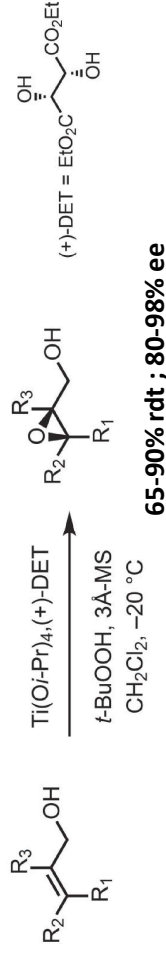


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

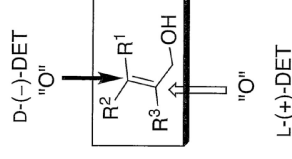
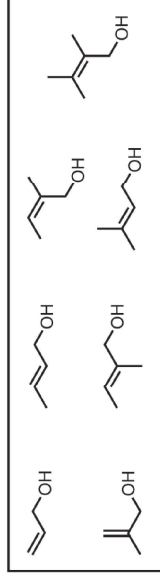
Ti

Epoxydation catalytique et asymétrique des alcools allyliques (Epoxydation de Sharpless)



65-90% rdt ; 80-98% ee

- 5-10 mol% catalyseur en présence de tamis moléculaire 3 ou 4 Å
- 10-20 mol% de tartrate en excès par rapport au $\text{Ti(O}i\text{Pr)}_4$
- (+) et (-)-DET sont très accessibles et pas chers
- Alcools homoallyliques donnent de plus faibles vitesses de réaction et énantiosélectivités
- De nombreux exemples d'alcools allyliques mais les (Z)-disubstitués sont moins réactifs et sélectifs.



Sharpless JACS **1981**, 103, 6237; JACS **1987**, 109, 5565, JACS **1988**, 110, 2978.
Sharpless (Nobel Lecture) AC/E **2002**, 41, 2024.

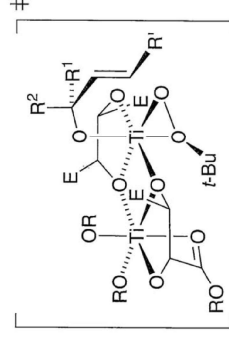
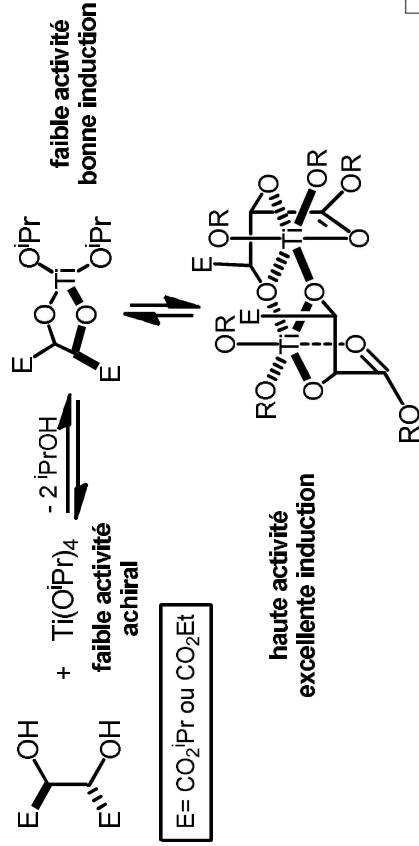
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

Epoxydation catalytique et asymétrique des alcools allyliques (Epoxydation de Sharpless)

Mécanisme : catalyse accélérée par le ligand

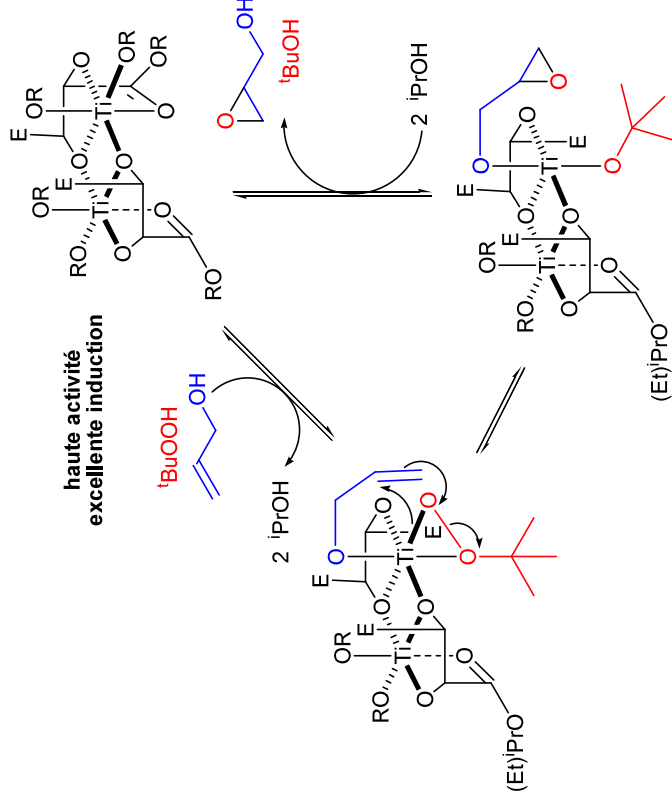


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiométrique

Ti

Epoxydation catalytique et asymétrique des alcools allyliques (Epoxydation de Sharpless)



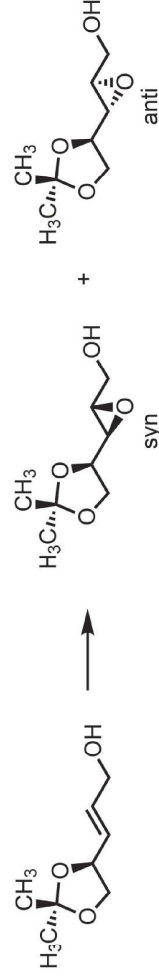
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiométrique

Ti

Epoxydation catalytique et asymétrique des alcools allyliques (Epoxydation de Sharpless)

Double induction asymétrique : le sens de l'induction est dominé par le catalyseur



Reagent	Ratio (syn : anti)
<i>m</i> -CPBA	1 : 1.4
VO(acac) ₂ -TBHP	1 : 1.8
Ti(OPr) ₄ -TBHP	1 : 2.3
Ti(OPr) ₄ -(-)-DIPT-TBHP	1 : 90
Ti(OPr) ₄ -(+)-DIPT-TBHP	22 : 1

MATCHED
MISMATCHED

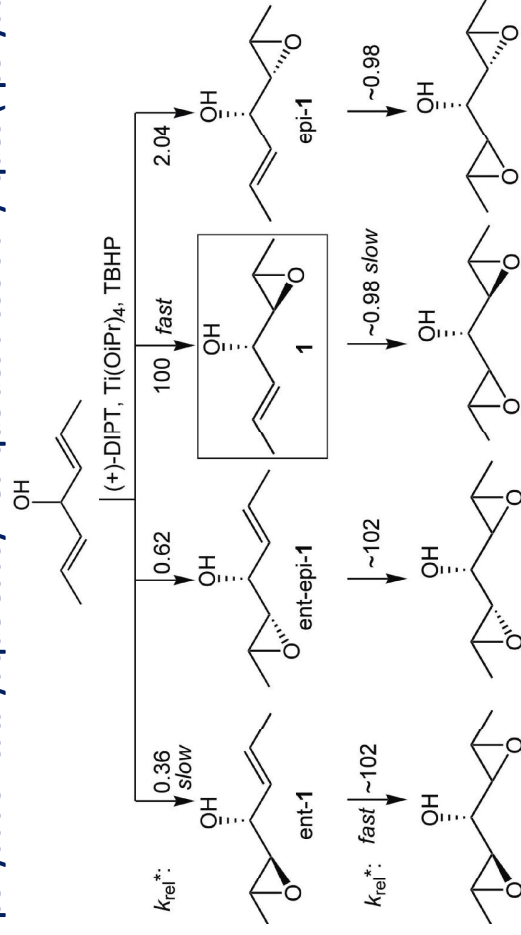
Sharpless *et al.*
Tetrahedron **1990**, 46, 245

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

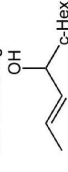
Epoxydation catalytique et asymétrique des alcools allyliques (Epoxydation de Sharpless)



$$ee = \%1 - \% \text{ent-1} \quad \text{de} = \%(\mathbf{1} + \text{ent-1}) - \%(\text{epi-1} + \text{ent-epi-1})$$

conversion	predicted	
	yield 1 (%)	ee 1 (%)
50	48	99.4
99	93 (max)	99.96
99.9	91	99.664
99.999	85	99.99999

*krel calc using



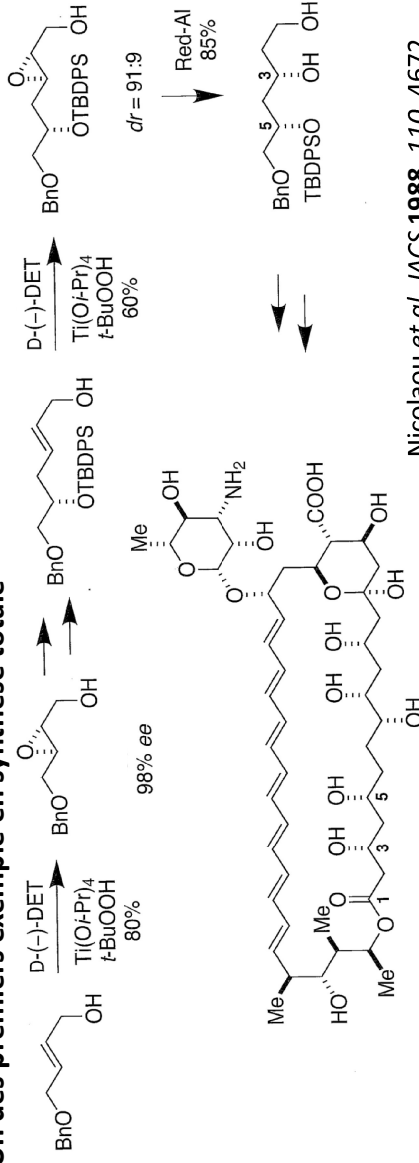
Schreiber, JACS, 1987, 1525

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

Un des premiers exemples en synthèse totale

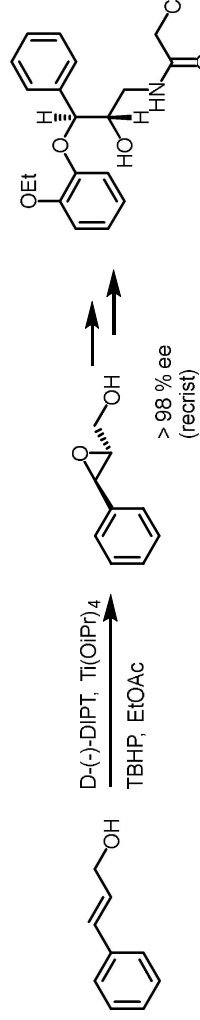


Nicolaou et al. JACS 1988, 110, 4672

JACS 1988, 110, 4685; JACS 1988, 110, 4696.

