

---

# D4CI434

**Stratégies et outils en synthèse organique avancée**

Version 2019 – 2020

## **Molécules optiquement actives**

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR 8182  
Université Paris-Sud

vincent.gandon@u-psud.fr

# Organisation

---

Intervenants : **Vincent Gandon** (cours), **Christophe Bour** (TD), **Chloée Bournaud** (TD)

Coordinateur : **Richard Gil**

7 cours, 7 séances de TD, 1 séance de TP

---

## Prérequis

---

- **Stéréochimie de base**
- **Bases de cinétique et de thermodynamique**
- **Synthèse organique de base**
- **Chimie organométallique**

# Bibliographie

---

- ***Asymmetric Synthesis***, R. A. Aitken ; N. S. Kilényi, Blackie acad.
- ***Principles of Asymmetric Synthesis***, R. E. Gawley, J. Aubé, Pergamon.
- ***Synthèse et catalyse asymétriques***, J. Seyden-Penne, CNRS éditions.
- ***Asymmetric Synthesis***, G. Procter Oxford Science pub.
- ***Principles and Applications of Asymmetric Synthesis***, G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, Wiley.

(se trouvent à la bibliothèque universitaire)

# Plan du cours

---

**1- Introduction**

**2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives**

**3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives**

**4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives**



# 1- Introduction

---

## *1.1. Aspects historiques et généralités*

## *1.2. Quelques rappels et définitions*

## *1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives*

1.3.1. En chimie

1.3.2. En physique

1.3.3. En biologie

## *1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives*

1.4.1. Par dédoublement de racémique

1.4.2. A partir du pool chiral

1.4.3. Par synthèse asymétrique à partir de substrats prochiraux

## *1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation*

1.5.1. Contrôle cinétique, thermodynamique

1.5.2. Règles de Cram

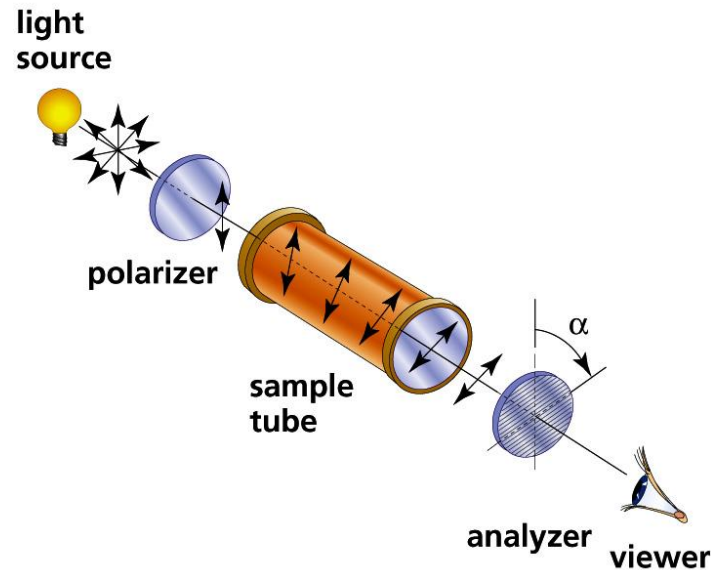
# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

• **Jean-Baptiste Biot (1774-1862)** : a découvert en 1815 que lorsque la lumière polarisée pénètre certaines substances organiques, son plan de polarisation peut dévier de son inclinaison initiale. Il peut tourner dans le sens des aiguilles d'une montre, ou en sens inverse selon la substance traversée.

N.B. : Ce résultat est venu renforcer l'idée de la dualité onde-corpuscule de la lumière.

