

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Réaction de Diels-Alder

Cyclopropanation

Addition de ZnEt_2 sur RCHO

Réaction carbonyle-ène

Métathèse des oléfines

Suzuki-Miyaura

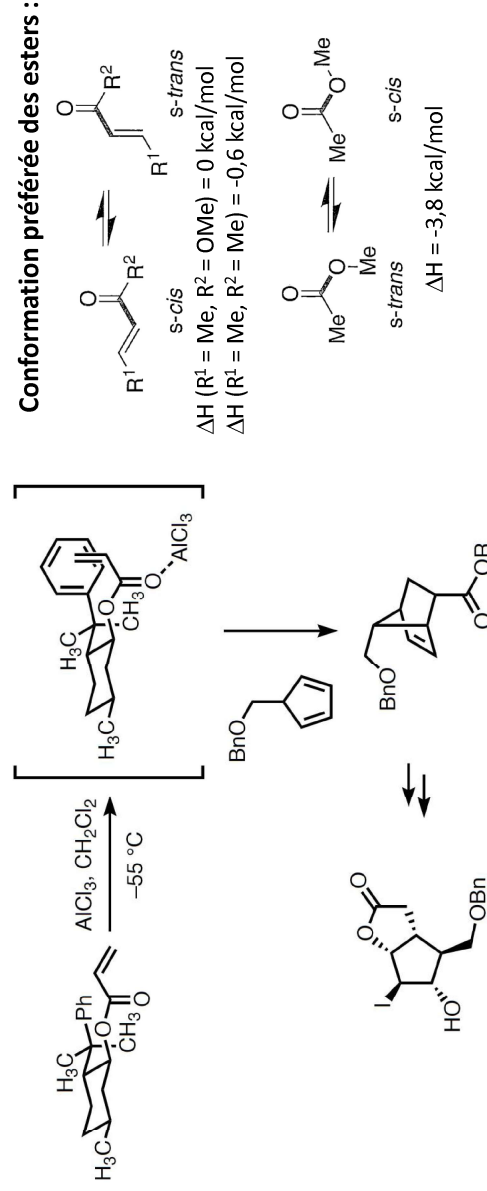
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Al

Réaction de Diels-Alder

- Utilisation d'un auxiliaire chiral : (-)-8-phenylmenthol



Intermédiaire dans la synthèse de prostaglandine

89%, 97% de

Coordination *trans* entre Al et groupe OR
Sélectivité *endo*
Interaction π -stacking favorable

Corey *et al.* JACS, 1975, 97, 6908.

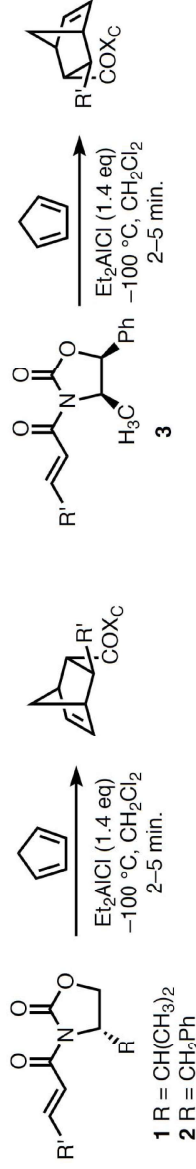
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective



Réaction de Diels-Alder

- Les auxiliaires chiraux les plus employés : oxazolidinones d'Evans



dienophile	endo : exo		endo dr	isolated yield	isolated dr
	endo	exo			
1, R' = H	>100 : 1		93 : 7	81	>99 : 1
2, R' = H	>100 : 1		95 : 5	78	97 : 3
3, R' = H	100 : 1		5 : 95	82	<1 : 99
1, R' = CH ₃	48 : 1		95 : 5	82	>99 : 1
2, R' = CH ₃	55 : 1		97 : 3	83	99 : 1
3, R' = CH ₃	60 : 1		2 : 98	88	<1 : 99

Evans *et al.*

JACS, **1984**, *106*, 4261

JACS, **1988**, *110*, 1238.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

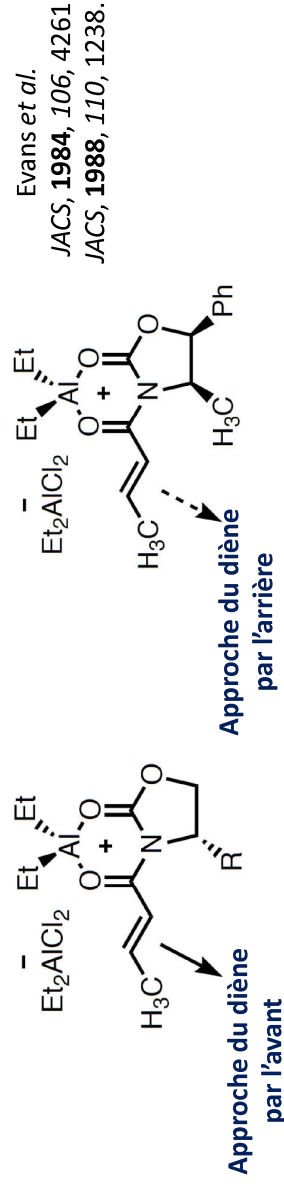
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective



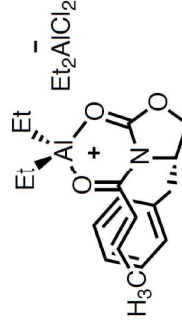
Réaction de Diels-Alder

- Les auxiliaires chiraux les plus employés : oxazolidinones d'Evans

- Le réactif diénophile est une espèce cationique chélatée
- La conformation *s-cis* des acyl-oxazolidinones chélatées est supposée favorisée
- La cycloaddition s'effectue à partir de la face la moins encombrée



Excellente stéréosélectivité du diénophile **2** (R = CH₂Ph) est attribuée au π-stacking:



Evans *et al.*

Angew. Chem. Int. Ed., **1987**, *26*, 1184

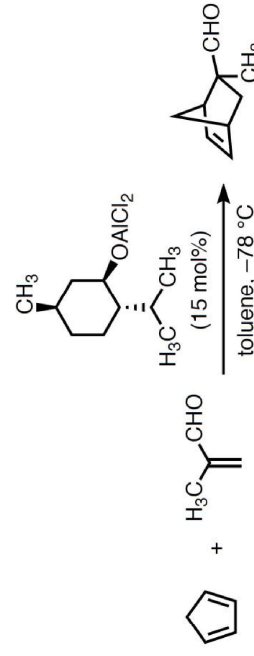
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective



Réaction de Diels-Alder

- Acide de Lewis chiral : 1^{er} exemple d'une réaction de Diels-Alder catalytique asymétrique



69%, 72% ee
exo : endo = 98 : 2

Koga *et al.* *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1979**, 437.