Amphotericin B

Application industrielle : Reboxetine (Pfizer)



Org. Pr. Res. Dev., 2007, 11, 354

Reboxetine

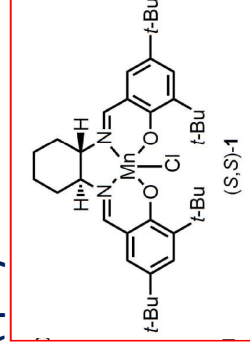
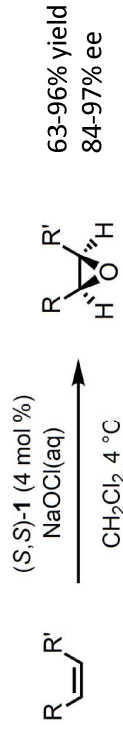
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiométrique

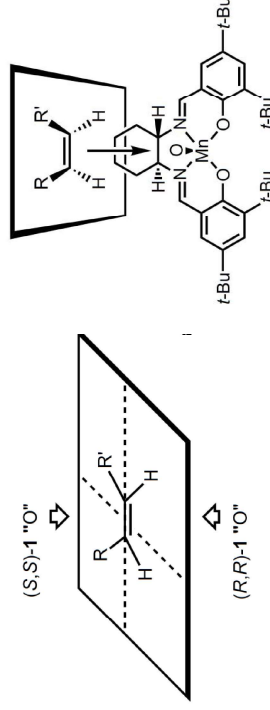
Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées

(Epoxydation de Jacobsen)



- Les oléfines conjuguées Z-disubstituées sont époxydées avec des énantiosélectivités élevées
- En général, R = aryl, alcényle ou alcynyle et R' est un groupe volumineux
- Les oléfines E-disubstituées réagissent plus lentement avec une chute de la sélectivité
- Les oléfines terminales sont de mauvais substrats. Cependant quelques alcènes trisubstitués sont époxydés avec des ee élevés.
- Dans des cas particuliers, certaines oléfines tétrasubstituées peuvent être époxydées avec des ee élevés
- Addition de quantités sub-stœchiométriques de N-oxide-4-phenylpyridine augmentent la sélectivité et le TON



Jacobsen *JACS* **1991**, 113, 7063; *JOC* **1994**, 59, 4378, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5123.

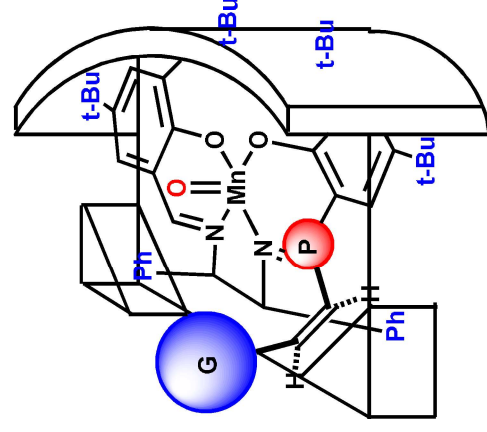
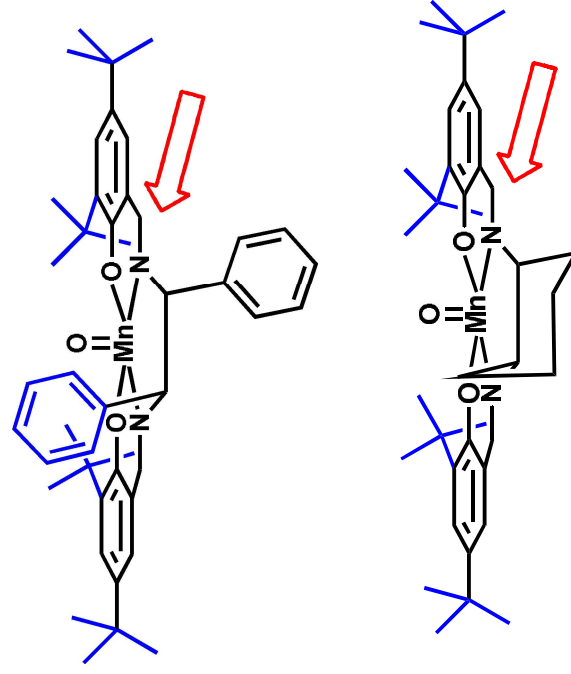
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiométrique

Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées

Les 4 groupements *t*-butyles bloquent une face du Mn=O
L'alcène arrive du côté de la diamine où l'encombrement est minimum.

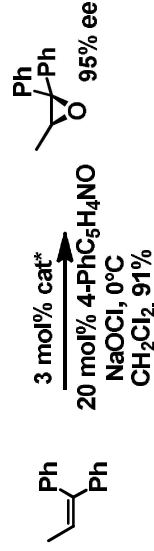
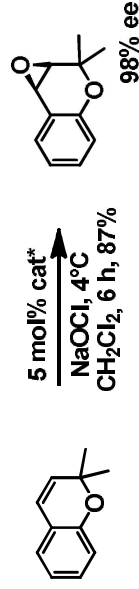
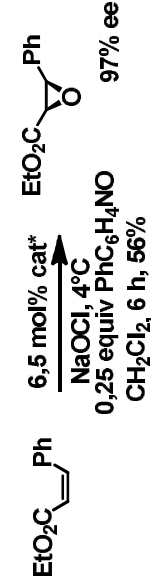
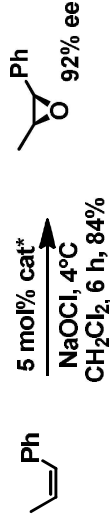


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

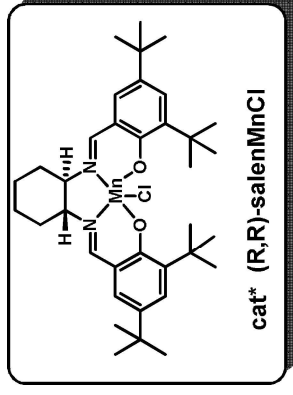
3 – oxydation énantiosélective

Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées
(Epoxydation de Jacobsen)



Jacobsen *JACS* 1991, 113, 7063; *JOC* 1994, 59, 4378

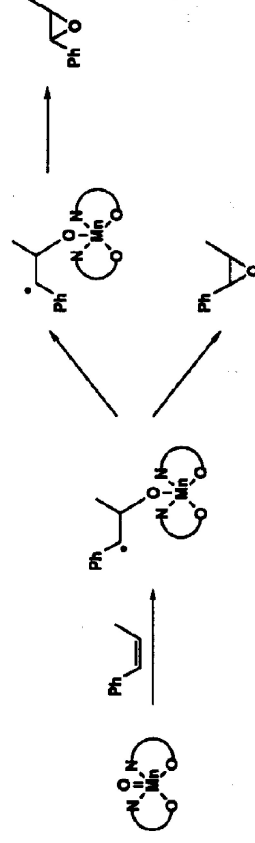


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

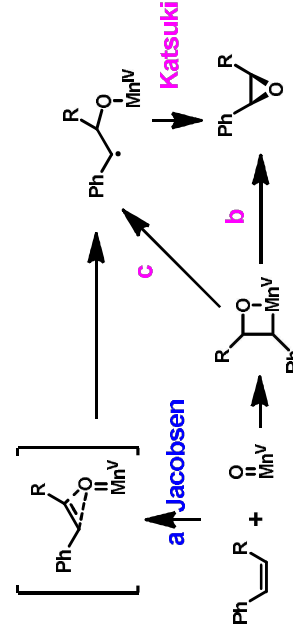
Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées
(Epoxydation de Jacobsen)



Katsuki *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7345

- La rotation du radical est facilitée dans le cas du styrène (racémisation)
- L'addition de quantités sub-stœchiométriques de ligand empêche la rotation du radical ; ex : *N*-oxide-4-phenylpyridine

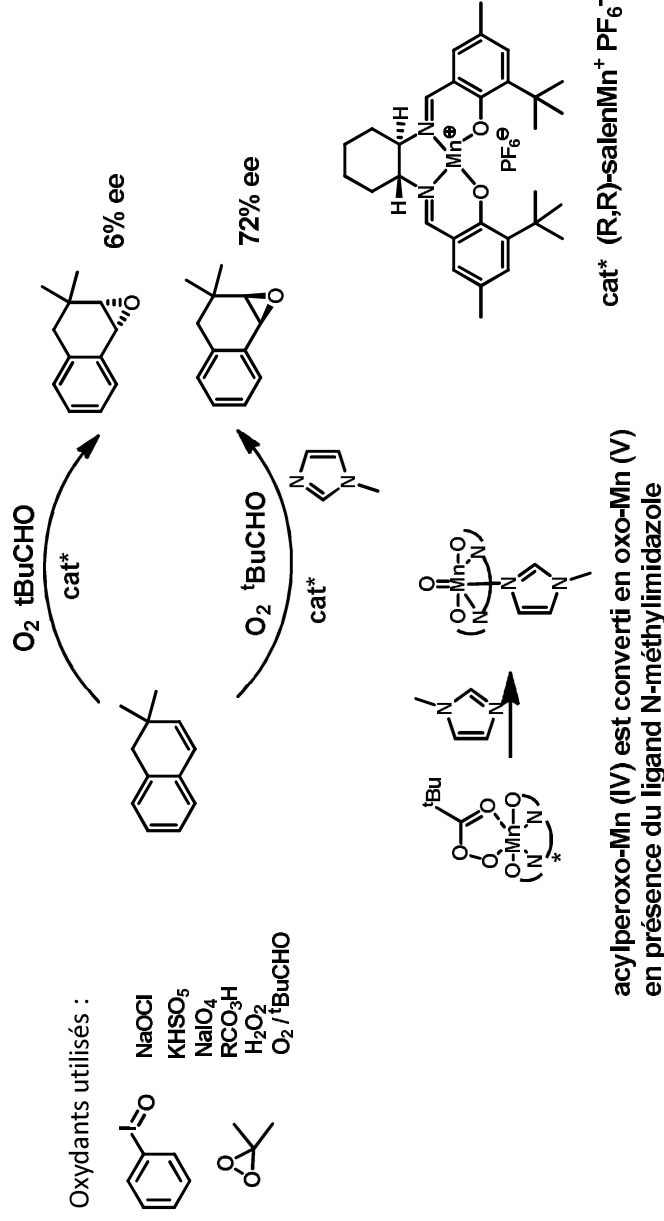


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées
(Epoxydation de Jacobsen)