### **Polarimètre :**



**Loi de Biot :**  $\alpha = \alpha_D^{T^\circ C} \cdot l \cdot C$

$\alpha_D^{T^\circ C}$  : pouvoir rotatoire spécifique ( $^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$ )

$l$  = épaisseur de substance active traversée (dm)

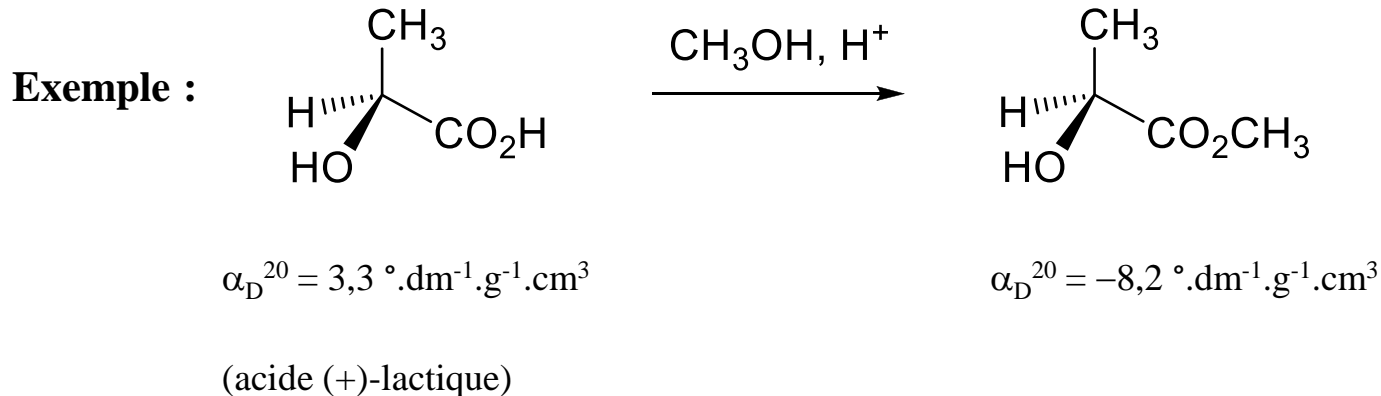
$C$  = concentration de la substance active dissoute ( $\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$ )

$T = 20^\circ \text{C}$  en général

# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

- Si  $\alpha > 0$ , la substance est dite dextrogyre (+)
- Si  $\alpha < 0$ , la substance est dite levogyre (-)
- Le pouvoir rotatoire d'un mélange racémique est nul par compensation.



En 1815, on pouvait donc dire que l'acide lactique, en tant que substance, avait un pouvoir rotatoire spécifique de  $3,3 \text{ } ^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$ . On pouvait déjà le qualifier d'acide (+)-lactique. Mais on ne savait pas encore que ce phénomène était d'origine moléculaire.

# 1- Introduction

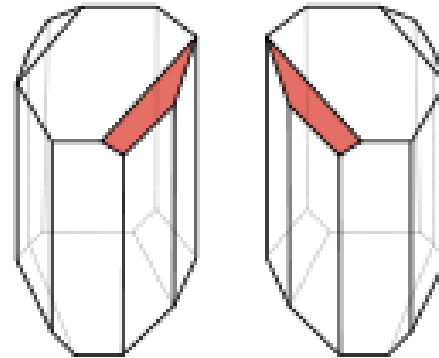
## 1.1. Aspects historiques et généralités

• **Louis Pasteur (1822-1895)** : En 1849, Pasteur a résolu en partie le mystère de l'activité optique de l'acide tartrique que Biot avait découvert en 1832. Le constat était le suivant : l'acide tartrique naturel a un pouvoir rotatoire alors que l'acide tartrique de synthèse n'en a pas.



Acide tartrique de synthèse

$$\alpha_D^{20} = 0$$



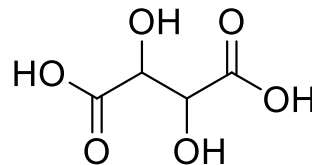
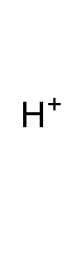
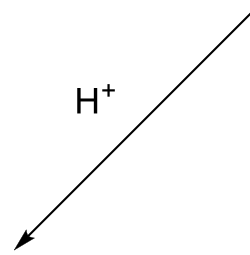
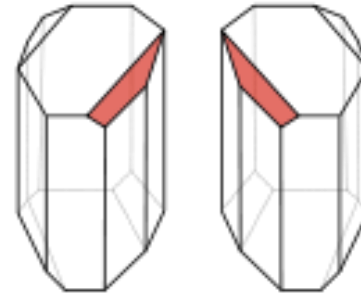
**La préparation d'un tartrate mixte de sodium et d'ammonium a donnée des cristaux énantiomorphes**

# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

La neutralisation d'une famille de cristaux a redonné l'acide tartrique naturel, comme l'indique le pouvoir rotatoire spécifique de  $12^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$ .