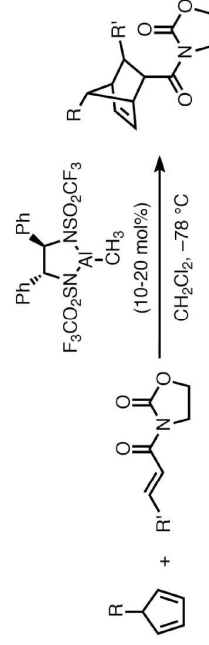
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective



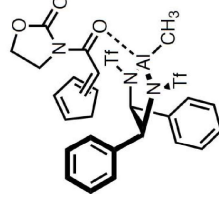
Réaction de Diels-Alder

- Acide de Lewis chiral : diazaaluminolindines chirales à symétrie C₂



R	R'	endo : exo	ee (%)	yield (%)
H	H	>50 : 1	91	92
H	CH ₃	96 : 4	94	88
CH ₂ OBn	H	–	95	94

Etat de transition proposé :



- ET non-chélaté
- Diénophile de conformation *s-trans*
- Groupes phényles face à face

Corey *et al.* *JACS*, **1989**, *111*, 5493.

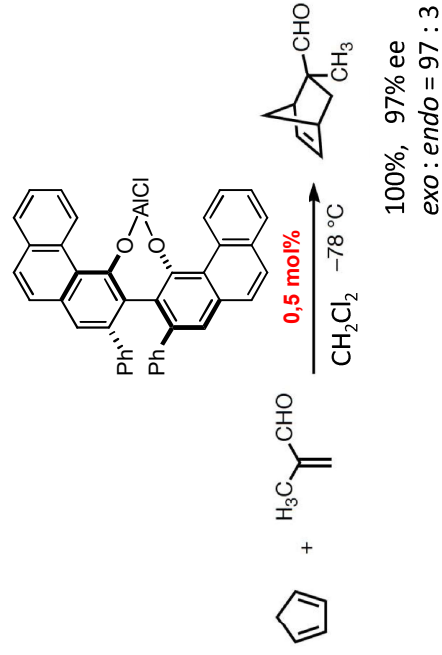
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Al

Réaction de Diels-Alder

- Acide de Lewis chiral : utilisation de ligands biaryliques voutés à symétrie C₂



Wulff *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *111*, 3814.

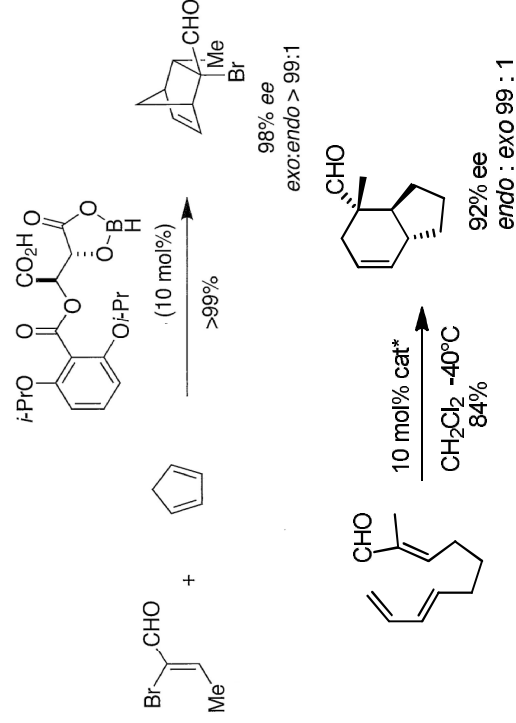
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

B

Réaction de Diels-Alder

- Chiral (acyloxy)borane (CAB)



Yamamoto *et al.* *JOC* **1989**, *54*, 1483 ; *JOC* **1993**, *58*, 6917

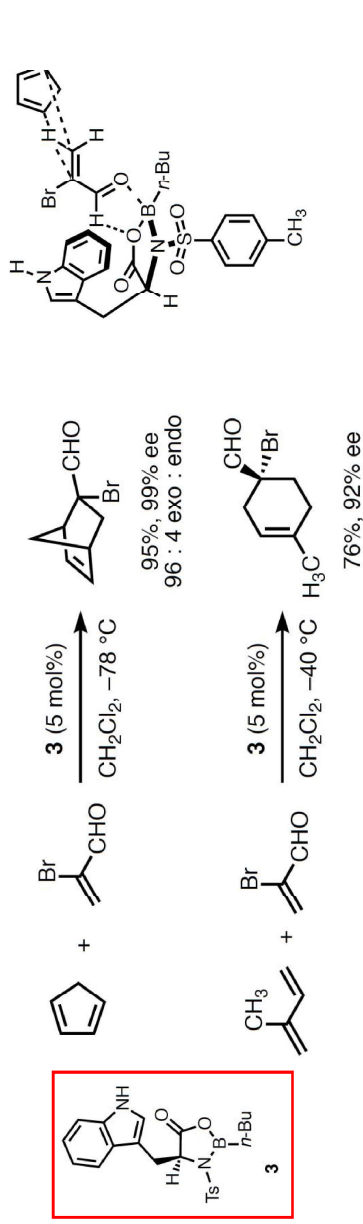
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

β

Réaction de Diels-Alder

Oxazaborolidine chirale



- Diénophile de conformation *s-cis*
- Interactions π -stacking entre indole et diénophile bloquant une face du diénophile.
- Liaison hydrogène

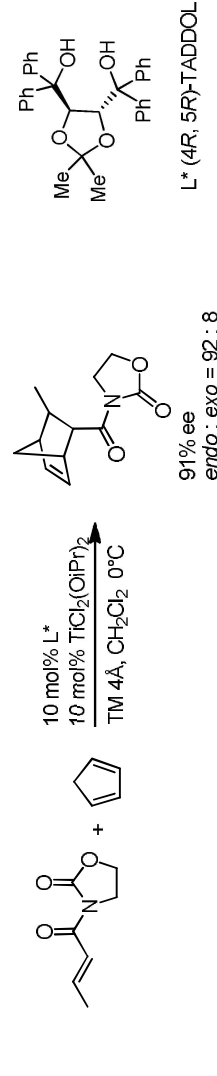
Corey *et al.* *JACS* **1991**, 113, 8966; *JACS* **1992**, 114, 8290.

