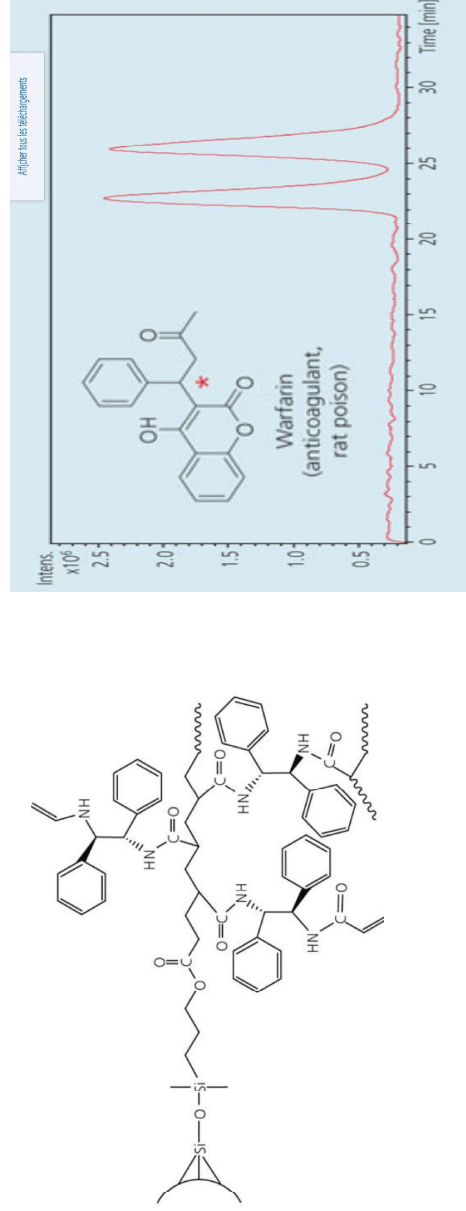
**Formation de diastéréoisomères par interactions temporaires :
séparation d'énantiomères par chromatographie sur phase chirale**



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis
- 2 - dédoublement de racémique

Formation de diastéréoisomères par interactions temporaires :
séparation d'énantiomères par chromatographie sur phase chirale

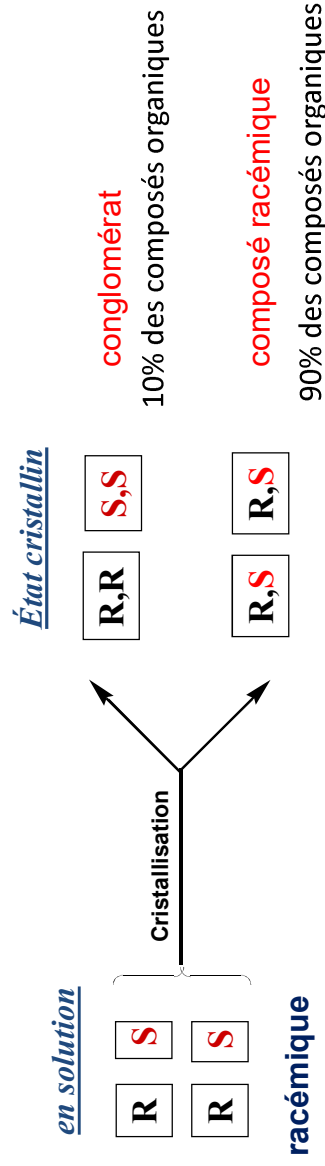


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis
- 2 - dédoublement de racémique

Cristallisation de conglomérats

(travaux de Louis Pasteur sur le dédoublement des sels de l'acide tartrique)

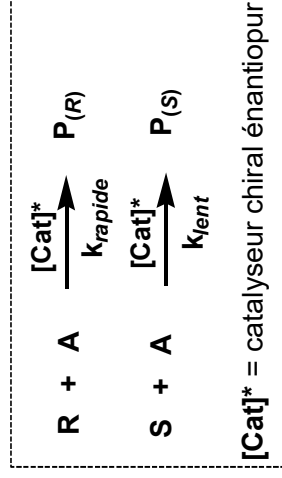
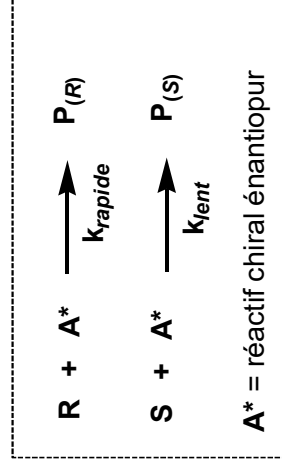


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublément cinétique (kinetic resolution KR)



$$\frac{k_{rapide}}{k_{lent}} = k_{rel} \text{ ou } s \text{ or } E$$

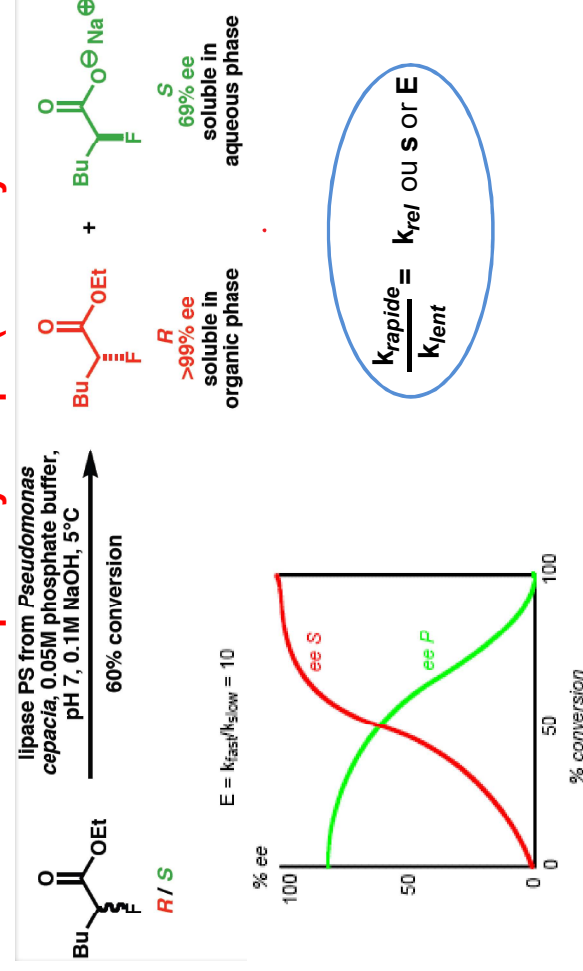
= Facteur d'énantio-sélectivité indique l'efficacité d'un dédoublement cinétique

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublément cinétique enzymatique (biocatalyseur chiral)

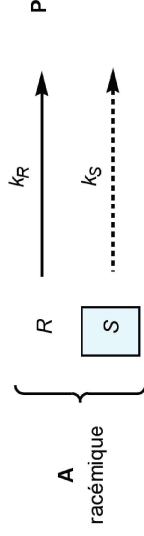
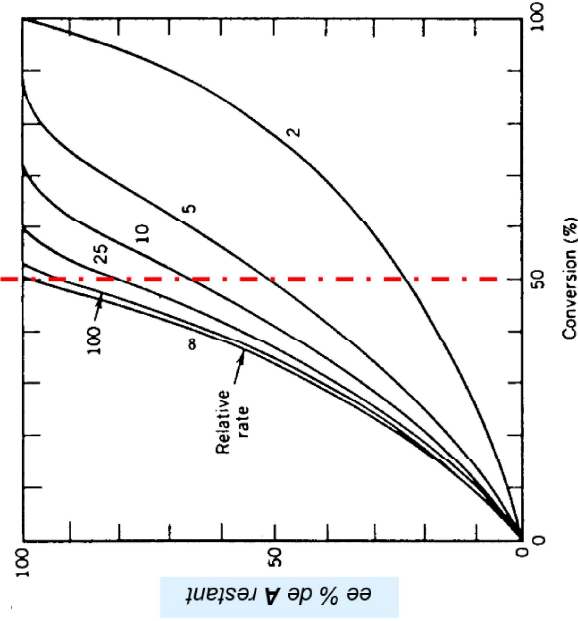