L'autre famille a conduit après hydrolyse à un composé semblable chimiquement à l'acide tartrique, mais avec un pouvoir rotatoire de  $-12^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$ .

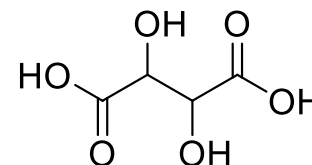


$$\alpha_D^{20} = -12^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$$

*Première préparation*

*asymétrique d'un produit*

*non naturel*



$$\alpha_D^{20} = 12^\circ \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$$

*Identique au produit naturel*

Pasteur montre en 1857 que contrairement à l'énantiomère naturel, l'énantiomère dextrogyre ne provoque pas la fermentation de la levure. **Des énantiomères peuvent donc avoir des propriétés biologiques différentes.**

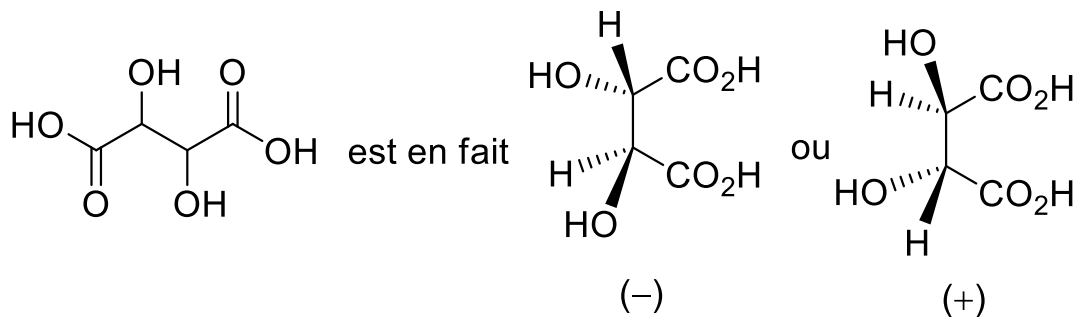
# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

Pasteur a donc démontré que la chiralité avait une origine moléculaire. On savait en effet à l'époque que des cristaux étaient des assemblages moléculaires. Mais avec l'expérience de Pasteur, on ne pouvait pas savoir si la chiralité des cristaux de tartrates était liée à un assemblage asymétrique de molécules symétriques, ou si les molécules constituant le cristal étaient elle-même chirales.

**N.B.** : l'acide tartrique est présent en grande quantité dans le vin. C'est du vin que vient le terme **racémique**, du latin *racemus* qui signifie grappe de raisin.

- **Friedrich Kekulé von Stradonitz (1829-1896)**. Etablit en 1858 la valence 4 du carbone.
- **Jacobus Henricus van't Hoff (1852-1911)**. En 1874, il explique le phénomène d'activité optique, en supposant que les liaisons chimiques entre les atomes de carbone et leurs voisins sont dirigées selon les angles d'un tétraèdre régulier.