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

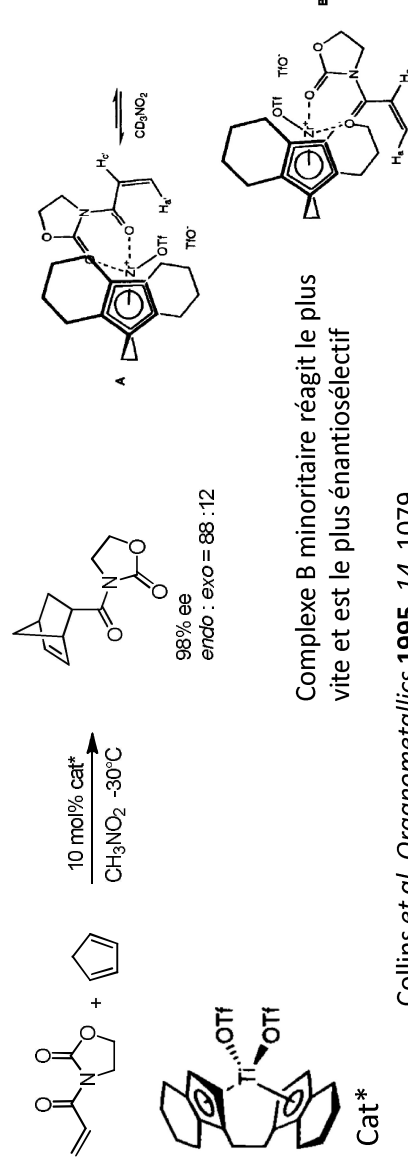
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

γ

Réaction de Diels-Alder



Narasaka *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5340



Complexe B minoritaire réagit le plus vite et est le plus énantiosélectif

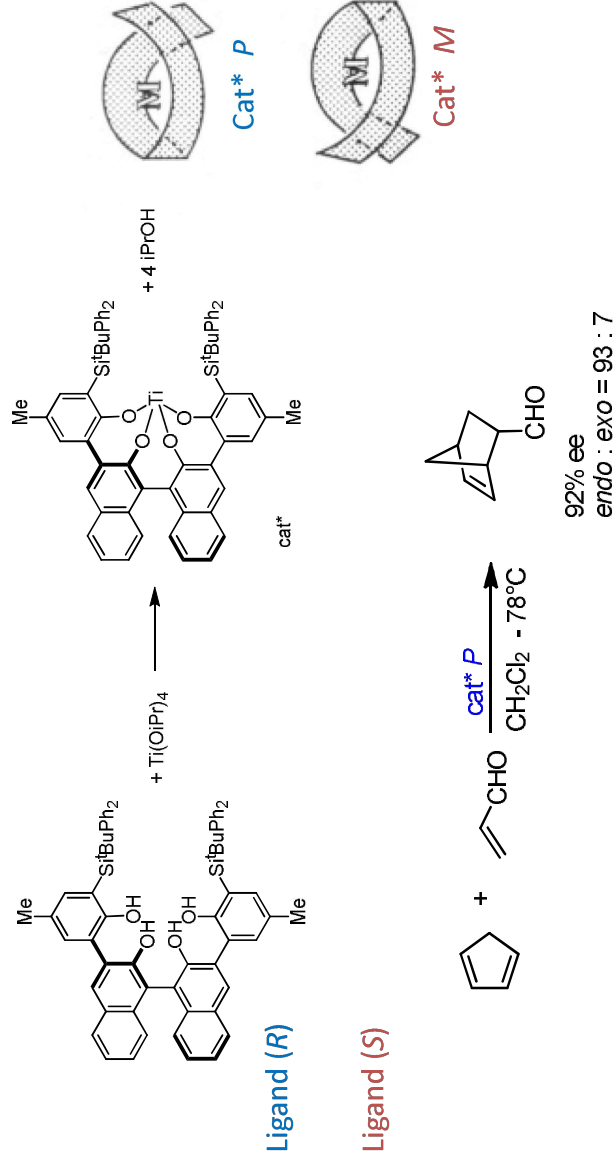
Collins *et al.* *Organometallics* **1995**, 14, 1079

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Ti

Réaction de Diels-Alder



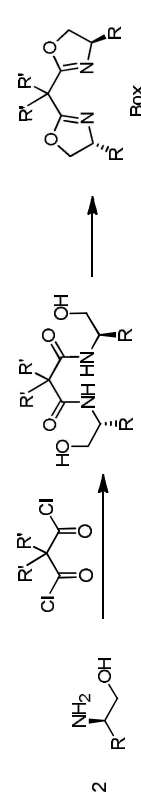
Yamamoto *et al.* *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

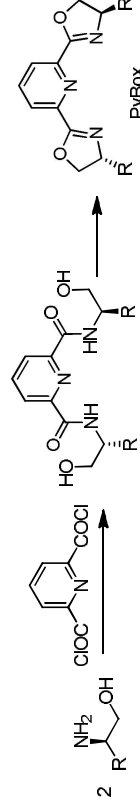
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Réaction de Diels-Alder

Ligand bis(oxazoline) = Box



Ligand pyridine-bis(oxazoline) = PyBox



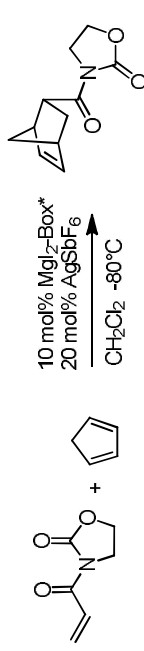
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

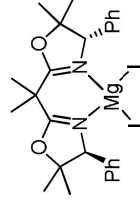
Mg

Réaction de Diels-Alder

Magnésium(II) bis(oxazoline) cationique

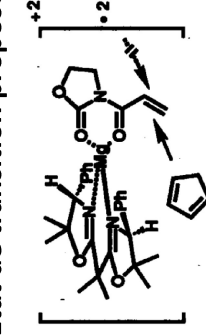


91% ee
endo : exo = 98 : 2



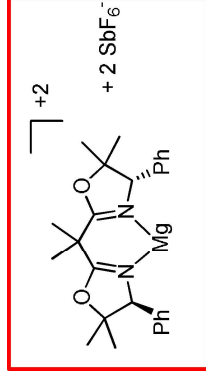
MgI₂-Box*

Etat de transition proposé :



- Diénophile de conformation *s-cis*
- Géométrie tétraédrique autour du Mg
- L'approche du diène s'effectue par l'avant (sous le Ph)

Corey et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807



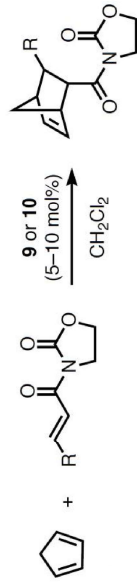
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

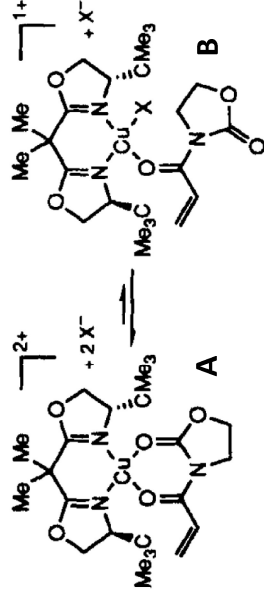
Cu

Réaction de Diels-Alder

Cuivre(II) bis(oxazoline) cationique

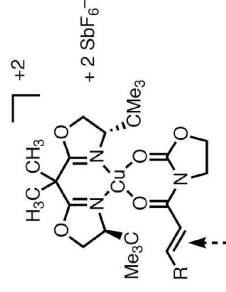
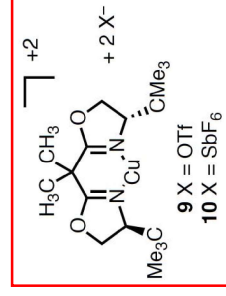