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantiomériquement enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublement cinétique



$$\frac{k_{rapide}}{k_{lent}} = S$$

S = 2	C = 50%	ee = 23%
S = 5	C = 50%	ee = 51%
S = 10	C = 50%	ee = 67%
S = 25	C = 50%	ee = 81%
S = 100	C = 50%	ee = 93.3%

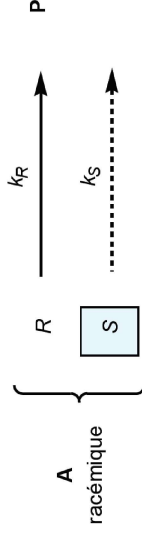
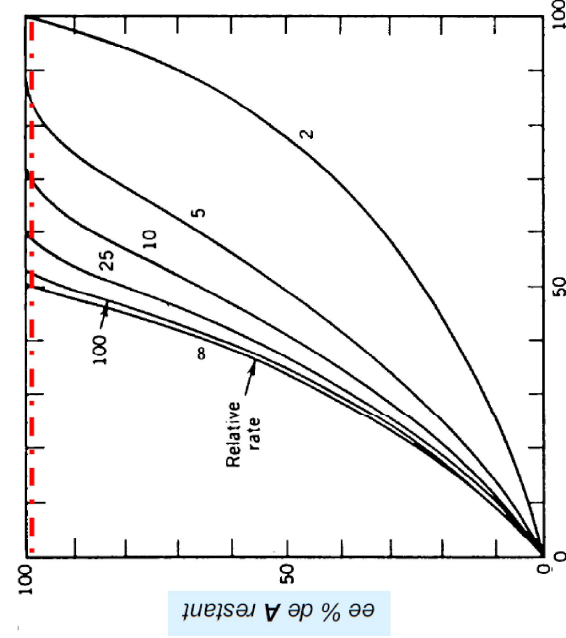
Plus s est grand, plus l'excès énantiomérique est élevé qq soit la conversion

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantiomériquement enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublement cinétique



$$\frac{k_{rapide}}{k_{lent}} = S$$

S = 2	ee=99%	C = 99.7	Rdt = 0.3%
S = 5	ee=99%	C = 86.6	Rdt = 13.4%
S = 10	ee=99%	C = 72.1	Rdt = 27.9%
S = 20	ee=99%	C = 61.9	Rdt = 38.1%
S = 100	ee=99%	C = 52.3	Rdt = 47.7%

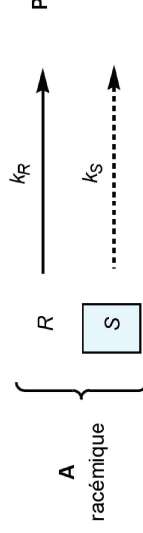
Plus s est grand, meilleur est le rendement en A

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énanti-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublément cinétique



■ Paramètres	● C	Conversion
□ ee	● S	Facteur de Sélectivité
□ ee'		$S = \frac{k_R}{k_S}$

↑

Excès énantiomérique de A n'ayant pas réagi
Excès énantiomérique du produit

■ Equations

$$S = \frac{\ln [(1-C)(1-ee)]}{\ln [(1-C)(1+ee)]}$$

$$S = \frac{\ln [(1-C)(1+ee')]}{\ln [(1-C)(1-ee')]}$$

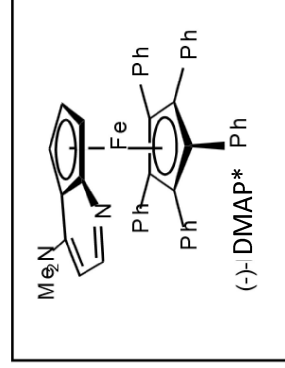
$$\frac{ee}{ee'} = \frac{C}{1-C}$$

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énanti-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublément cinétique d'un alcool chiral secondaire

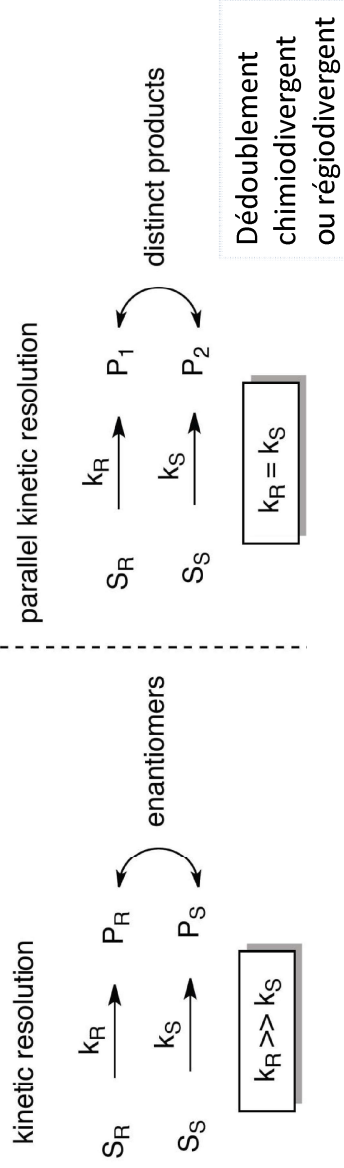


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublement cinétique en parallèle (parallel kinetic resolution PKR)



Pour réussir le PKR :

- (1) La réaction doit s'effectuer sans interférence quel que soit catalyseur ou réactifs.
- (2) k_R et k_S peuvent être identiques
- (3) La réaction peut induire des énantiocontrôles opposés par rapport au substrat
- (4) Les produits doivent être faciles à séparer

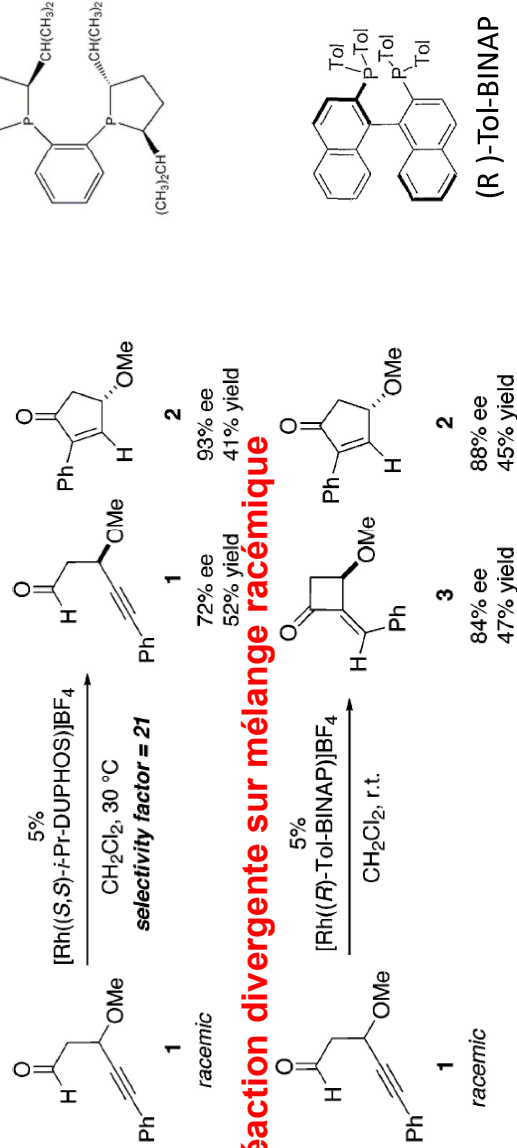
Vedejs J. Am. Chem. Soc. **1997**, 119, 2584