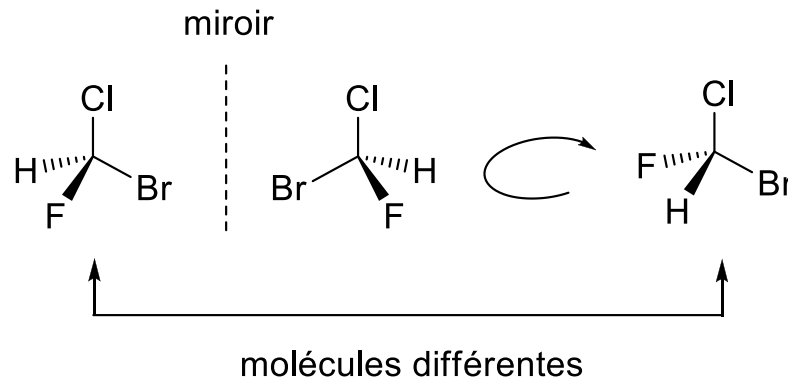
# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

- **Joseph Achille le Bel (1847-1930)**. Il explique la même année que van't Hoff, en 1874, la notion d'activité optique d'un composé et le rapport de cette propriété à celle de la présence d'un centre stéréogène (« carbone asymétrique »).
- **William Thomson, Lord Kelvin of Brags (1824-1907)**. Invente le terme chiralité vers 1873.

**Chiralité** : vient du grec « χεῖρ » qui signifie la main.

- Un objet est chiral s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir.
- Une molécule chirale possède un énantiomère, image de celle-ci dans un miroir.



# 1- Introduction

---

## 1.1. Aspects historiques et généralités

Les **énantiomères** ont un pouvoir rotatoire :

- un des énantiomères sera qualifié de **levogyre** s'il fait tourner un rayonnement polarisé vers la gauche (latin *laevus*, la gauche).
- L'autre énantiomère sera donc nécessairement **dextrogyre** et fera tourner la lumière polarisée vers la droite (latin *dexter*, la droite).

On distingue des énantiomères :

- Par leur configuration absolue R/S (latin *Rectus/Sinister*), suivant les règles de Cahn-Ingold-Prelog
- Par leur activité optique (+) et (-) (parfois notée *d* et *l*)
- Par leur configuration D et L

Attention : D et L n'ont rien à voir avec *d* et *l*.

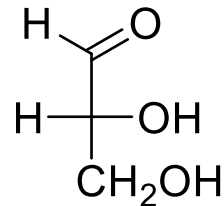


# 1- Introduction

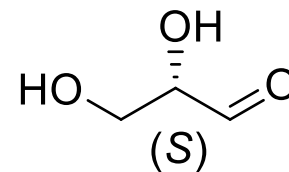
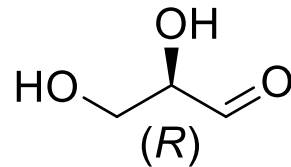
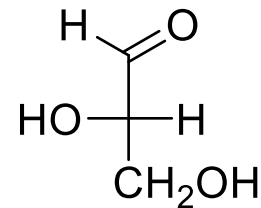
## 1.1. Aspects historiques et généralités

En projection de Fisher, en plaçant le groupement le plus oxydé en haut, l'énantiomère *R* du glycéraldéhyde sera celui qui aura le OH du centre stéréogène à droite. On l'appellera donc D-glycéraldéhyde. Pour l'énantiomère *S*, on aura le groupement OH à gauche. On parlera alors de L-glycéraldéhyde.