R = Cl 53% ee endo : exo = 93 : 7 rdt <10% avec **9**
95% ee endo : exo = 86 : 14 rdt = 96% avec **10**



Complexe **B** moins énantiosélectif serait favorisé avec les triflates

Etat de transition proposé :



- Diénophile de conformation *s-cis*
- Géométrie plan-carré autour du Cu
- L'approche du diène s'effectue à l'opposé du groupe tBu

Evans et al. *ACIE* **1995**, 34, 798 ; *JACS* **1993**, 115, 6460

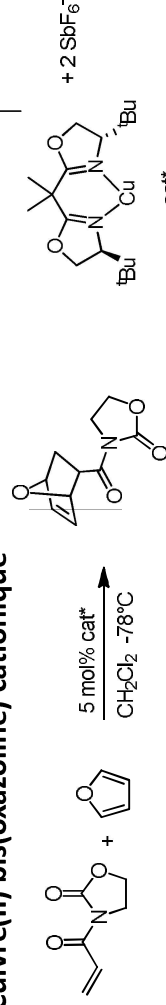
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective



Réaction de Diels-Alder

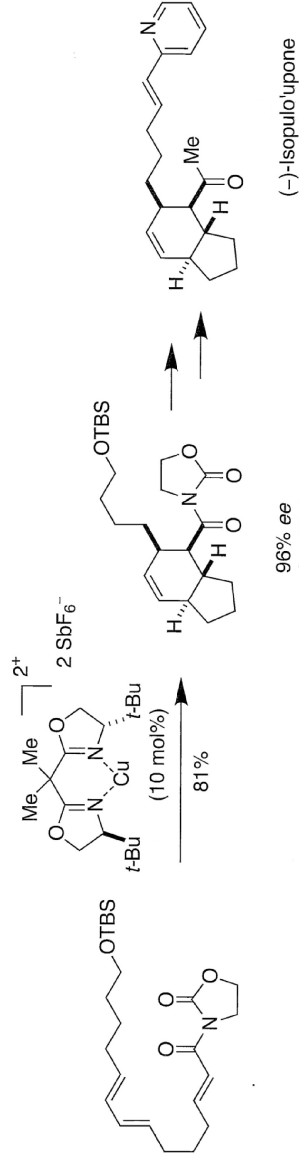
Cuivre(III) bis(oxazoline) cationique



97% ee
endo : exo = 80 : 20

Evans *et al.* *ACIE* **1995**, *34*, 798

Etape clé dans la synthèse du produit naturel marin (-)-isopulo'upone



(-)-isopulo'upone

Evans *et al.* *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582

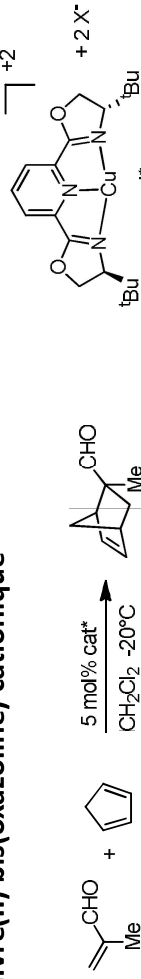
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

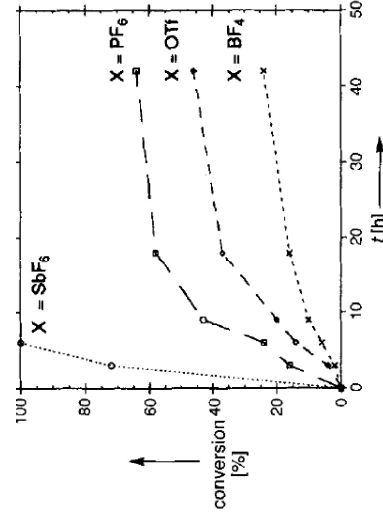


Réaction de Diels-Alder

Cuivre(III) bis(oxazoline) cationique



X = SbF₆⁻
92% ee
endo : exo = 3 : 97



Evans *et al.* *ACIE* **1995**, *34*, 798

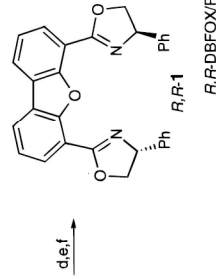
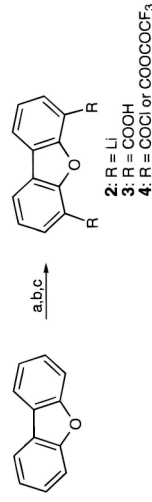
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

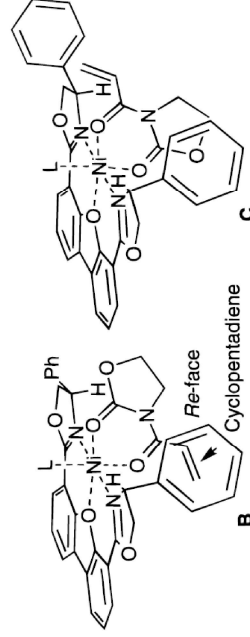
Ni

Réaction de Diels-Alder

Ni(II) DBFOX/Ph



Etats de transition proposés :



Complexe **B** est plus réactif et énantiosélectif que **C** (plus d'encombrement stérique)

Kanemasa, Curran *et al.*. *JACS* 1998, 120, 3074

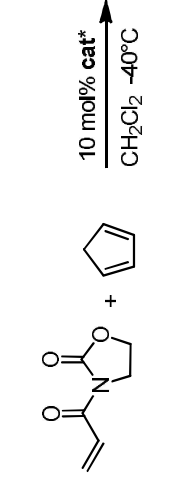
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

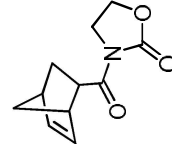
Ni

Réaction de Diels-Alder

Ni(II) DBFOX/Ph

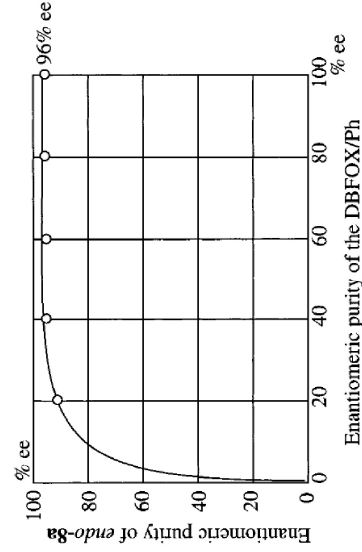
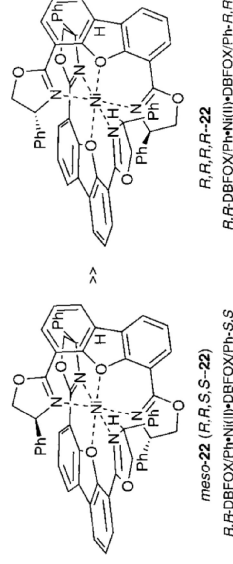


amplification asymétrique



Oligomères de complexe **1** : **1** crée un réseau grâce aux liaisons hydrogène des ligands H₂O.
Réseau hétérochiral stable et inactif