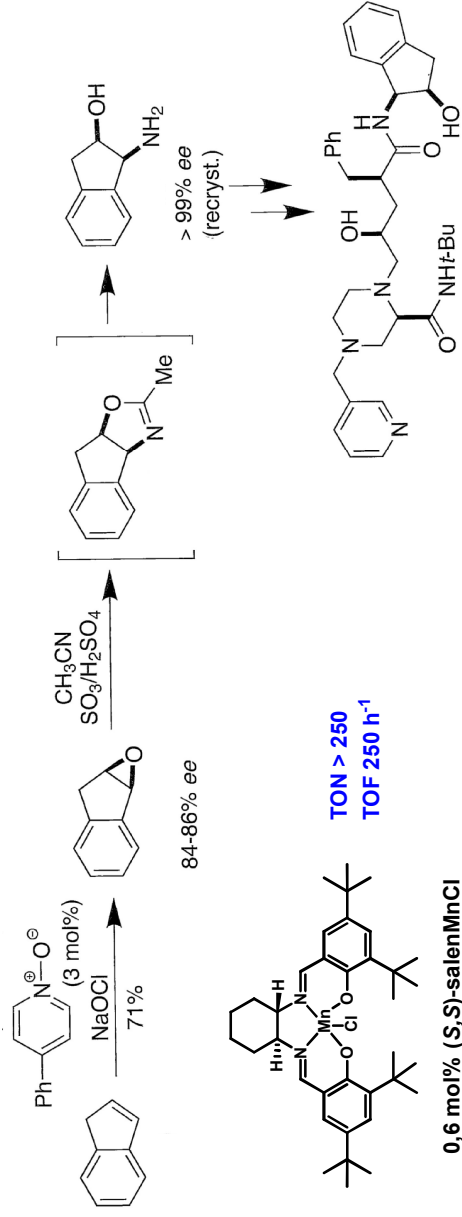
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées
(Epoxydation de Jacobsen)

Application industrielle : Indinavir (Merck-Chirex)



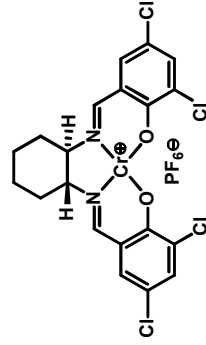
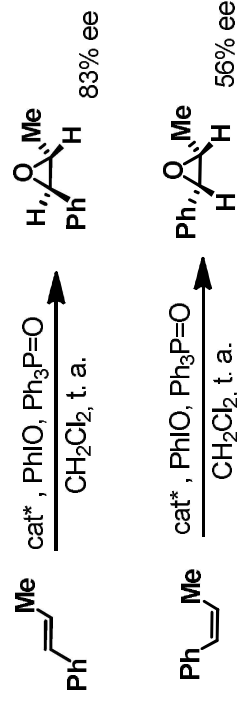
inhibiteur HIV protéase (indinavir)

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Cr

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées



(*R,R*)-salenCrPF₆

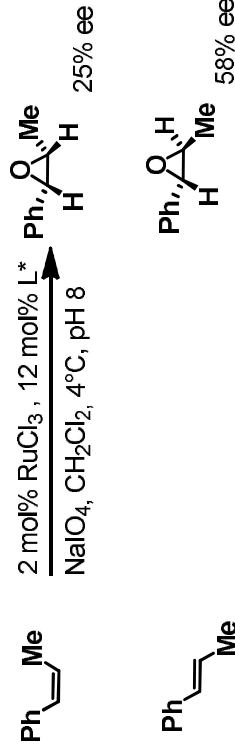
Gilheany *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7739

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

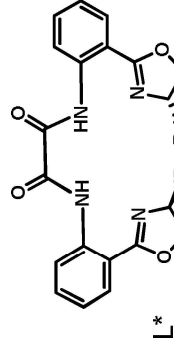
3 – oxydation énantiosélective

Ru

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées



Pfaltz *Chem. Commun.* **1998**, 589



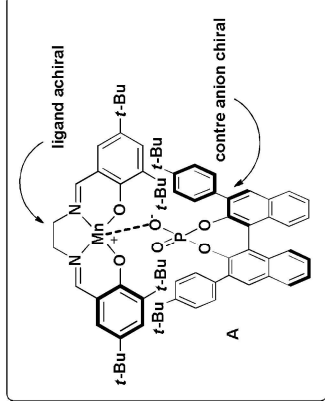
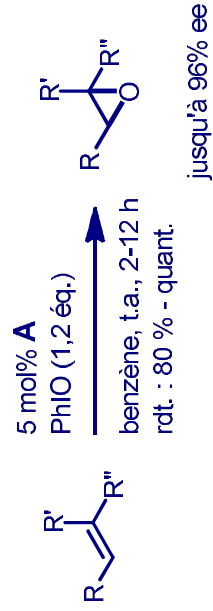
Meilleures énantiosélectivités à partir des alcènes
E avec les complexes de Cr-salen et Ru-bisamides
Meilleures énantiosélectivités à partir des alcènes
Z avec les complexes de Mn-salen

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

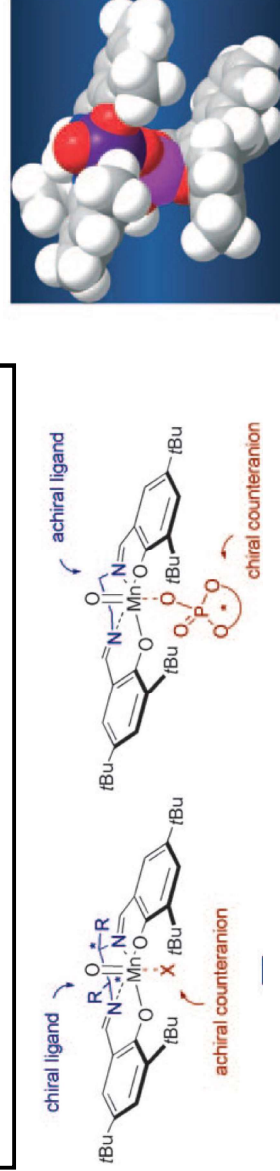
3 – oxydation énantiosélective

Mn

Epoxydation catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées



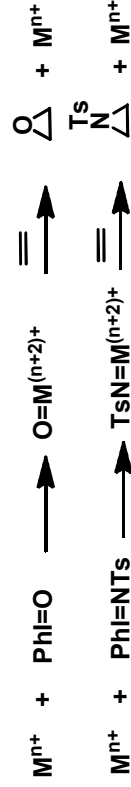
Principe du design : un contre anion chiral pourrait être capable d'induire de façon préférentielle l'une des deux conformations énantiomorphes possibles du complexe Mn-salen



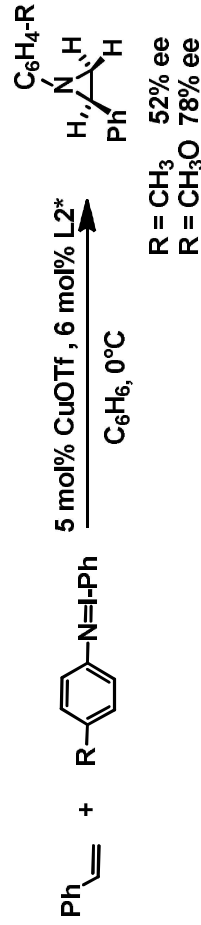
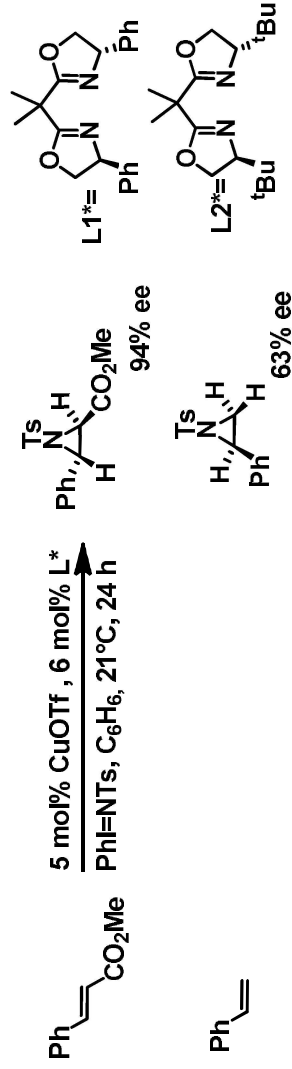
List *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 628

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Aziridination catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées



Cu

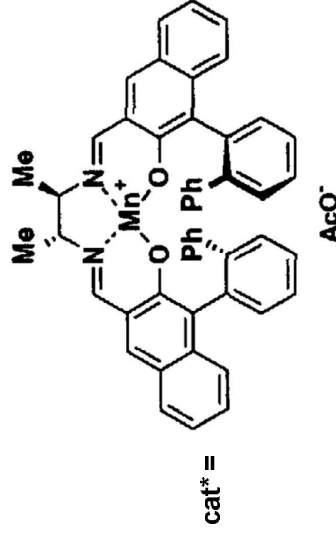
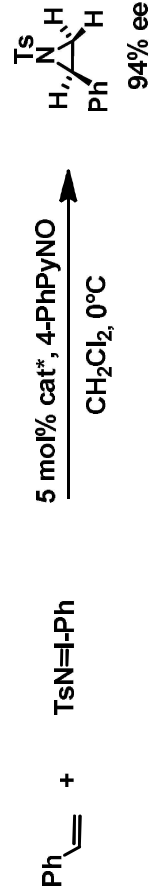


Anderson *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3563

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Mn

Aziridination catalytique et asymétrique des oléfines non fonctionnalisées



Bonne énantiosélectivité mais méthode limitée au styrène

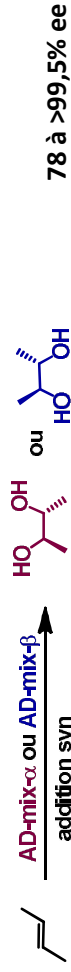
Katsuki *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 9245