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

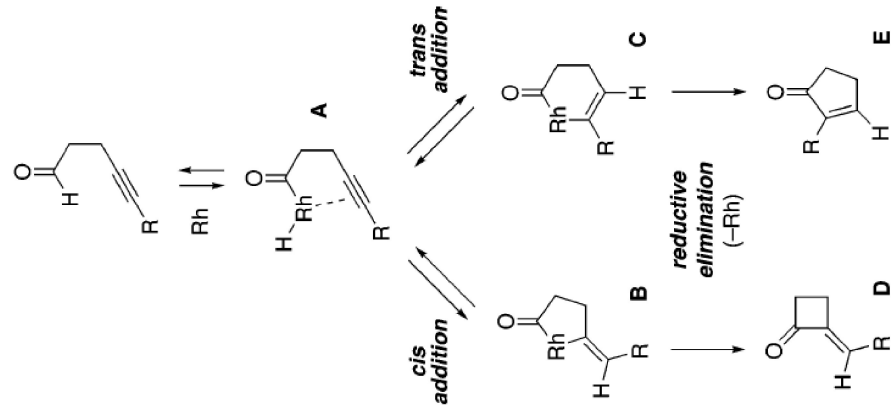
- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique

Dédoublement cinétique



Fu J. Am. Chem. Soc., **2003**, 125, 8078.

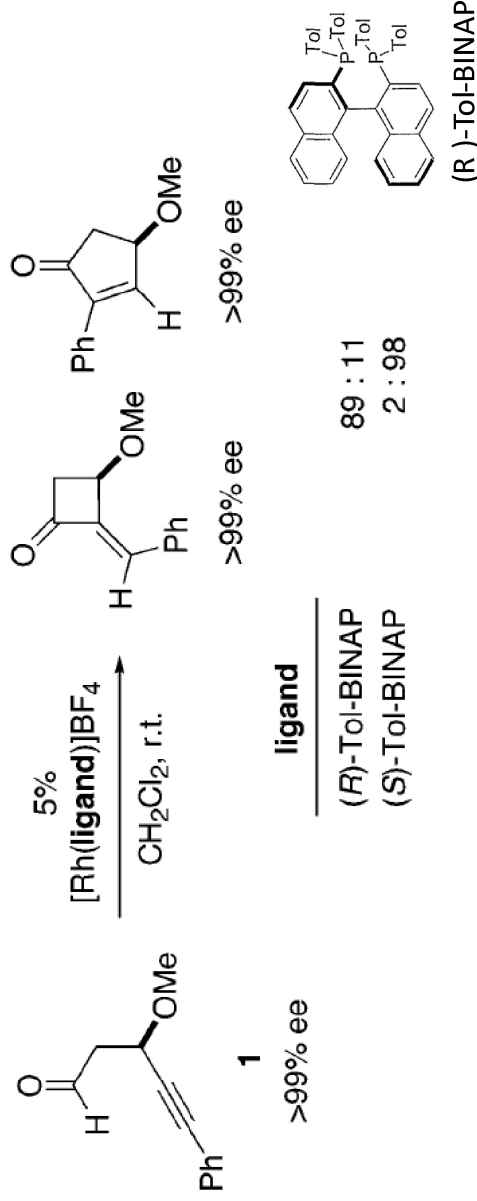


Fu J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 8078.

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantiomériquement enrichis

2 - dédoublement de racémique

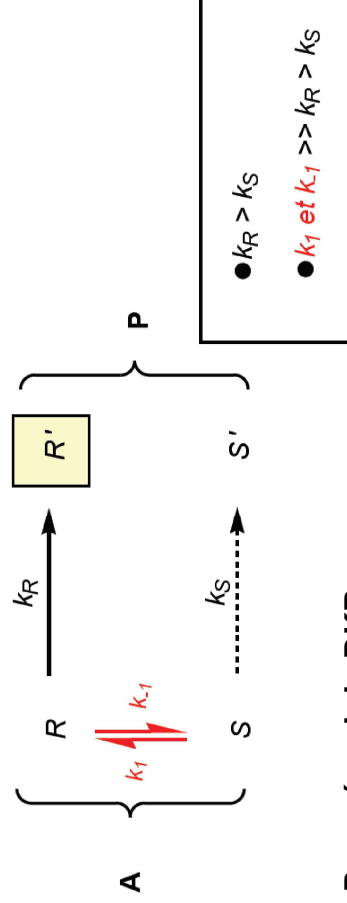


Fu J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 8078.

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

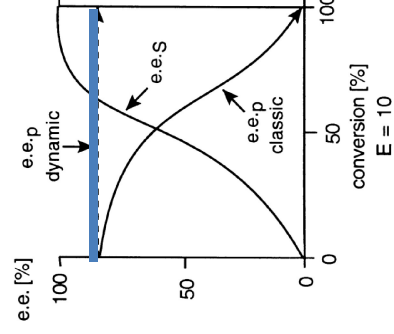
- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique (par approche stéréoconvergente)
Dédoublement cinétique dynamique (dynamic kinetic resolution DKR)



Pour réussir le DKR

- (1) $E = k_R/k_S$ doit être supérieur à 20.
- (2) k_{rac} doit être supérieur au k_{rapide} .
- (3) Si la sélectivité est modérée, k_{rac} doit être supérieur au k_{rapide} d'un facteur 10.

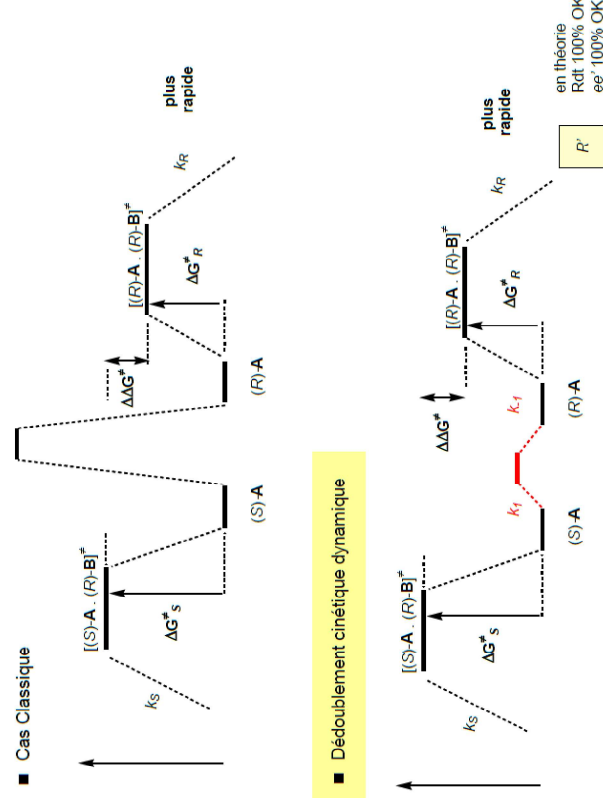


Revue sur DKR: Pellisier Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 659

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis
 2 - dédoublement de racémique