Réseau homochiral faible



Complexe **2** : **1** hétérochiral stable et inactif (formation irréversible)
2 : **1** homochiral ne se forme pas (contraintes stérique)

Kanemasa, Curran *et al.*. *JACS* 1998, 120, 3074

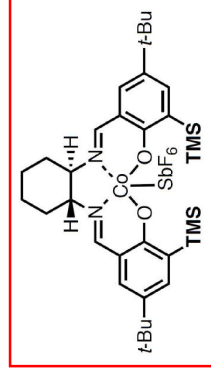
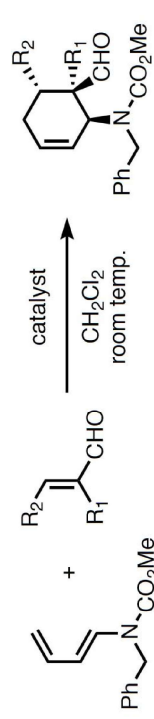
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Co

Réaction de Diels-Alder

Cobalt (III)– base de Schiff chirale



entry	R ₁	R ₂	mol % cat.	time (h)	endo yield	ee (%)
1	CH ₃	H	4	1	98	98
2	CH ₃	H	0.05	72	93	98
3	CH ₂ CH ₃	H	0.1	30	93	>97
4	TBSO(CH ₂) ₂	H	0.5	18	100	>97
5 ^a	H	H	0.1	18	100	85
6 ^b	H	H	2	40	90	>97
7	–(CH ₂) ₄ –	–	2	72	78	>95

- L'analyse du complexe [(1*R*, 2*R*)-salen–Co(III)–SbF₆•2PhCHO] aux rayons-X indique que les groupes TMS plus volumineux que les *t*-butyles créent une forte interaction stérique provoquant une torsion du ligand avec des cycles aromatiques hors du plan.
- Cette modification a permis de créer un catalyseur extrêmement actif et sélectif pour la réaction de Diels–Alder.
- Entrée 2 représente une des plus faibles charges catalytiques pour une réaction de Diels–Alder asymétrique (*s* / *c* = 2000).

Rawal *et al.* *JACS* **2002**, 124, 5950

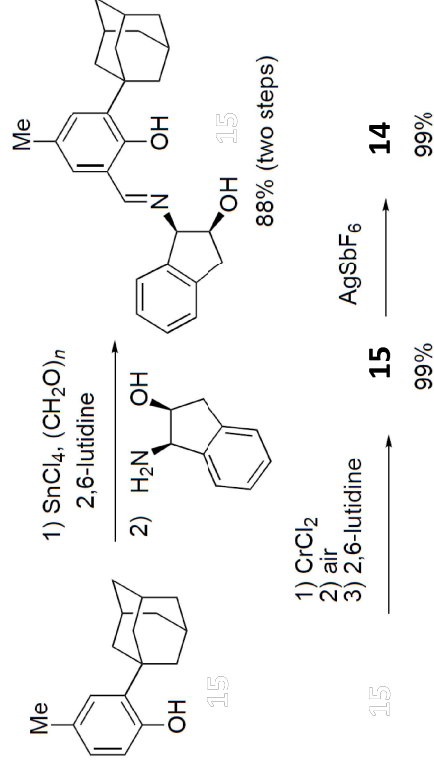
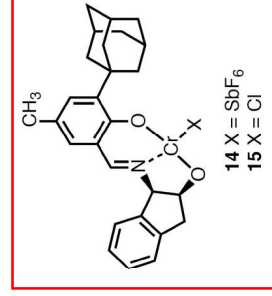
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cr

Réaction d'hétéro-Diels-Alder

Chrome(III)– base de Schiff chirale



15

1) CrCl₃
2) air
3) 2,6-lutidine

15

AgSbF₆

14

99%

99%

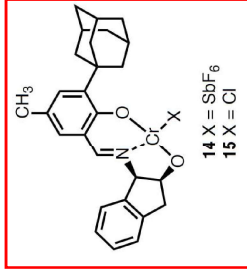
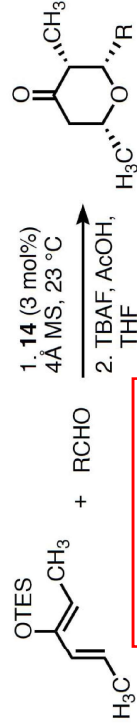
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cr

Réaction d'hétéro-Diels-Alder

Chrome(III)– base de Schiff chirale



Diene	Product	ee (%)	yield (%)
		98	78
		91	50
		>99	91

- La diastéréosélectivité (*cis-cis*) est >95% dans tous les cas, favorisant le produit *endo*.
- Utilisation d'acétone comme solvant augmente l'énantiosélectivité ; pour PhCHO (de 80% à 90% ee)
- Autres diènes catalysés par **15**:

Jacobsen *et al.* *ACIE* **1999**, 38, 2398

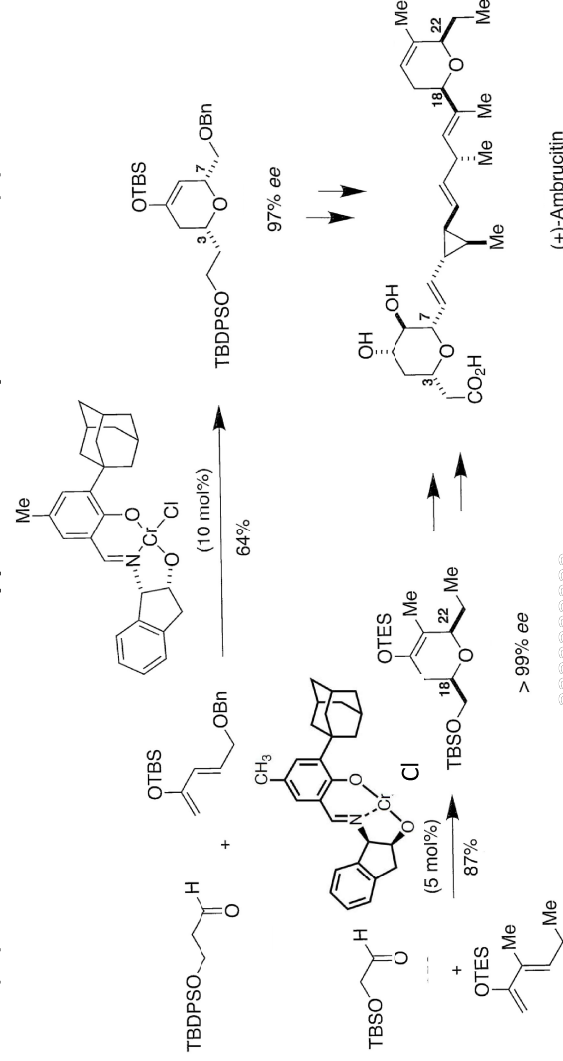
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cr