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

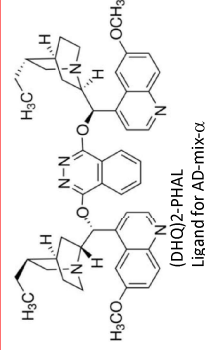
Os

Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless

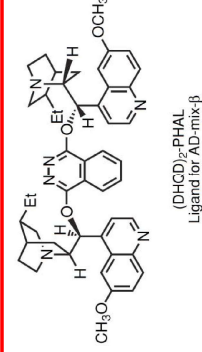


Réactifs AD-mix- α et AD-mix- β sont commercialement disponibles :

1,4 g **AD-mix- α** peut oxyder 1 mmol d'oléfine et contient :
0,98 g $K_3Fe(CN)_6$ (3 mmol)
0,41 g K_2CO_3 (3 mmol)
0,0078 g (**DHQD**)₂-PHAL (0,01 mmol)
0,00074 g $K_2OsO_2(OH)_4$ (0,002 mmol)
Conditions: *t*-BuOH, H₂O (1:1), 0°C, 6-24 h



1,4 **AD-mix- β** peut oxyder 1 mmol d'oléfine et contient
0,98 g $K_3Fe(CN)_6$ (3 mmol)
0,41 g K_2CO_3 (3 mmol)
0,0078 g (**DHQD**)₂-PHAL (0,01 mmol)
0,00074 g $K_2OsO_2(OH)_4$ (0,002 mmol)
Conditions: *t*-BuOH, H₂O (1:1), 0°C, 6-24 h



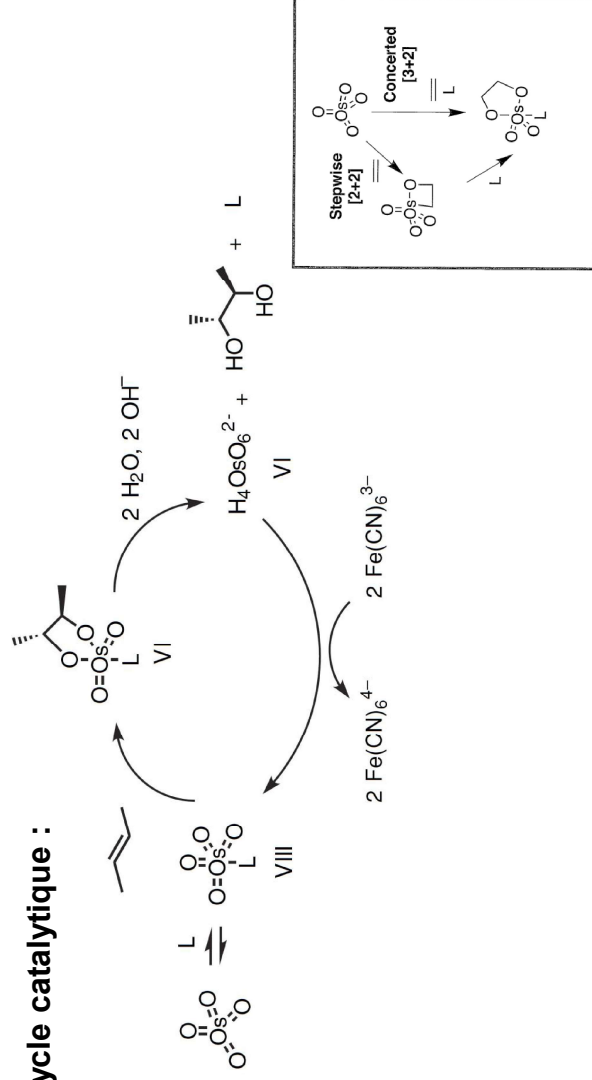
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

3 – oxydation énantiosélective

Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless

cycle catalytique :



- Le cycle catalytique est rendu possible par la présence de l'oxydant stœchiométrique Fe (III)
- Le mécanisme concerté [3+2] est souvent favorisé par rapport au mécanisme en 2 étapes (étape [2+2])

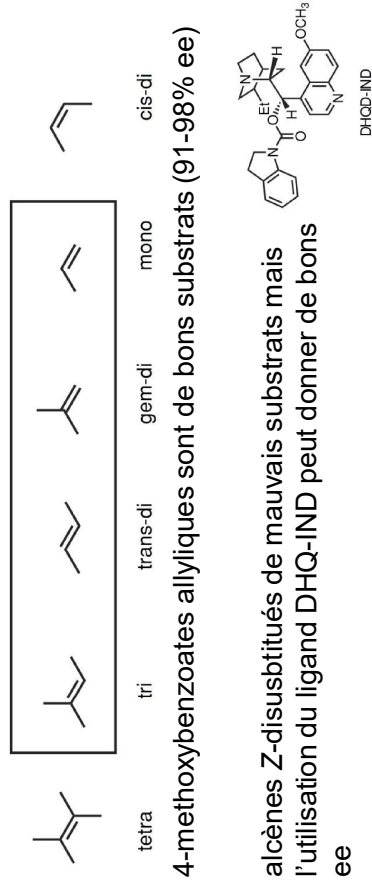
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

3 – oxydation énantiosélective

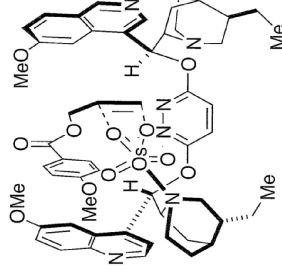
Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless

- 4 classes d'oléfines sur 6 sont dihydroxylées avec des ee élevés



- Enantiosélectivités et rendements sont généralement faibles même si peu d'exemples marchent bien

- Sur un substrat diénique la dihydroxylation est régiosélective : elle s'effectue sur la double liaison la plus riche en électrons.

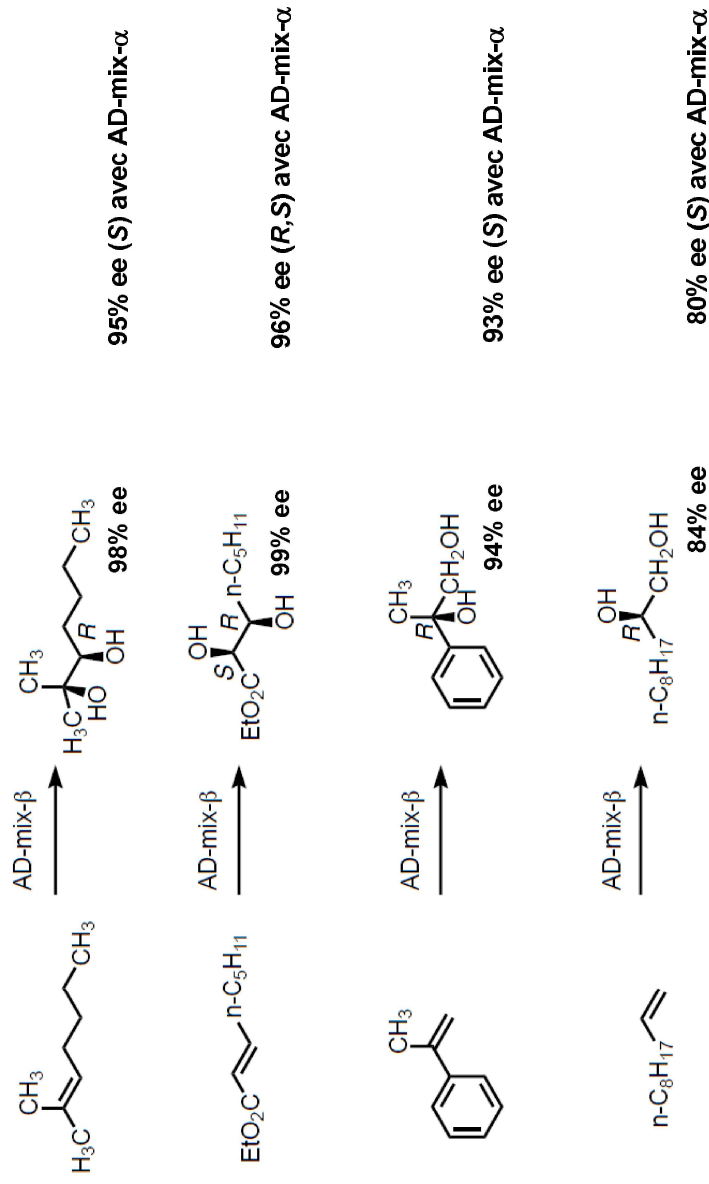


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

3 – oxydation énantiosélective

Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless



Sharpless *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768

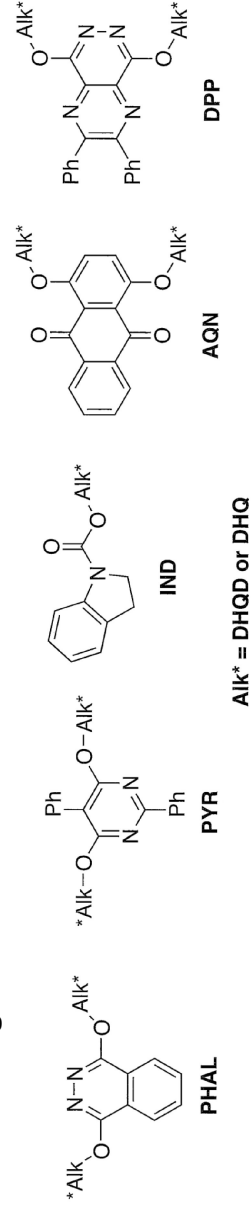
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