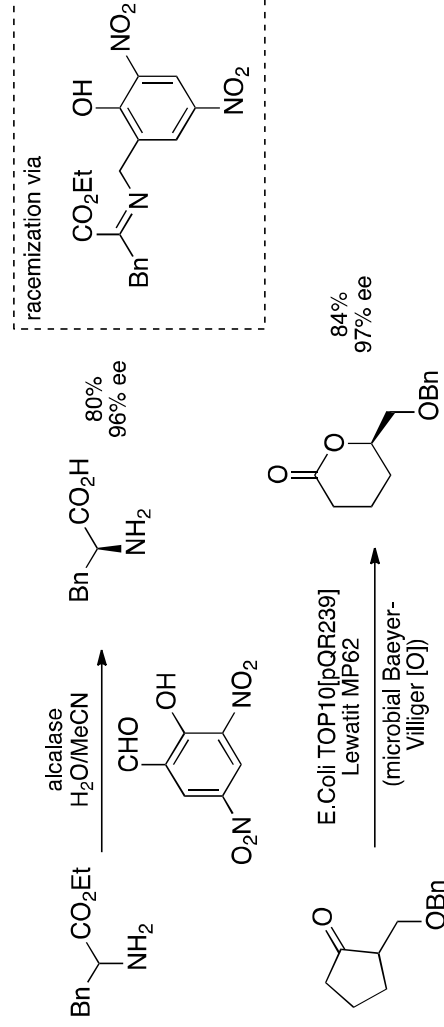
Dédoublement cinétique dynamique (dynamic kinetic resolution DKR)



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

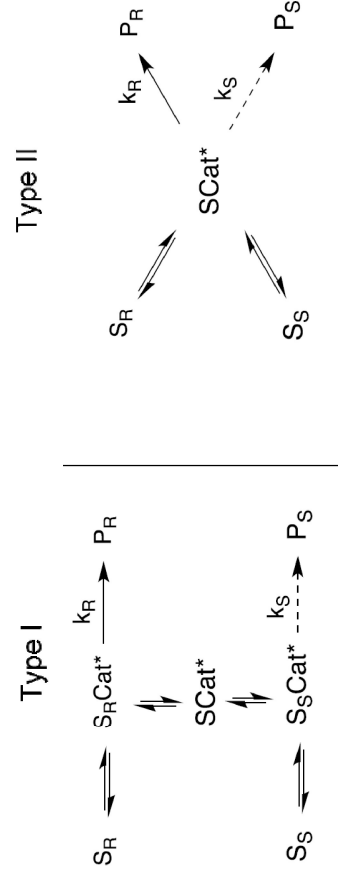
2 - dédoublement de racémique (par approche stéréoconvergente) **Dédoublémeⁿt cinétique dynamique (dynamic kinetic resolution DKR)**



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique (par approche stéréoconvergente) **Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DyKAT)**



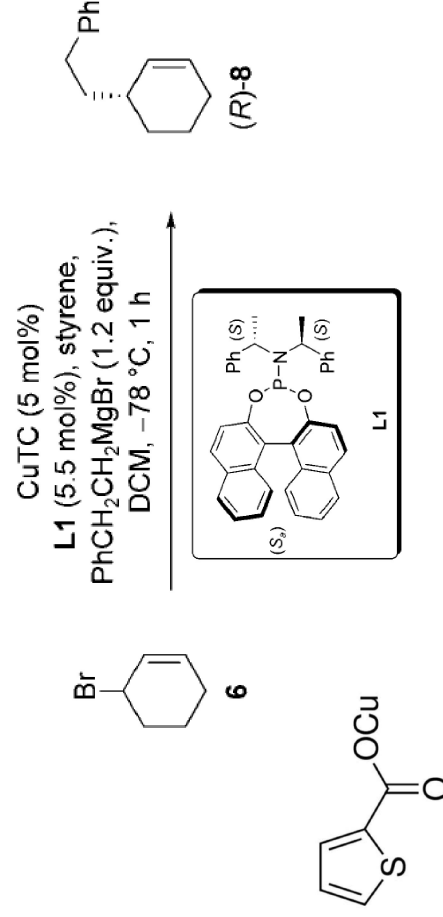
L'interconversion de la stéréochimie du substrat s'opère sur un catalyseur énantio-enrichi pour donner des adduits substrat-catalyseur diastéréomériques. Contrairement au DKR, pour lequel 2 espèces catalytiques différentes interviennent, une seule espèce catalytique est active dans une DyKAT

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique (par approche stéréoconvergente)

Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DyKAT)



Jean-Baptiste Langlois^a and Alexandre Alexakis^a,

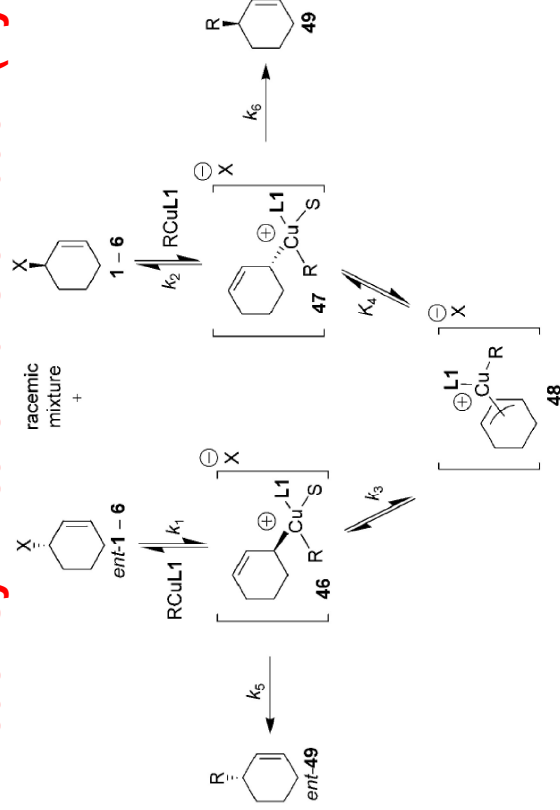
Adv. Synth. Catal. **2010**, *352*, 447 –457

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

2 - dédoublement de racémique (par approche stéréoconvergente)

Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation (DyKAT)



Jean-Baptiste Langlois^a and Alexandre Alexakis^a,

Adv. Synth. Catal. **2010**, *352*, 447 –457

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Modes de production de composés énantio-enrichis

3 - **Synthèse asymétrique** : réaction ou séquence réactionnelle qui crée sélectivement une configuration d'un ou plusieurs nouveaux éléments stéréogènes par l'action d'un réactif ou d'un auxiliaire chiral, agissant sur des faces, des atomes ou des groupes hétérotopes d'un substrat.

- Synthèse énantiosélective

Substrat achiral + Réactif chiral \longrightarrow Produit chiral énantio-enrichi

$$\text{excès énantiomérique (\%)} : \text{e.e.} = \frac{|(R) - (S)|}{(R) + (S)} \times 100$$

- Synthèse diastéréosélective

Substrat chiral + Réactif chiral \longrightarrow Produit diastéréo-enrichi

$$\text{excès diastéréoisomérique (\%)} : \text{e.d.} = \left[\frac{(R^*,R) - (R^*,S)}{(R^*,R) + (R^*,S)} \right] \times 100$$

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

La **stéréosélectivité** est principalement influencée par un réactif chiral, un catalyseur chiral ou tout élément auxiliaire chiral présent dans le substrat.