Réaction d'hétéro-Diels-Alder

Chrome(III)– base de Schiff chirale : application à la synthèse de la (+)-ambrucitine



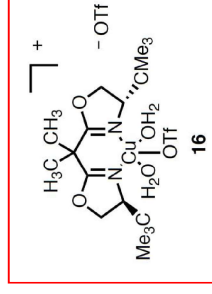
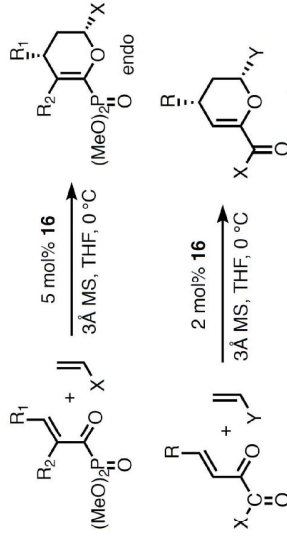
Jacobsen *et al.* *JACS* **2001**, 123, 10772

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cu

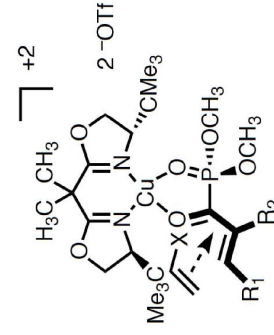
Réaction d'hétéro-Diels-Alder à demande électronique inverse



hetero diene	hetero dienophile	product	endo : exo	yield (%)	ee (%)	
			R = Me R = Ph R = <i>i</i> -Pr R = OMe	24 : 1 > 20 : 1 22 : 1 59 : 1	87 93 95 90	97 97 96 98
			R = Ph R = <i>i</i> -Pr	16 : 1 16 : 1	96 94	97 95

Evans *et al.* JACS 2000, 122, 1635

Stereochemical model:

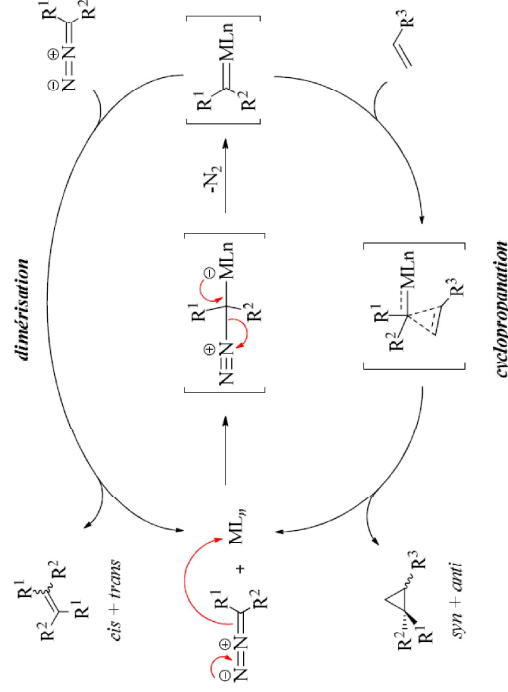


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cyclopropanation

Mécanisme général



Addition lente du composé diazoïque empêche sa dimérisation

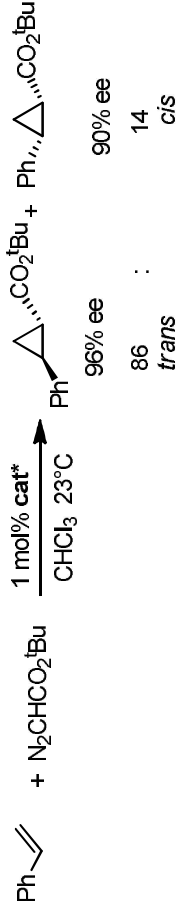
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

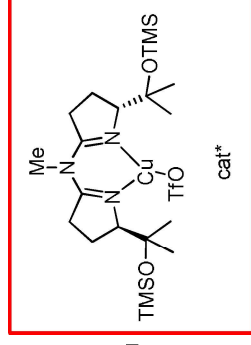
Cu

Cyclopropanation

Cuivre(I) – Ligand 5-aza-semicorrine

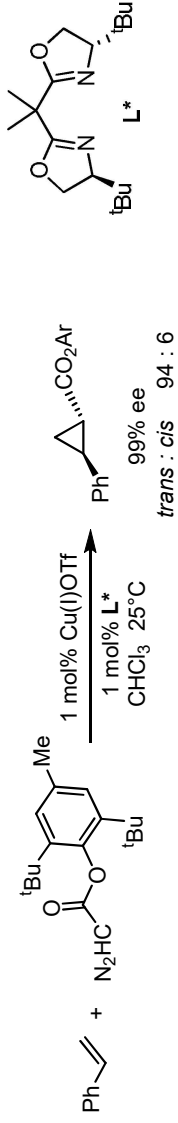


Pflatz *et al.* *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2143



CuOTf beaucoup plus actif que Cu(OTf)₂

Cuivre(I) bis(oxazoline)



Evans *et al.* *JACS* **1991**, *113*, 726

Bonnes diastéréosélectivités avec composés diazoïques volumineux.

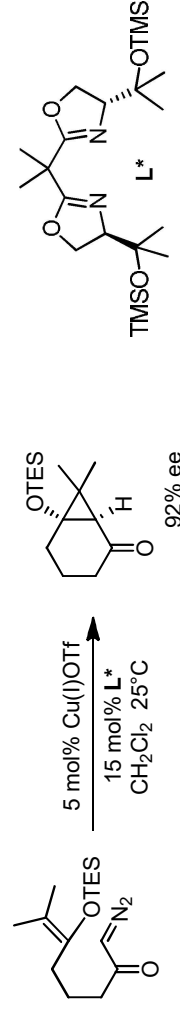
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

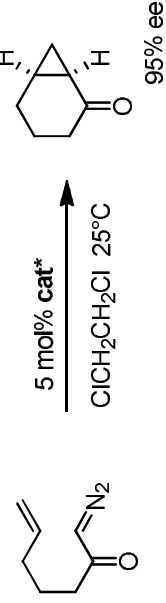
Cu

Cyclopropanation intramoléculaire

Cuivre(I) bis(oxazoline)