3 – oxydation énantiosélective

Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless

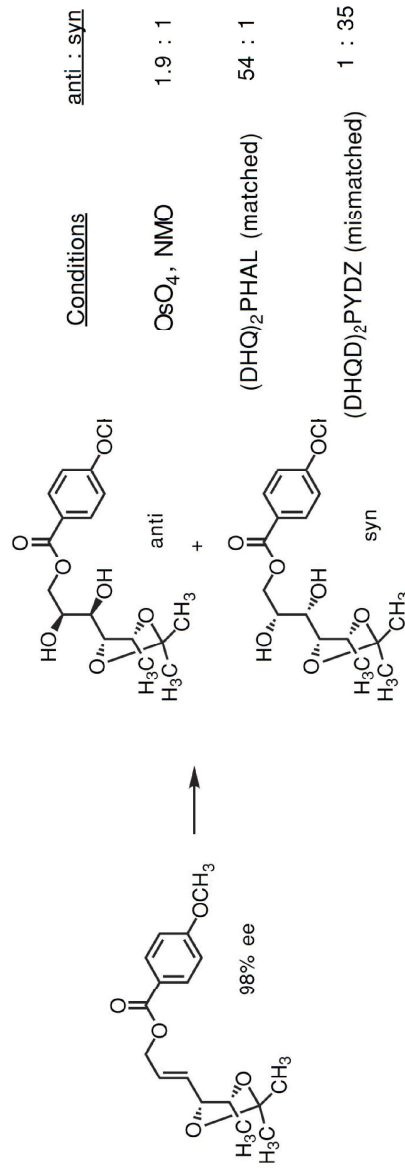
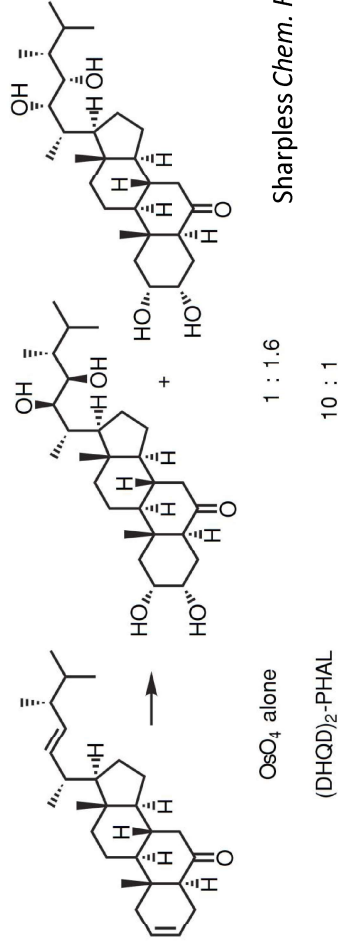
Différents ligands :



Olefin class	R	R ¹ , R ²	R ¹ , R ²	R ¹ , R ² =	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴
Preferred ligand	R =	R ¹ , R ² =	R ¹ , R ² =	R ¹ , R ² =	R ¹ , R ² , R ³ , R ⁴
	Aromatic: DPP, PHAL	Aromatic: DPP, PHAL	Acyclic: IND	Aromatic: DPP, PHAL	PYR, PHAL
	Aliphatic: AQN	Aliphatic: AQN	Cyclic: PYR, DPP, AQN	Aliphatic: AQN	
	Branched: PYR	Branched: PYR			

Double induction asymétrique - dihydroxylation de Sharpless :

Os



Corey et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5941.

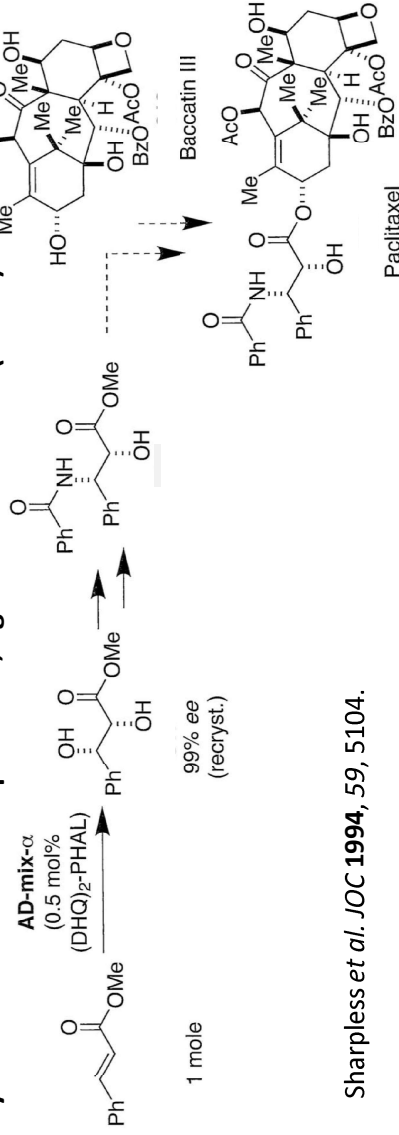
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

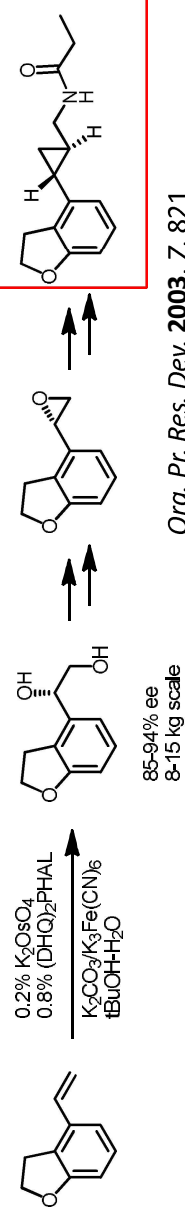
Os

Dihydroxylation catalytique et asymétrique de Sharpless

➤ Synthèse de la chaîne du paclitaxel, agent anticancéreux (taxol®)



➤ Application industrielle : Bristol-Myers Squibb synthèse d'un agoniste de la mélatonine



Org. Pr. Res. Dev. 2003, 7, 821

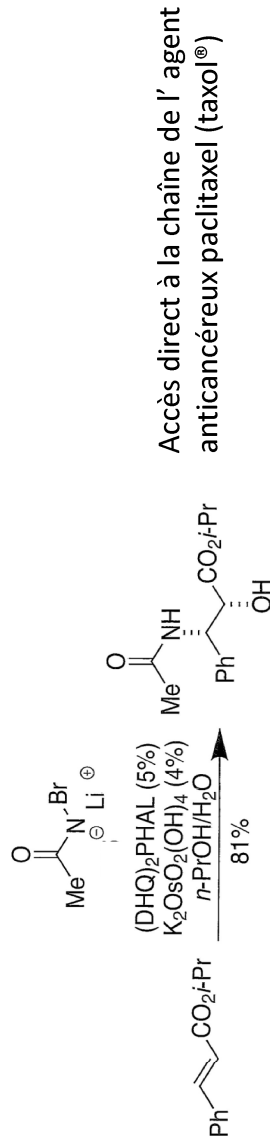
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

3 – oxydation énantiosélective

Aminoxydation catalytique et asymétrique des oléfines

- Addition stéréospécifique : *syn*-addition
- Utilisation du même ligand dimérique dérivé de l'alcaloïde de type cinchona que pour la dihydroxylation combinée à un réactif de type amine électrophile (*N*-halosulfonamides, *N*-halocarbamates ou *N*-halocarboxamides)
- La régiosélectivité de la réaction peut être contrôlée par la nature du ligand



99% ee
regioselectivity > 20:1 Sharpless *ACIE* **1997**, *36*, 1483

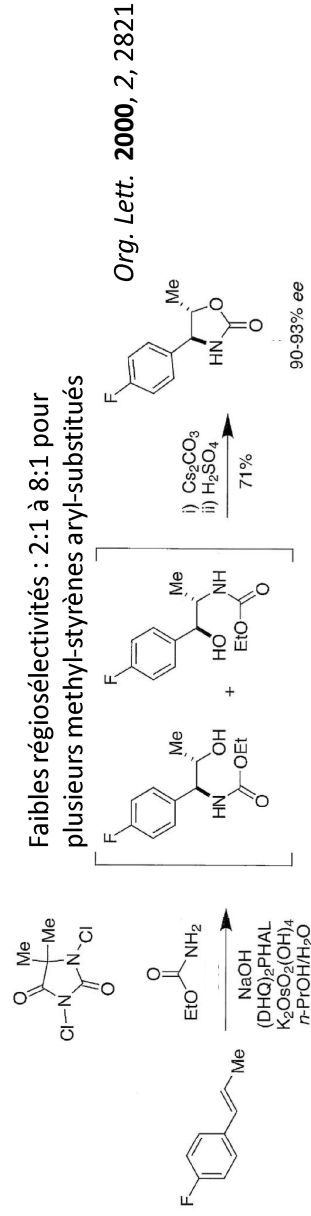
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