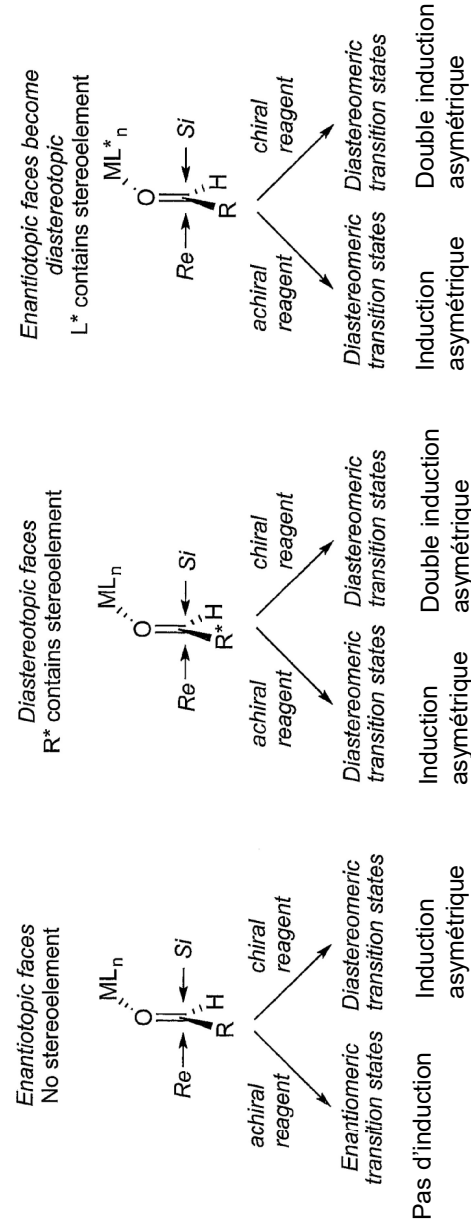
Induction asymétrique : Formation prédominante de l'un des énantiomères ou diastéréo-isomères possibles au cours d'une réaction sous l'influence d'un facteur chiral.

Au cours d'une réaction asymétrique, substrat et réactif se combinent pour conduire à des **états de transition diastéréoisomériques**. Le substrat ou le réactif doit posséder un élément de chiralité pour donner une induction asymétrique.

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

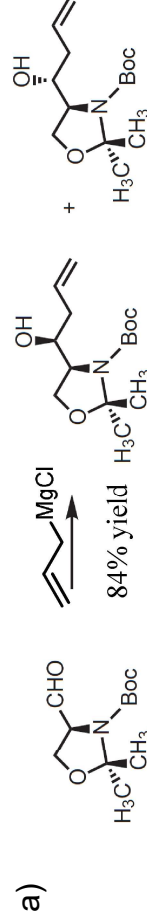
Addition sur les faces hétérotopes d'un aldéhyde:



I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

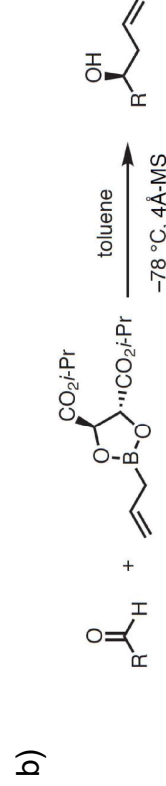
Exemples de réactions d'allylation stéréosélective d'aldéhydes



55%

45%

Duthaler, *JACS* **1992**, *114*, 2321.



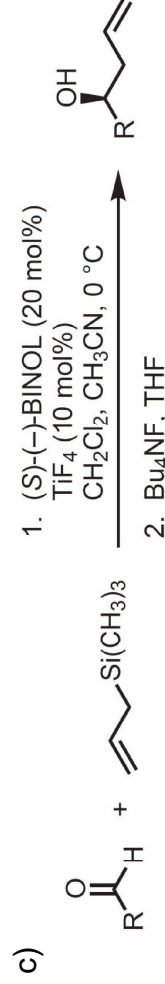
aldehyde	yield (%)	ee (%)
<i>n</i> -C ₉ H ₁₉ CHO	86	79
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CHO	77	78

Roush *JACS* **1985**, *107*, 8186.

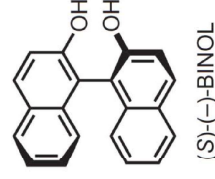
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Exemples de réactions d'allylation stéréosélective d'aldéhydes



aldehyde	time (h)	yield (%)	ee (%)
	4	90	94
	20	93	84

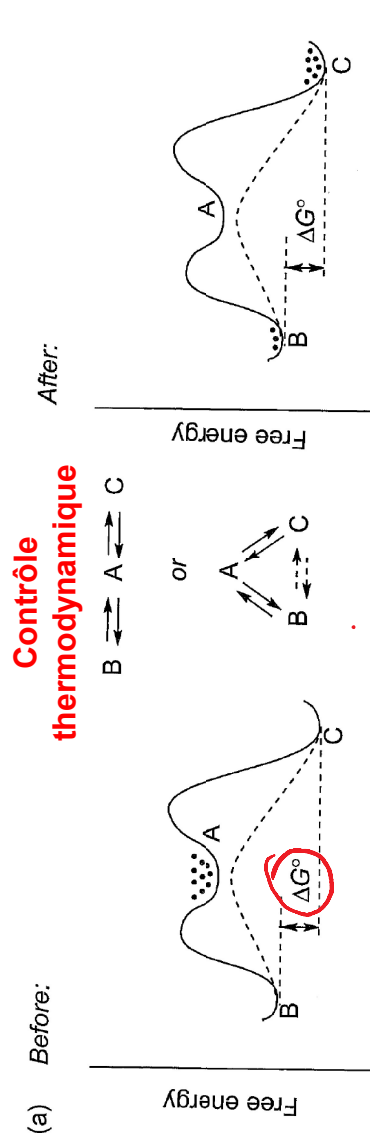


47

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

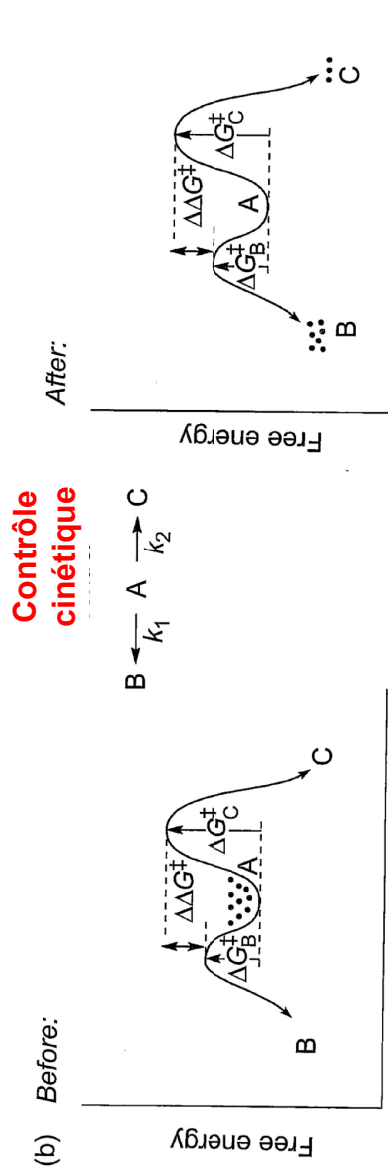


$$C/B = \frac{[C]}{[B]} = K = e^{-\Delta G^\circ / RT} \quad \Delta G^\circ = G_C - G_B$$

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives



$$B/C = \frac{k_1}{k_2} = e^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT}$$

$$\Delta\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_B - \Delta G^\ddagger_C$$

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Effet de la température sur la sélectivité

$$B/C = \frac{k_1}{k_2} = e^{-\Delta\Delta G^\ddagger/RT} \quad \Rightarrow \quad B/C = \frac{k_1}{k_2} = (e^{-\Delta\Delta H^\ddagger/RT})(e^{\Delta\Delta S^\ddagger/R})$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