**D-glycéraldéhyde**



**L-glycéraldéhyde**



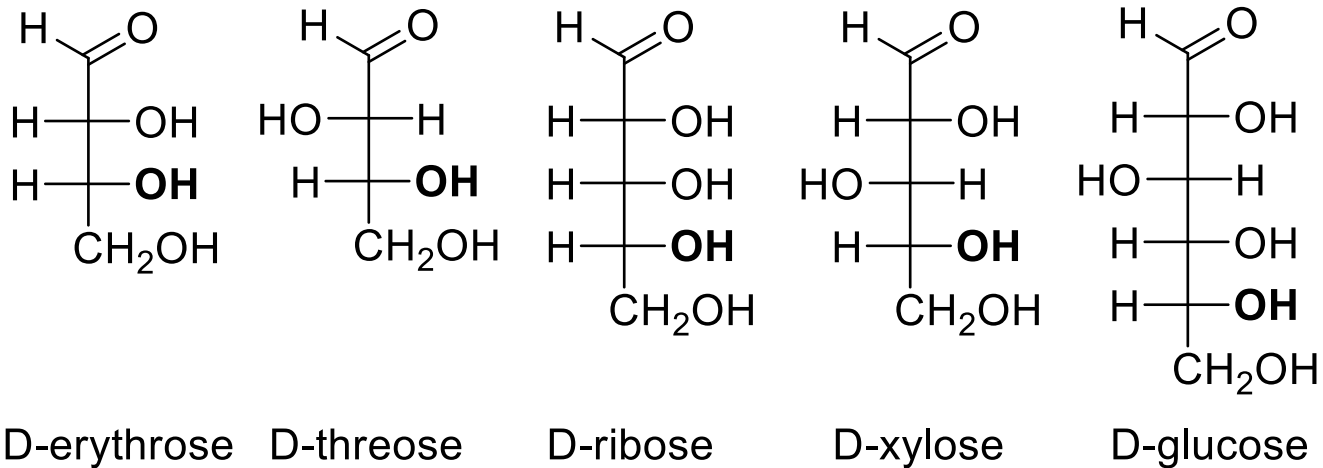
**Il se trouve que le D-glycéraldéhyde est (+) (ou *d*), mais c'est un hasard... Cette analogie n'est plus valable pour d'autres composés.**

Avant 1950, on déduisait toute configuration absolue par dérivation du D-glycéraldéhyde défini comme *R* par hypothèse. Depuis, les rayons-X ont confirmé cette hypothèse.

# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

Par analogie avec le glycéraldéhyde, tous les sucres qui auront, à droite, le groupement OH porté par un centre stéréogène, le plus éloigné de la fonction la plus oxydée, seront D. Les autres seront L.



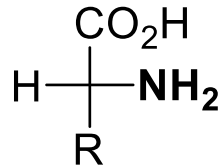
**TOUS LES SUCRES NATURELS SONT D**

# 1- Introduction

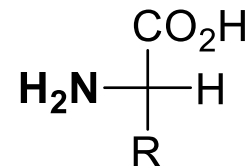
## 1.1. Aspects historiques et généralités

Toujours par analogies avec le glycéraldéhyde, on qualifie les énantiomères des acides aminés, briques élémentaires des protéines, de D ou L :

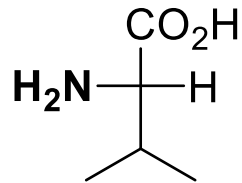
acide aminé D



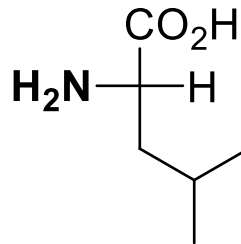
acide aminé L



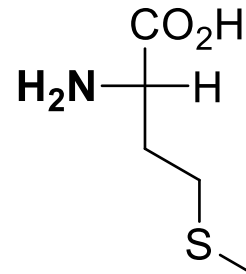
**TOUS LES ACIDES AMINES NATURELS SONT L :**



L-valine



L-leucine



L-méthionine

Comment la chiralité est-elle apparue dans l'univers ? La question fait toujours débat ...

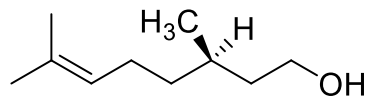
# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

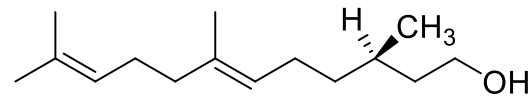
### Le pool chiral : les molécules chirales naturelles

Nous venons de voir les **sucres** et les **acides aminés**, il existe bien d'autres molécules chirales naturelles :