Os

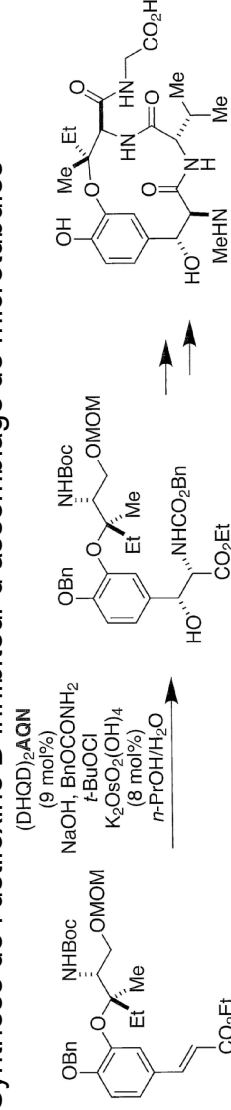
3 – oxydation énantiosélective

Aminoxydation catalytique et asymétrique des oléfines

➤ synthèses d'oxazolidinones à grande échelle chez Merck



➤ Synthèse de l'ustiloxine D inhibiteur d'assemblage de microtubules



Joullie JACS **2002**, *124*, 520
JOC **2001**, *66*, 7223

dr = 91:9
regioselectivity = 5:1

A noter : ligand PHAL conduit à une régiosélectivité opposée

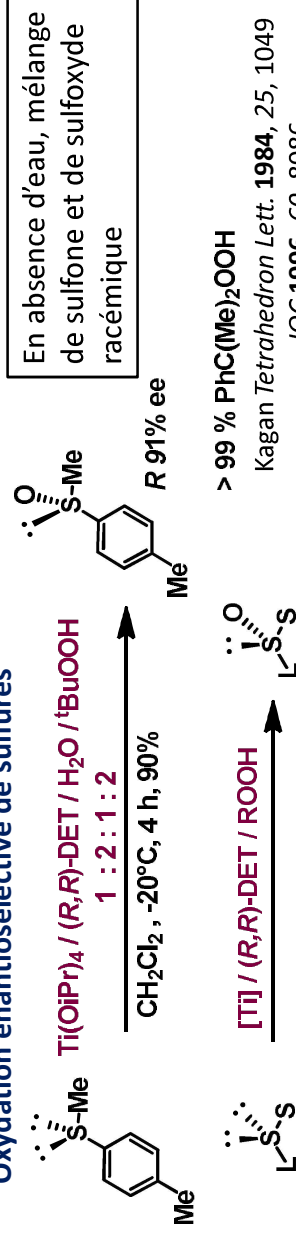
Ustiloxin D

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

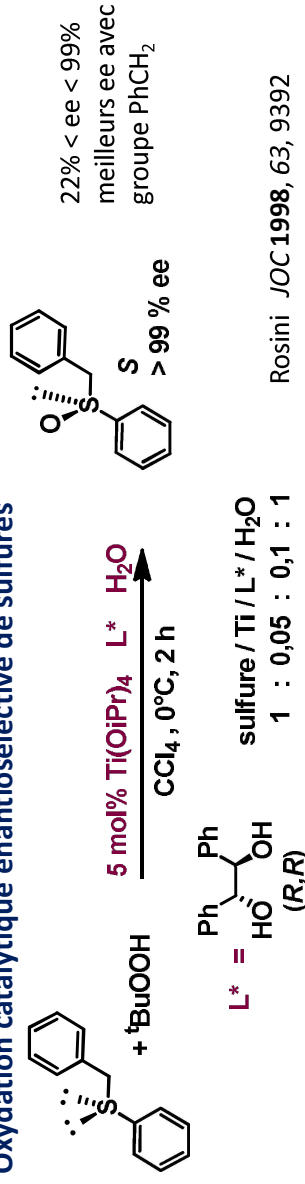
Ti

Oxydation énantiosélective de sulfures



L = Ar S = alkyl
L = ^tBu S = n-alkyl
L = C≡C S = Me

Oxydation catalytique énantiosélective de sulfures



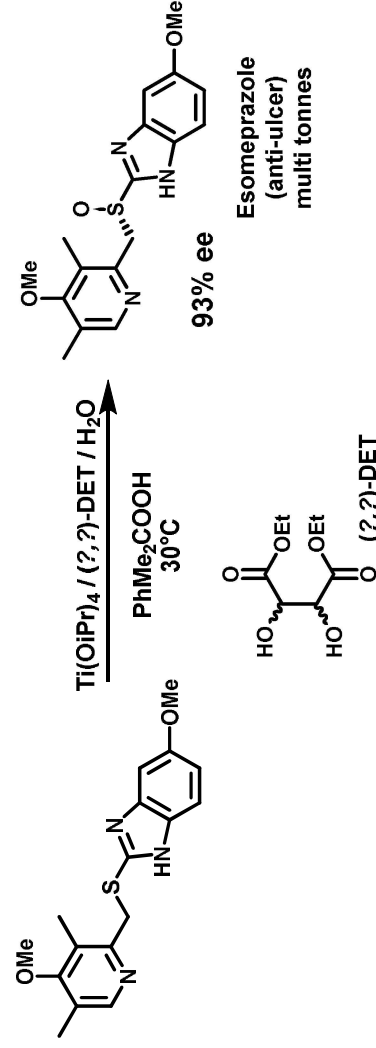
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

Oxydation énantiosélective de sulfures

Application industrielle : synthèse de l'esomeprazole (Astra-Zeneca)

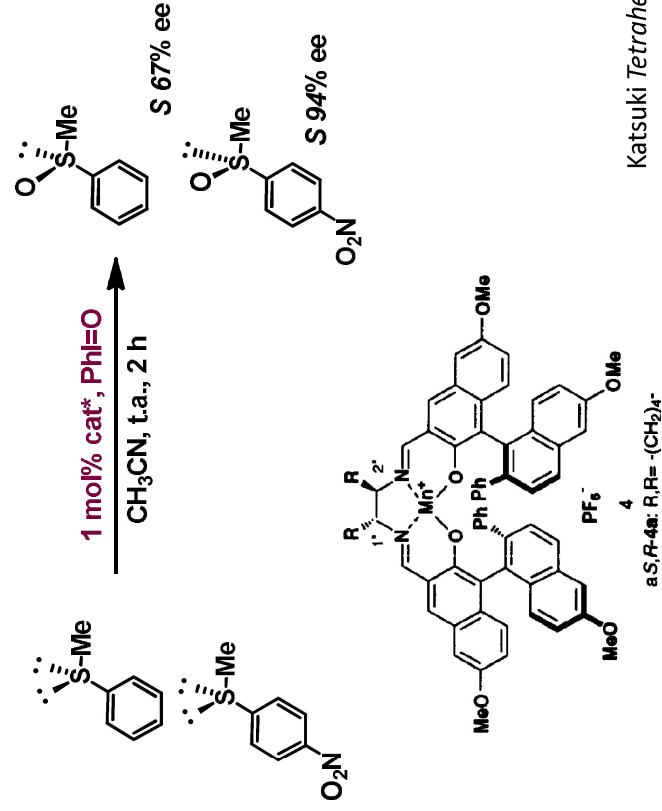


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Mn

Oxydation catalytique énantiosélective de sulfures



Katsuki *Tetrahedron* 1996, 52, 13085

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Mn

Oxydation catalytique énantiosélective de sulfures

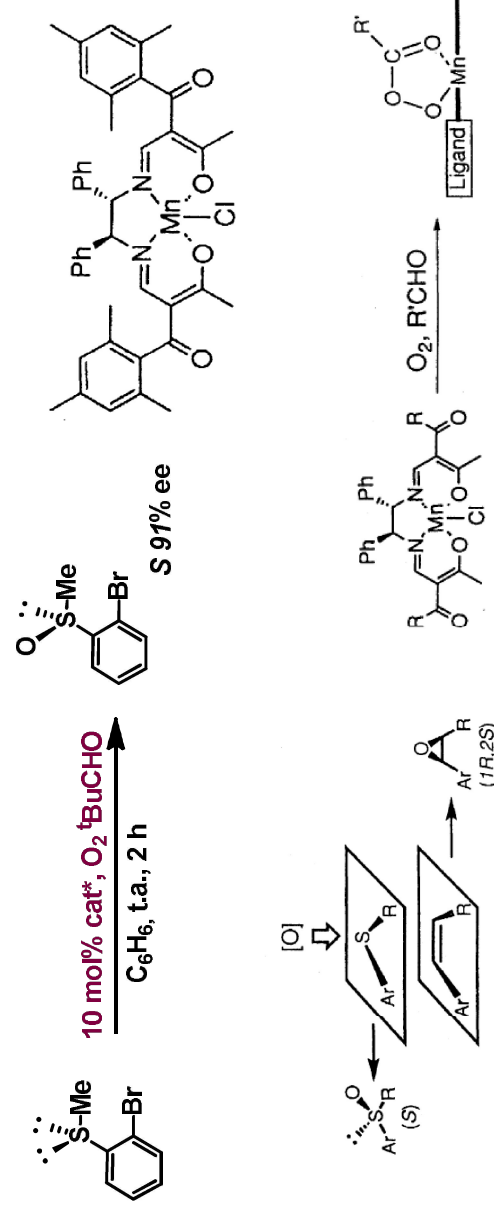
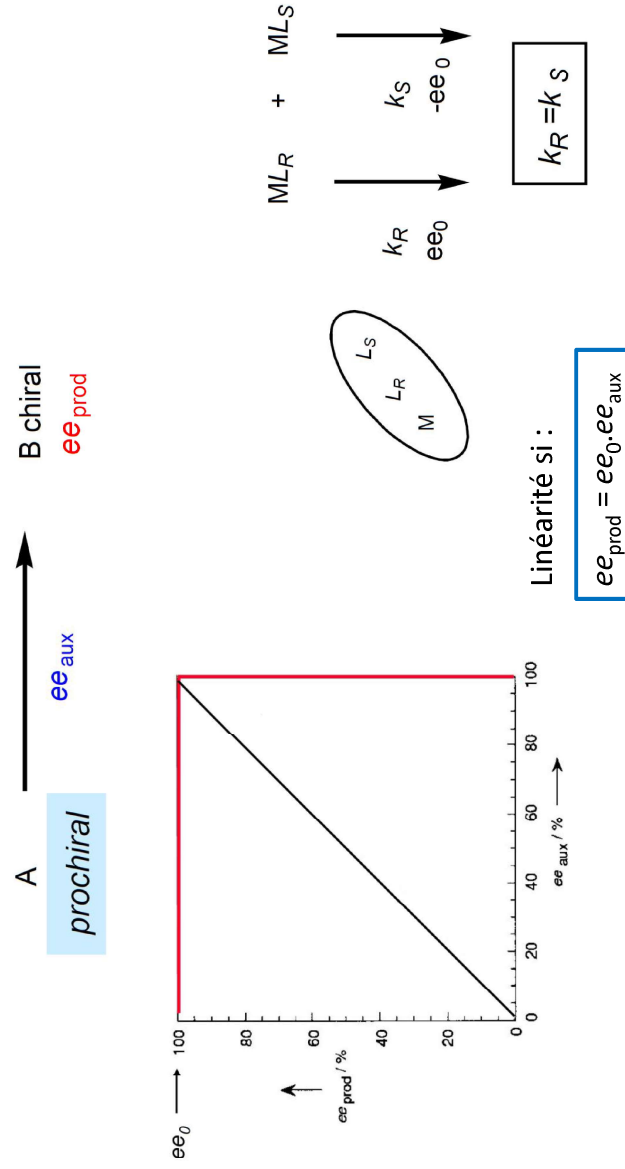


Fig. 3. Enantiofacial selection in oxidation catalyzed by (*S,S*)- β -oxo aldiminomanganese(III) complex.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Oxydation énantiosélective et effets non linéaires

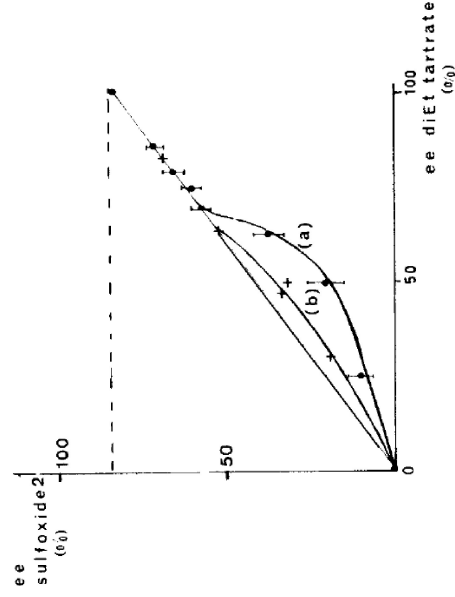
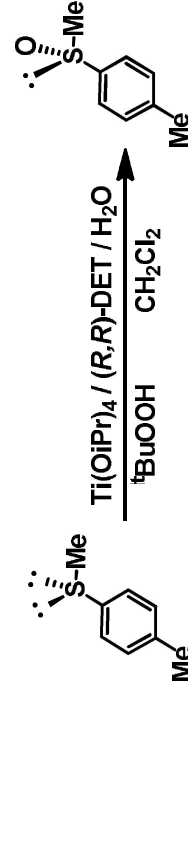