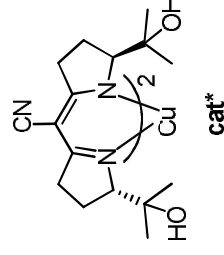


Shibasaki *et al.* *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2449



73% ee avec une Box

Pflatz *et al.* *Synlett* **1995**, 491



II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

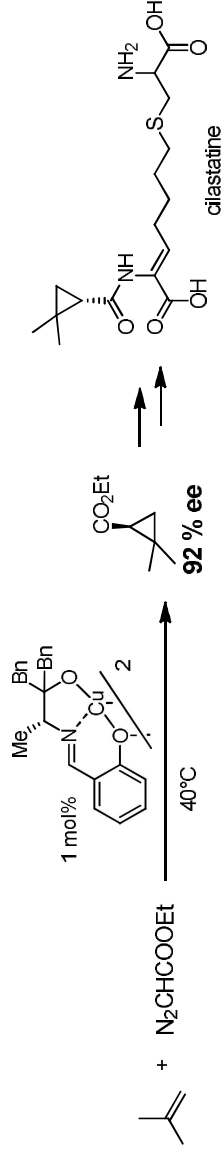
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Cu

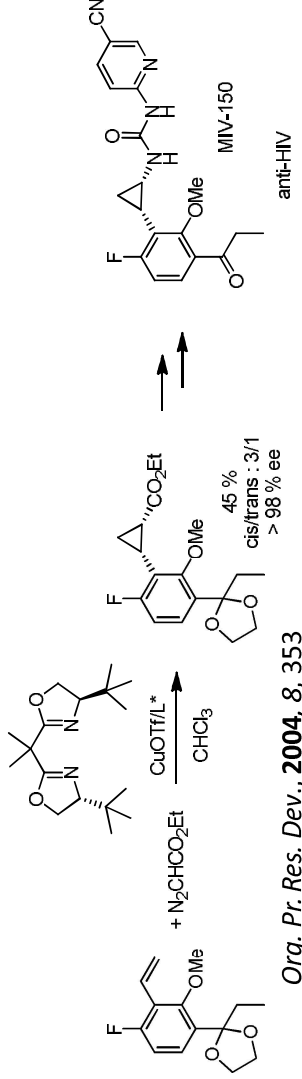
Cyclopropanation

Applications industrielles :

- synthèse énantiosélective de la cilastatine (inhibiteur de déshydropeptidase)
 Associée à l'imipénème (antibiotique) (SUMITOMO)



- synthèse énantiosélective du MIV-150 (CHIRON Corp.)



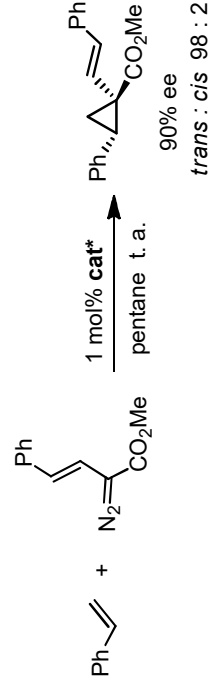
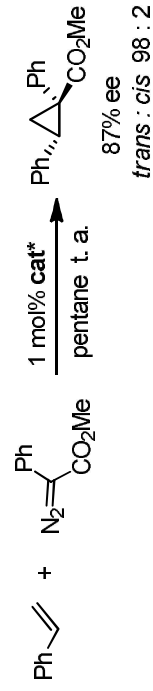
Org. Pr. Res. Dev., 2004, 8, 353

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

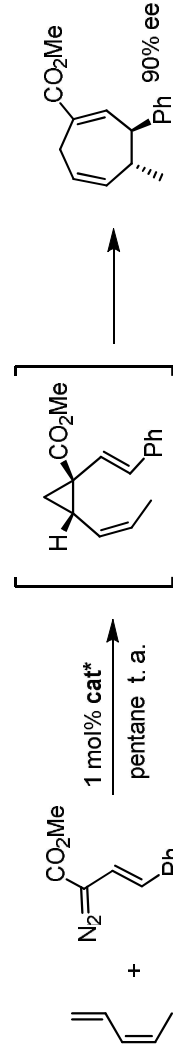
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Rh

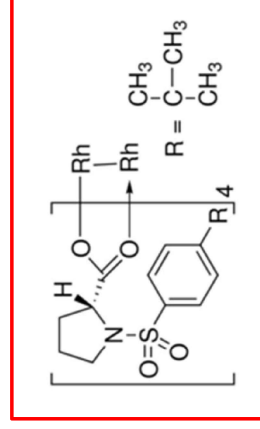
Cyclopropanation



Davies et al. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 491 ; *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4133



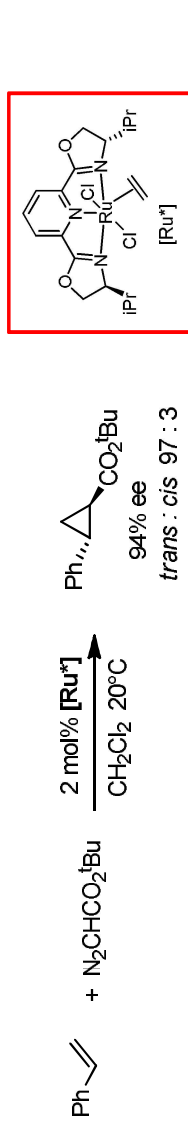
Davies et al. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8939



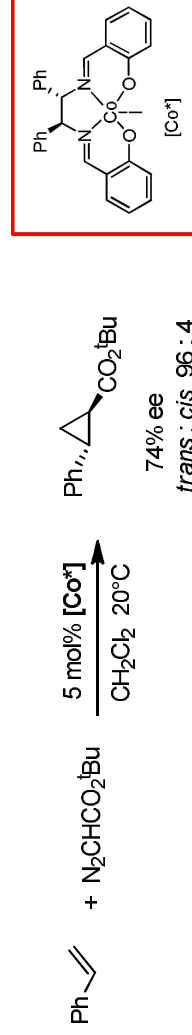
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

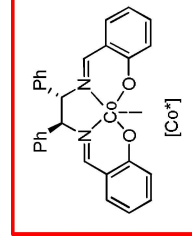
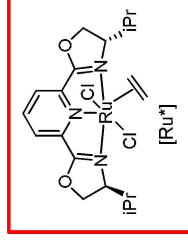
Cyclopropanation



Nishiyama *et al.* *JACS* **1994**, *116*, 2223



Katsuki *et al.* *Synlett* **1995**, 825



II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Addition énantiosélective et catalytique de ZnEt₂ sur les aldéhydes



- Les organozinciques sont compatibles avec de nombreux groupements fonctionnels
- Les organozinciques ne sont pas assez basiques pour provoquer une significative déprotonation en α du carbonyle
- Plusieurs méthodes de préparation d'organozinciques sont disponibles