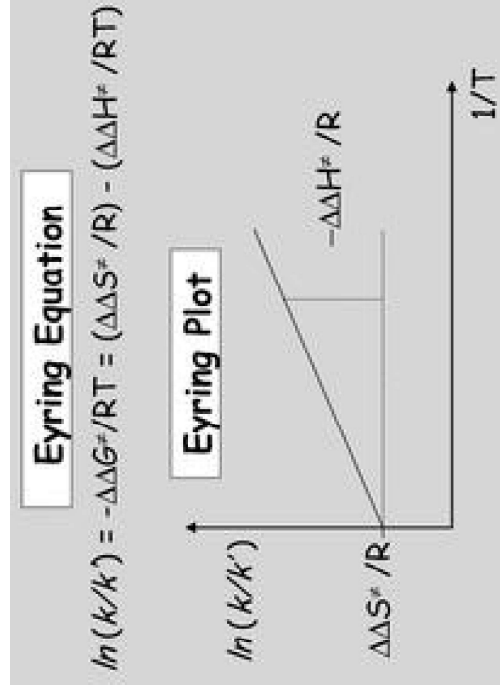
$$\text{Equation:d'Eyring} : \ln \frac{k_1}{k_2} = -\frac{\Delta\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\Delta\Delta S^\ddagger}{R}$$

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Effet de la température sur la sélectivité



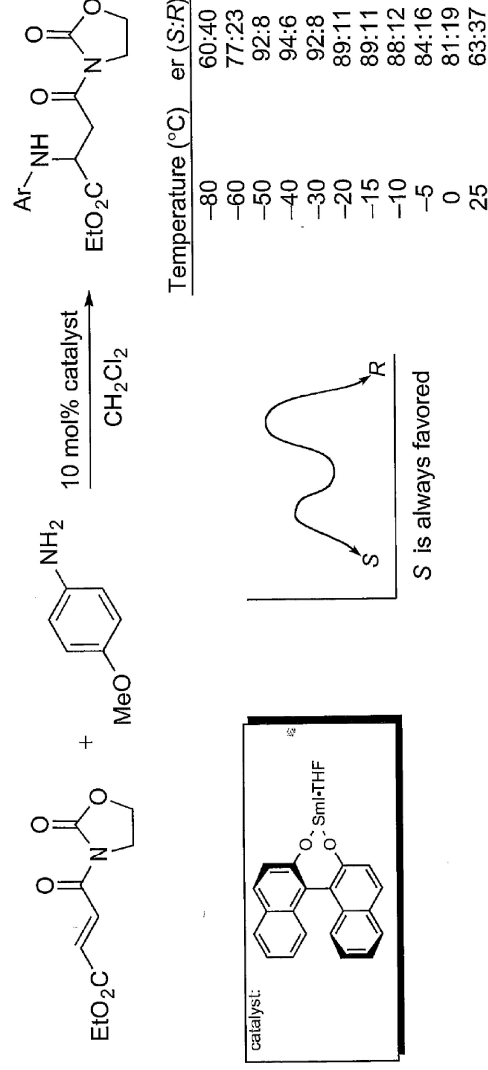
Dans une majorité des cas, l'induction asymétrique augmente lorsque la température diminue

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Effet de la température sur la sélectivité

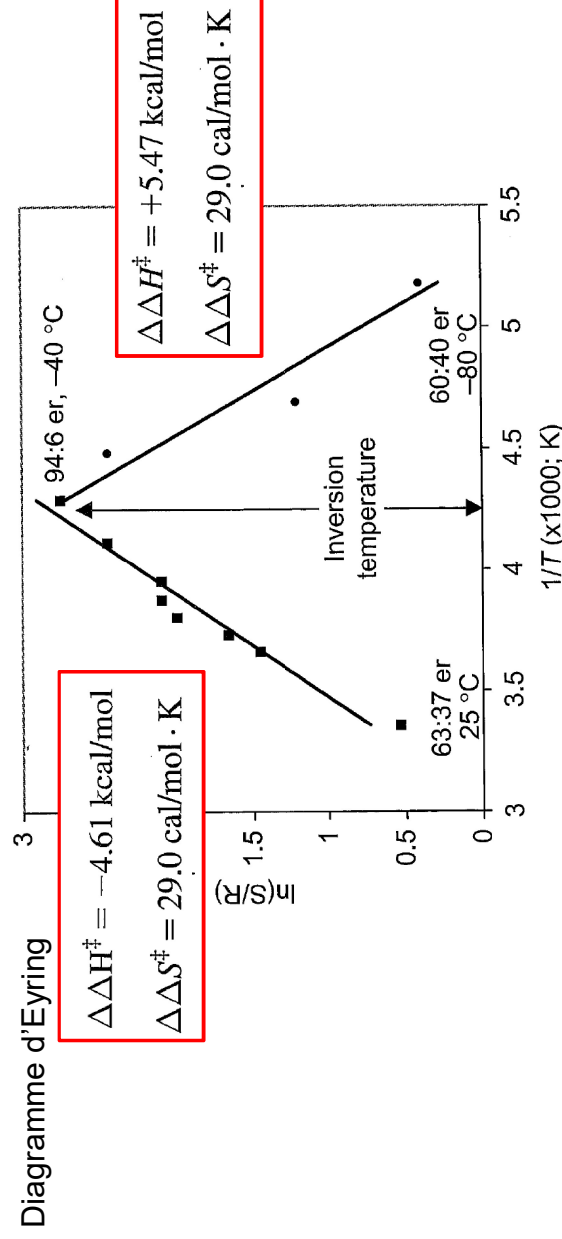


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

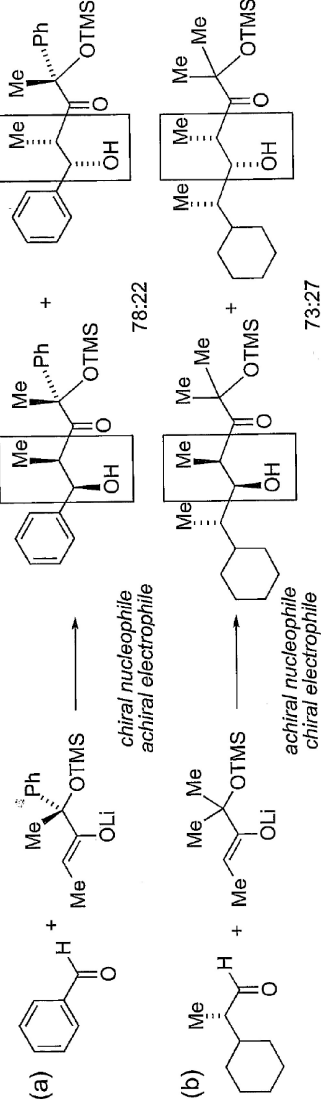
Effet de la température sur la sélectivité



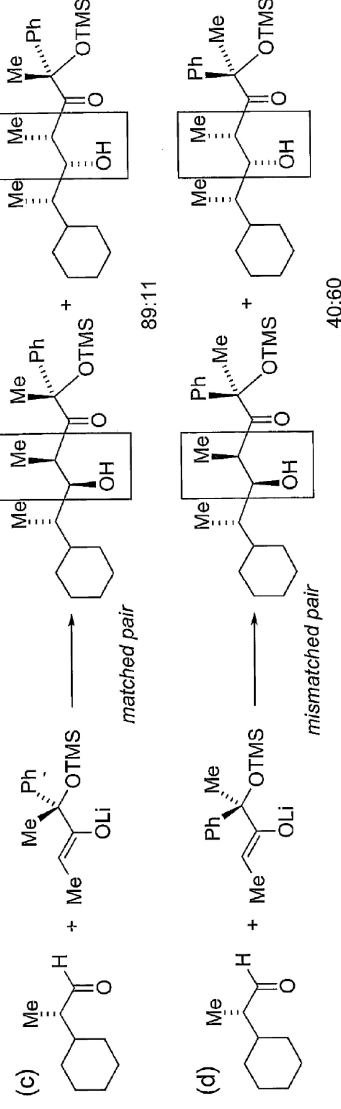
Gil, Collin et al. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3881 and *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 532:3