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

Mise en évidence d'un effet non linéaire : oxydation de sulfure (1^{er} exemple)



Effet non-linéaire négatif : (-)-NLE

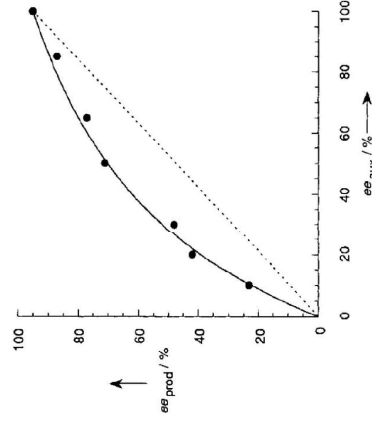
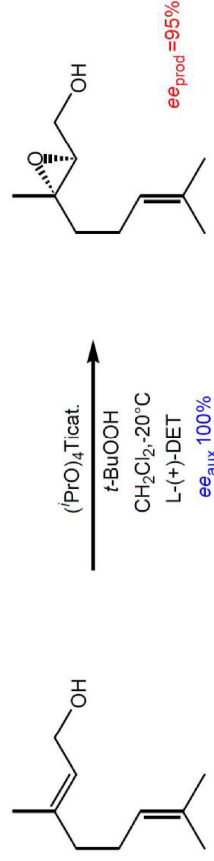
^a (a) Stoichiometric conditions: $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4 / \text{DET} / \text{H}_2\text{O} / t\text{-BuOOH} / 1, 1:2:1:0.5$ or $1:1:1:1:1$. (b) Catalytic conditions: $\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4 / \text{DET} / \text{H}_2\text{O} / t\text{-BuOOH} / 1, 0.5:1:0.5:1:1$.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

3 – oxydation énantiosélective

Ti

Mise en évidence d'un effet non linéaire : époxydation de Sharpless



Effet non-linéaire positif : (+)-NLE

Kagan *JACS* **1986**, *108*, 2353

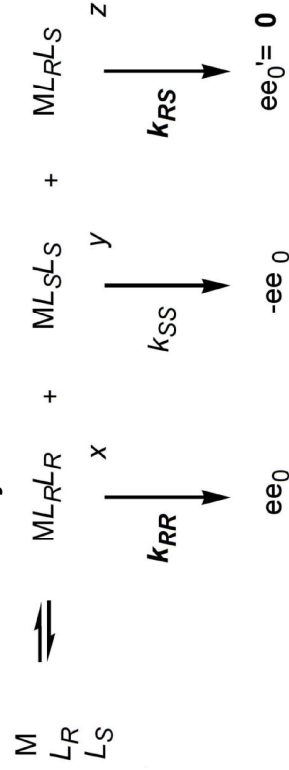
EFFETS NON LINEAIRES

Origine des effets non linéaires en catalyse organométallique : le modèle ML_2



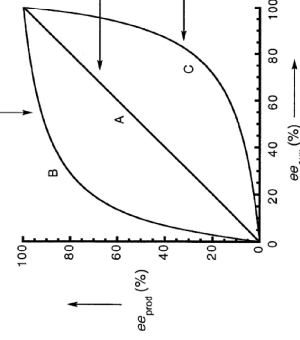
Henri B. Kagan

Catalyseurs homochiraux catalyseur hétérochiral



$$ee_{\text{produit}} = f(ee_{\text{auxiliaire}})$$

(+)-nonlinear effect
(asymmetric amplification)



X, Y, Z : concentrations relatives des complexes stéréoisomériques

$$k_{RR} = k_{SS} \quad k_{RS} \text{ différent de } k_{SS} \text{ et } k_{RR}$$

$$\text{Proportion } \frac{[\text{ML}_R]}{[\text{M}][\text{L}_S]} = \text{Proportion } \frac{[\text{L}_R]}{[\text{L}_S]}$$

Kagan *Angew Chem Int Ed* **1998**, *37*, 2922

EFFETS NON LINEAIRES

Equation du modèle ML₂

$$ee_{\text{prod}} = ee_{\text{max}} ee_{\text{aux}} \frac{1 + \beta}{1 + g\beta}$$

$$\beta = \frac{z}{x+y} \quad g = \frac{k_{RS}}{k_{RR}}$$

- Effet non linéaire :

$$\text{Si } g < 1 \Rightarrow \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} > 1 = (+)\text{-NLE}$$

$$\text{Si } g > 1 \Rightarrow \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} < 1 = (-)\text{-NLE}$$

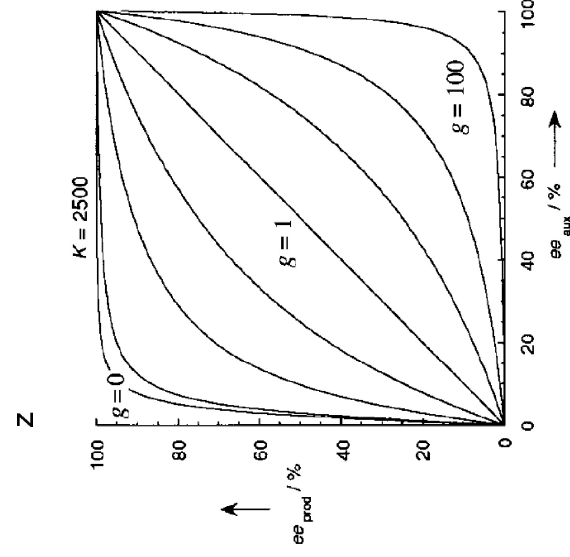
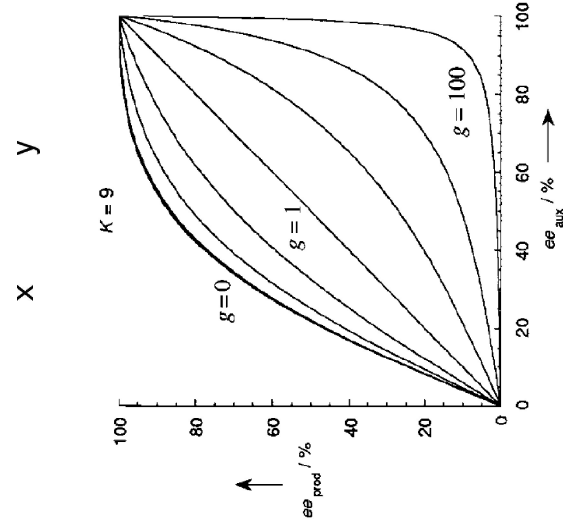
- Effet linéaire :

$$\text{Si } g = 1 \text{ ou } \beta = 0$$

$$\Rightarrow \frac{1 + \beta}{1 + g\beta} = 1$$

Kagan *Angew Chem Int Ed* 1998, 37, 2922

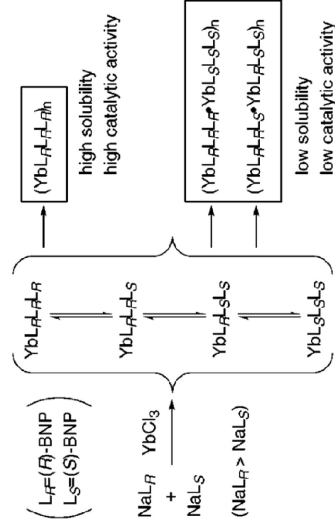
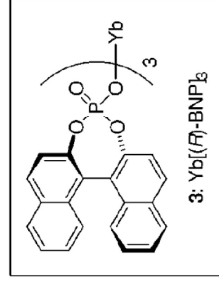
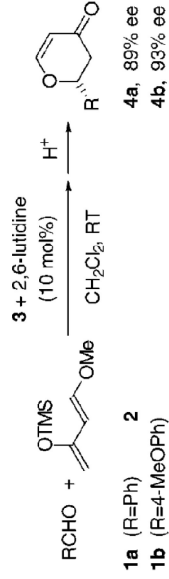
EFFETS NON LINEAIRES



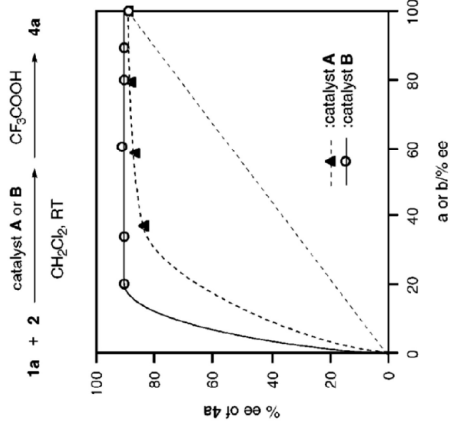
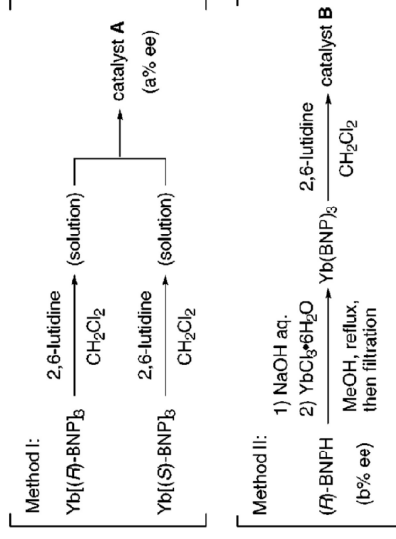
Courbes calculées par ordinateur avec K=9 et K=2500

Kagan *Angew Chem Int Ed* 1998, 37, 2922

EFFETS NON LINEAIRES : 1^{er} exemple du modèle ML₃



Inanaga *Org Lett* **2000**, 2, 49-52

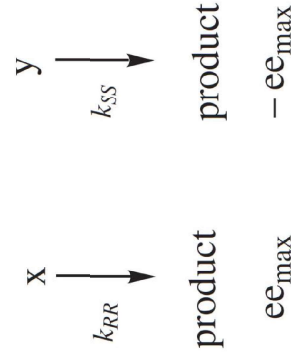
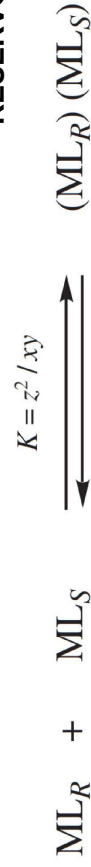


EFFETS NON LINEAIRES

Origine des effets non linéaires en catalyse organométallique : **le modèle « réservoir »**