II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

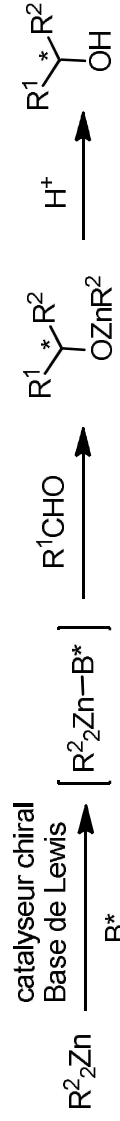
4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Addition énantiosélective et catalytique de ZnEt_2 sur les aldéhydes

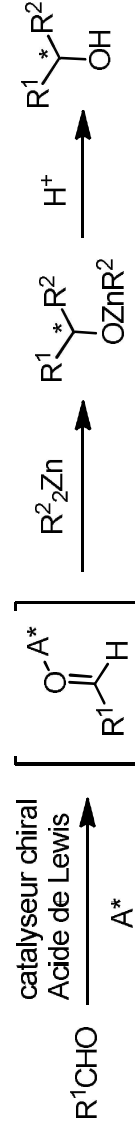


Deux voies catalytiques :

□ **Activation par base de Lewis** : β -amino-alcools chiraux



□ **Activation par acide de Lewis** : $[\text{Ti}(\text{iPrO})_4]$ associé à un ligand chiral

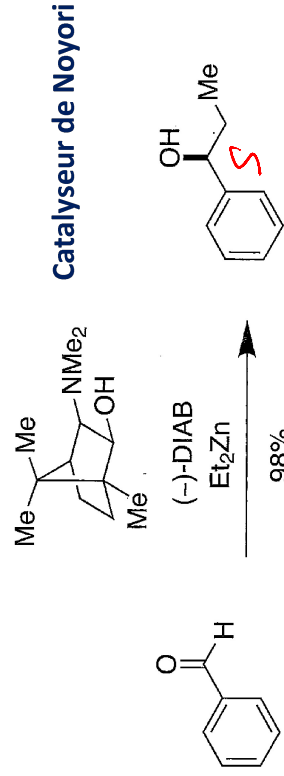


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Addition énantiosélective et catalytique de ZnEt_2 sur les aldéhydes

□ **Activation par base de Lewis** : β -amino-alcools chiraux



Noyori *et al.* JACS 1986, 6071

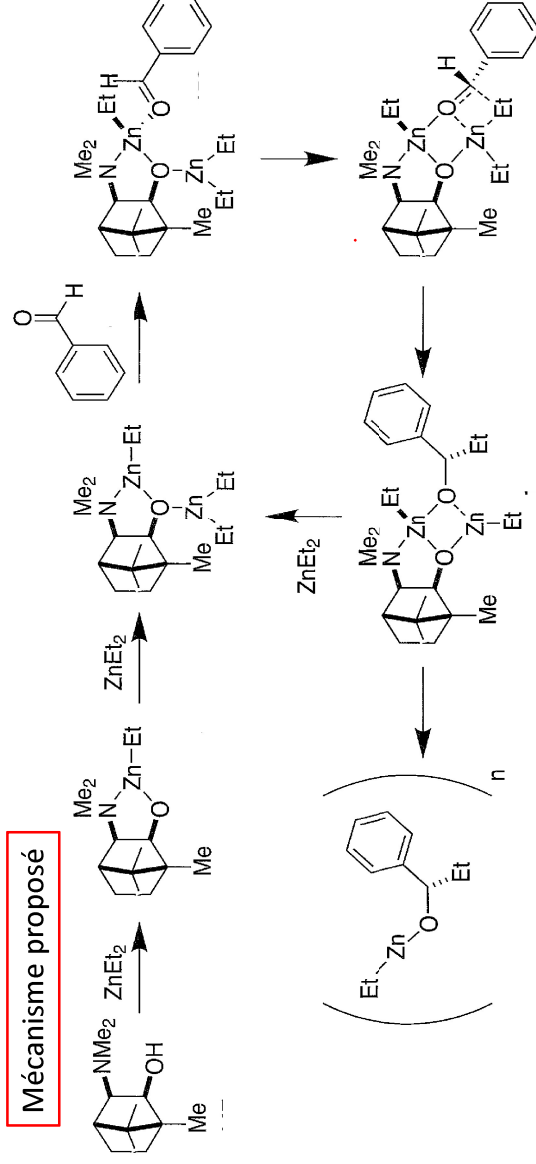


II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Addition énantiosélective et catalytique de $ZnEt_2$ sur les aldéhydes

- Activation par base de Lewis : β -amino-alcools chiraux



Noyori et al. *Tetrahedron* 1999, 3605 ; *JACS* 1989, 4028

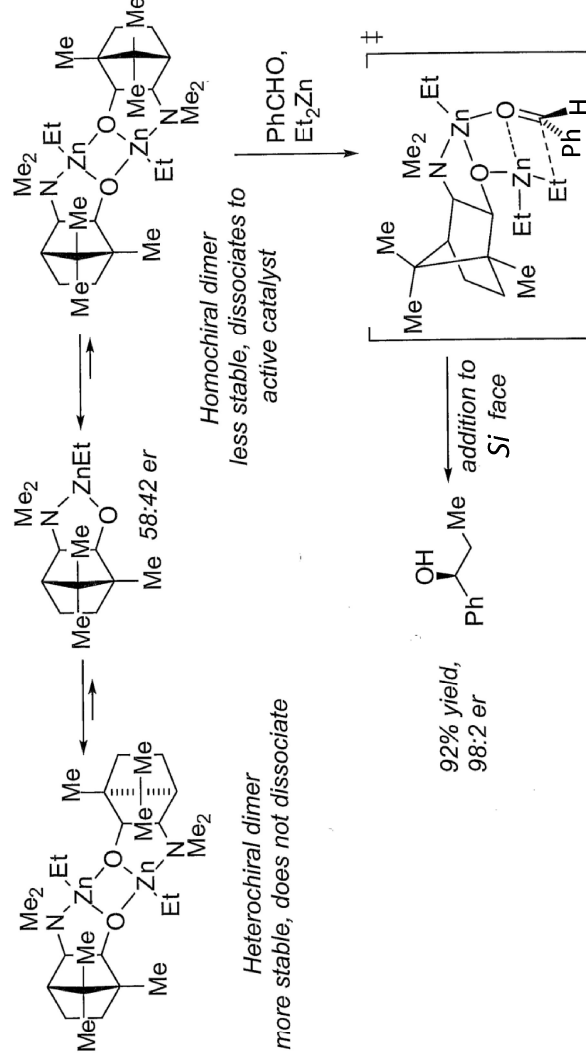
II – Catalyse organométallique asymétrique homogène

4 – formation de liaisons C–C énantiosélective

Addition énantiosélective et catalytique de $ZnEt_2$ sur les aldéhydes

- Activation par base de Lewis : β -amino-alcools chiraux

Amplification asymétrique par le catalyseur de Noyori



Noyori et al. *Tetrahedron* 1999, 3605 ; *JACS* 1989, 4028