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Induction asymétrique



Double induction asymétrique

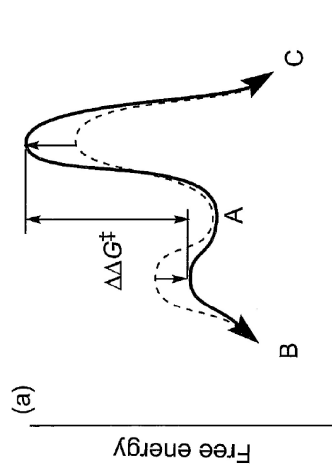


Masamune et al. *ACIE* **1980**, *19*, 557. Heathcock et al. *JACS* **1977**, *99*, 8109.

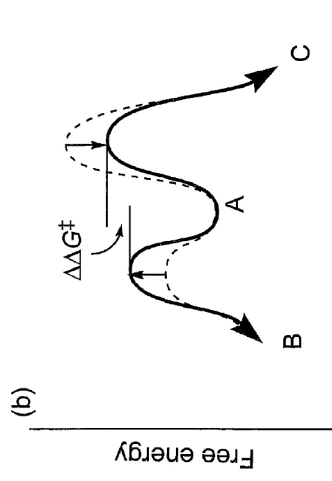
Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Double induction asymétrique

Paire "matched"



Paire "mismatched"



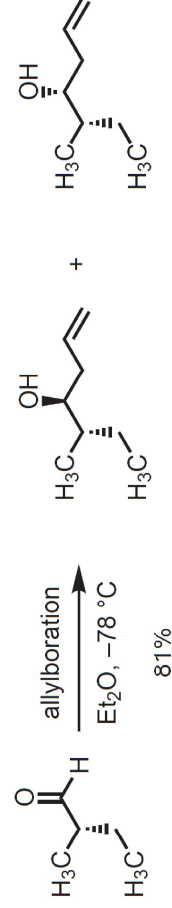
Point clé :

Paire « matched » donne de meilleures sélectivités que chaque réactif chiral seul.

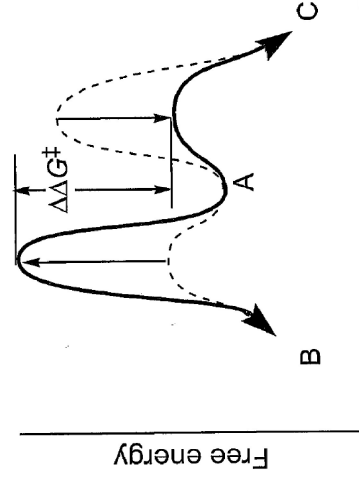
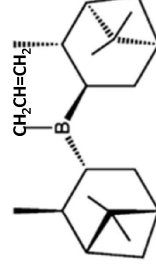
Le diagramme en pointillé est le cas hypothétique d'une simple induction asymétrique

Théorie de l'état de transition appliquée aux réactions stéréosélectives

Double induction asymétrique



MATCHED:	(-)-Ipc ₂ BCH ₂ CH=CH ₂	96	:	4	(92% de)
MISMATCHED:	(+)-Ipc ₂ BCH ₂ CH=CH ₂	5	:	95	(90% de)



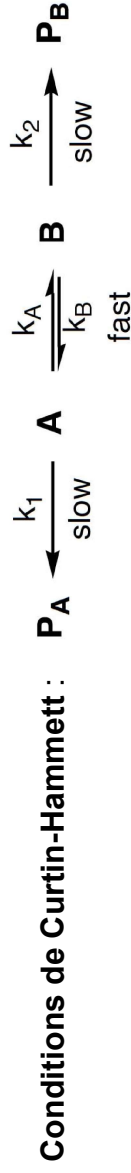
Dans certains cas, la stéréosélectivité due au second élément de chiralité devrait complètement renverser celle du premier =

Reagent-based stereocontrol

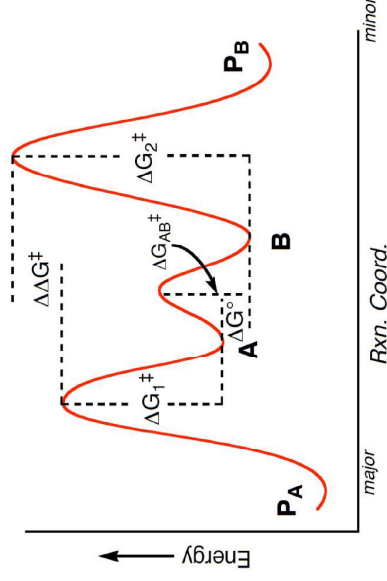
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Le principe de Curtin-Hammett



Le rapport des produits formés à partir de l'interconversion de 2 substrats ne dépend pas seulement du rapport de ces 2 espèces, mais il est contrôlé par la différence d'énergies des états de transition conduisant aux produits.



J. I. Seeman, *J. Chem. Ed.* **1986**, *63*, 42 et *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 84.

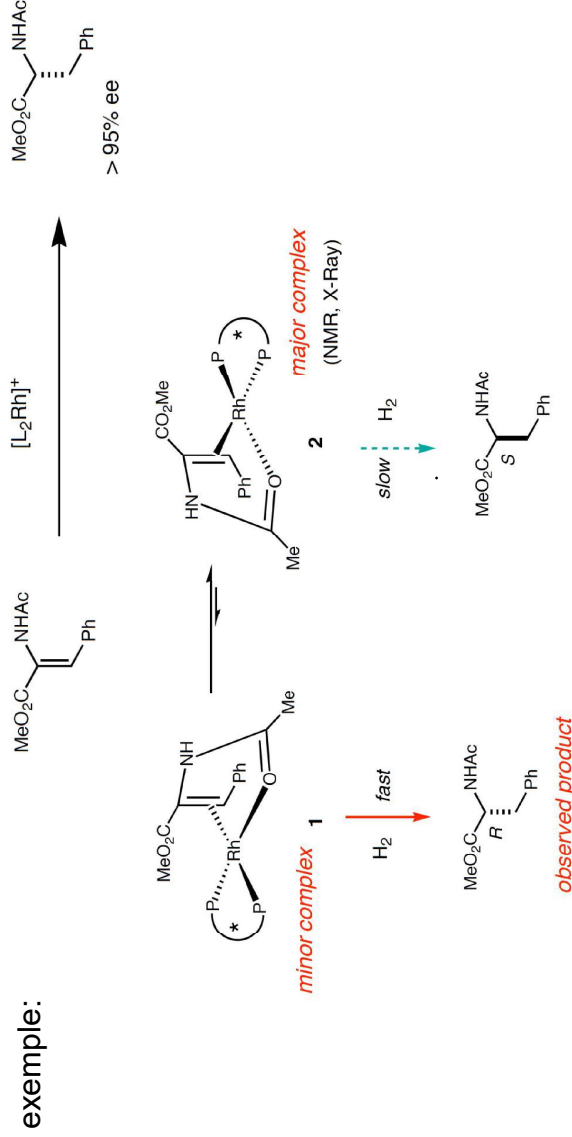
Cas spécifique:

- Si $k_1 = k_2$ P_A/P_B reflète le rapport A/B.
- Si A et B sont des énantiomères, alors **dédoublément cinétique dynamique**

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

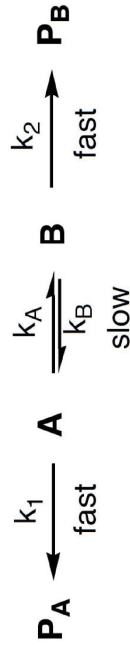
- Principes généraux de la synthèse asymétrique

Le principe de Curtin-Hammett



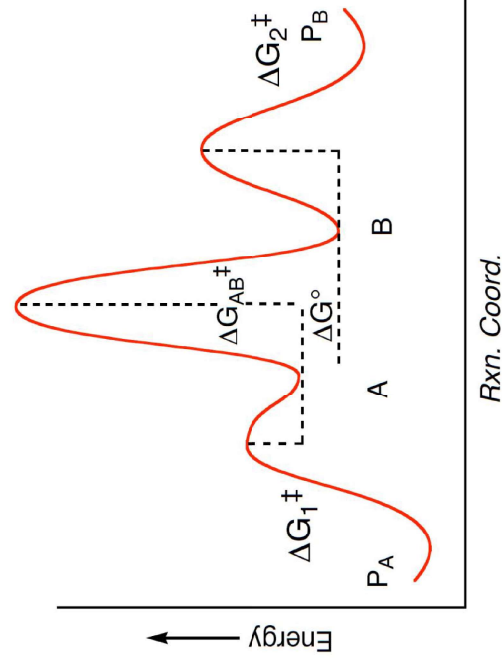
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Principes généraux de la synthèse asymétrique



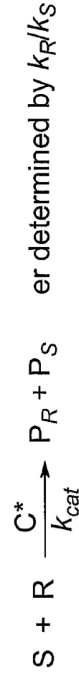
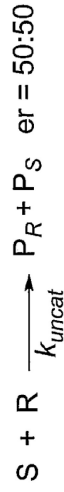
Conditions de Non-Curtin-Hammett :

$$\frac{[\text{P}_B]}{[\text{P}_A]} = \frac{[\text{B}]_o}{[\text{A}]_o}$$

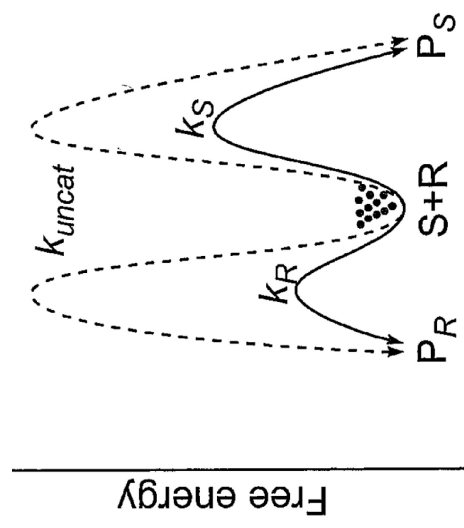


I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Catalyse asymétrique



C* = chiral catalyst



Les 12 principes de la chimie verte :

- 1 - prévention : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets ;
- 2 - **économie d'atomes** : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final ;
- 3 - lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement ;
- 4 - les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité ;
- 5 - lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation, etc.) ou utiliser des substances inoffensives. Des méthodes non conventionnelles d'activation peuvent être utilisées : utilisation de l'eau comme solvant, de fluides supercritiques, chauffage par micro-ondes, remplacement par des liquides ioniques, etc. ;
- 6 - les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes ;
- 7 - lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non renouvelables ;
- 8 - lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée ;
- 9 - les **réactifs catalytiques** sont plus efficaces que les réactifs stoechiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles ;
- 10 - les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement ;
- 11 - des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses ;
- 12 - les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Les douze principes de la Chimie Verte

La **chimie verte** a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses

1. éviter la production de résidus
2. économie d'atomes et d'étapes
3. synthèses chimiques moins nocives
4. conception de produits chimiques plus sécuritaires
5. solvants et auxiliaires plus sécuritaires
6. amélioration du rendement énergétique
7. utilisation de matières premières renouvelables
8. réduction de la quantité de produits dérivés
9. **Catalyse**
10. conception de substances non persistantes
11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution
12. Chimie essentiellement sécuritaire pour prévenir les accidents

I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Catalyse asymétrique

Critères d'utilisation d'un catalyseur chiral en synthèse énantiosélective

- accessibilité aisée du catalyseur (préparation, coût...)
- énantiosélectivités élevées
- accélération par rapport à une réaction non catalysée (ou rendue possible)
- activités catalytiques élevées

Turn over number (TON) = nb rotations réalisées par le catalyseur

= nb de moles de produit désiré formé / nb de moles de catalyseur

TON : notion de productivité

Turn over frequency (TOF)

= fréquence de rotations

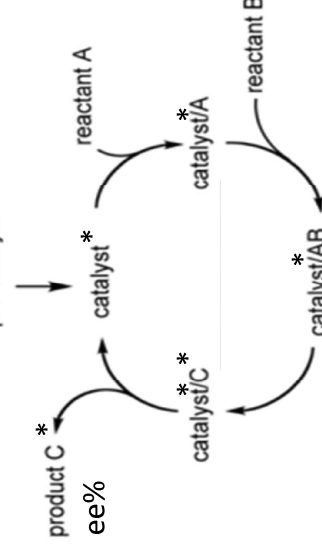
= TON / temps de la réaction

sovent exprimé en h⁻¹

TOF indique l'activité catalytique

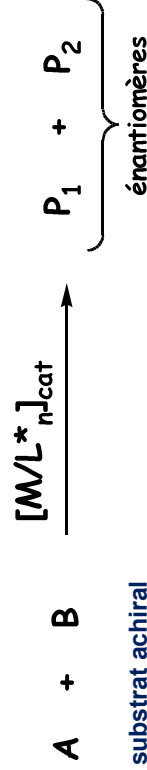
(devrait être donné à 100% de conversion

mais souvent donné à 50% de conversion)



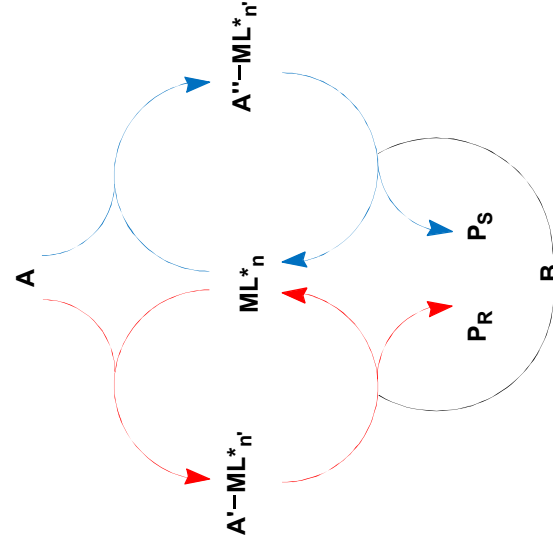
I – Introduction et généralités en synthèse asymétrique

- Catalyse asymétrique organométallique



A est un substrat achiral

B est un réactif achiral



Paramètres contrôlant l'activité et les sélectivités :

- structure du substrat et du réactif
- catalyseur (métal, ligand, rapport métal / ligand)
- additifs
- concentrations relatives (substrat / réactif / catalyseur)
- façon d'ajouter les différents composés chimiques
- nature du solvant
- température
-