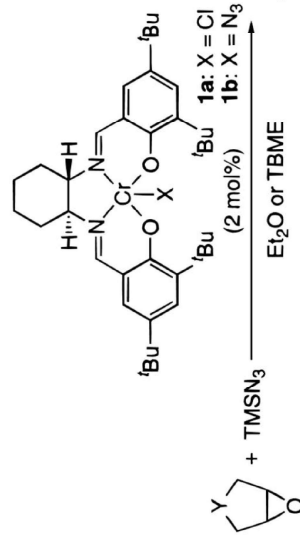
Complexes monomériques actives

Complexes dimériques inactifs « meso » RESERVOIR

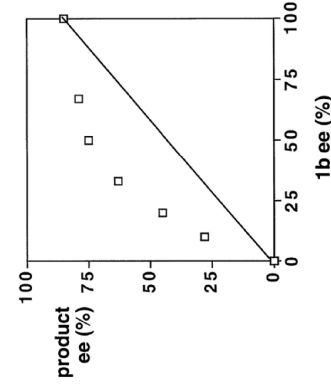
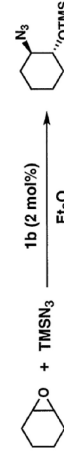


(+) - NLE observé dans le modèle réservoir

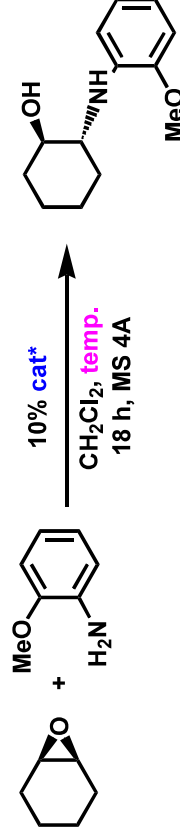
EFFETS NON LINEAIRES



83-98% ee



EFFETS NON LINEAIRES

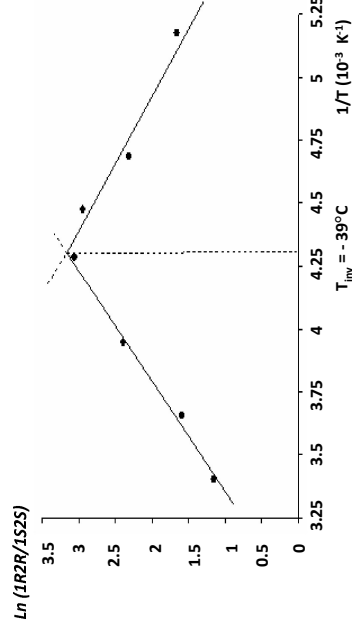


β-amino alcohols obtenus avec de
bonnes entiosélectivités

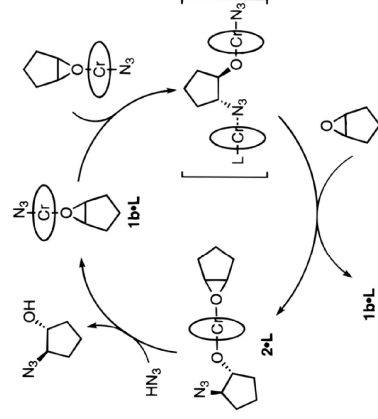
Phénomène d'isoinversion

Différents mécanismes ou différentes
espèces catalytiques ?

temp. (°C) -80 -60 -50 -40 -20 0 20
ee (%) 68 82 82 90 91 83 66 52



le modèle « réservoir »

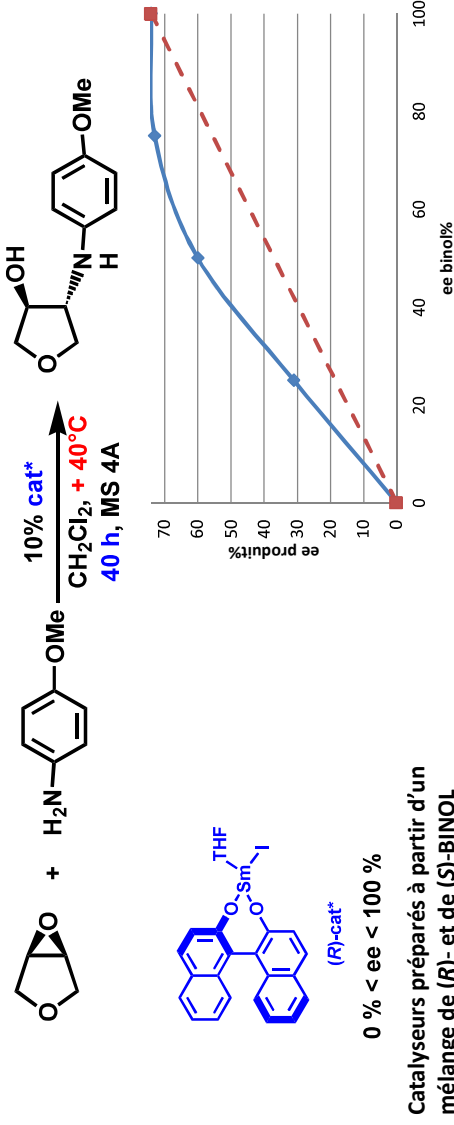


Catalyse bimétallique : activation simultanée
d'un complexe électrophile et d'un complexe
nucléophile.

(+)-NLE : activation homochirale plus forte que
activation hétérochirale
Cr(*S,S*-salen)-Cr(*S,S*-salen) plus active
que Cr(*S,S*-salen)-Cr(*R,R*-salen)

E.N. Jacobsen *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924-10925

EFFETS NON LINEAIRES



(R)-cat*

0 % < ee < 100 %

Catalyseurs préparés à partir d'un mélange de (R)- et de (S)-BINOL

Effet non linéaire positif

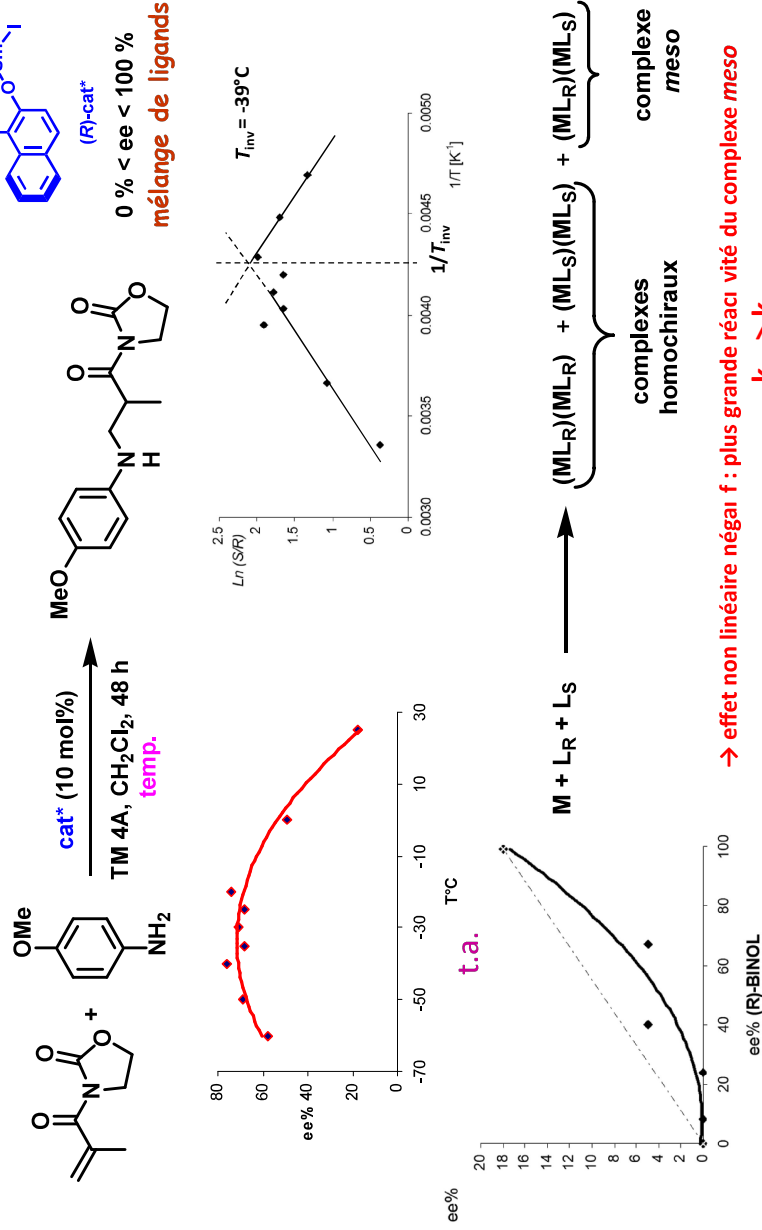


→ complexes homochiraux plus actifs

$k_{RR} \text{ OU } k_{SS} > k_{RS}$

Tetrahedron: *Asymmetry* 2007, 18, 2598–2605

EFFETS NON LINEAIRES

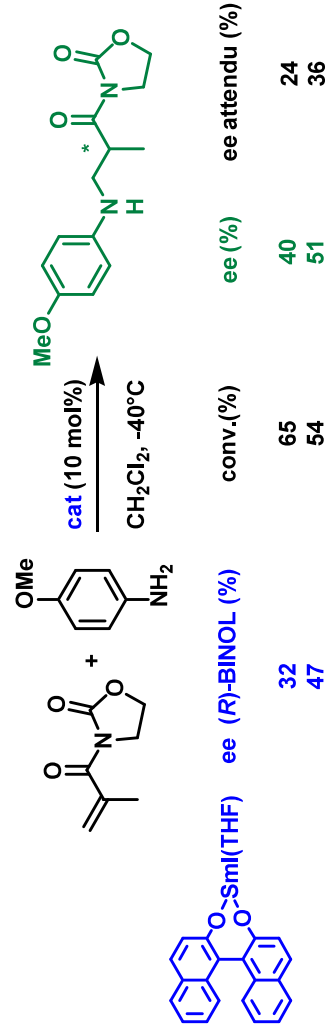


Tetrahedron: *Asymmetry* 2005, 16, 3881

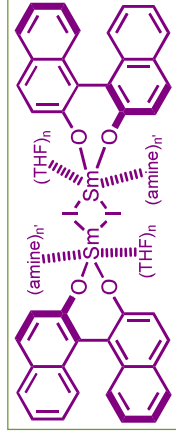
Eur. J. Org. Chem. 2008, 532–539

EFFETS NON LINEAIRES

Mélange de complexes : (R)-BINOL-Sm(THF) + (S)-BINOL-Sm(THF)



→ Effet non linéaire positif



Tetrahedron: Asymmetry. 2005, 16, 3881 *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 532–539