#### Terpènes et terpénoïdes :



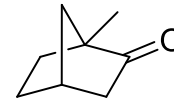
(R)-citronellol



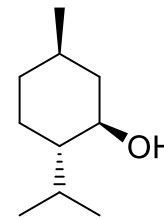
(S)-dihydrofarnesol



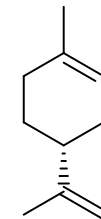
(-)- $\alpha$ -pinène



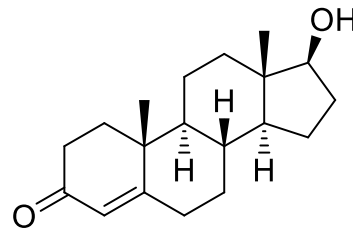
camphre



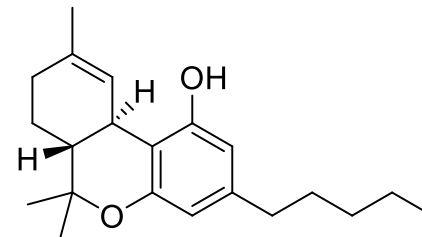
menthol



(R)-limonène



testostérone



tetrahydrocannabinol (THC)

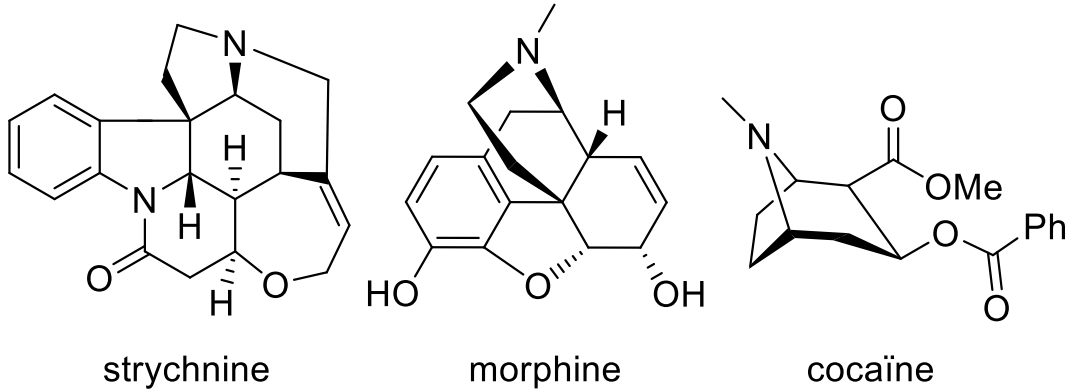
# 1- Introduction

## 1.1. Aspects historiques et généralités

### Le pool chiral : les molécules chirales naturelles

Nous venons de voir les **sucres** et les **acides aminés**, il existe bien d'autres molécules chirales naturelles :

Alcaloïdes :



# 1- Introduction

---

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### **Synthèse asymétrique**

Préparation énantiosélective de molécules chirales.

### **Centre stéréogène**

Tout atome entouré de 4 groupements différents. Il en résulte une molécule chirale, c'est à dire non superposable à son image dans un miroir (sauf exception, composé Meso).

NB : Le terme chiral n'a rien à voir avec la pureté énantiomérique. Un mélange racémique est par définition constitué de molécules chirales.

NB : on ne dit plus « carbone asymétrique »

### **Enantiomériquement pur**

Toutes les molécules de l'échantillon sont le même énantiomère. Un mélange optiquement actif qui contient les deux énantiomères est dit énantiomériquement enrichi.

# 1- Introduction

---

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### ***Énantiomères***

Molécules isomères, images l'une de l'autre dans un miroir, mais non-superposables.

### ***Énantiosélectivité***

Préférence pour un énantiomère d'un produit plutôt qu'un autre. Réalisé par sélection d'états de transition diastéréomères.

### ***Diastéréomères (ou diastéréoisomères)***

Stereoisomères qui ne sont pas énantiomères.

### ***Diastereoselectivité***

Préférence pour un diastéréomère d'un produit plutôt qu'un autre.

# 1- Introduction

---

## 1.2. Quelques rappels et définitions

**Un mécanisme de réaction est spécifique si le résultat dépend du réactif**, soit parce que la nature du produit en découlera, soit parce que le mécanisme nécessite un arrangement particulier des atomes impliqués, donnant un produit particulier, sans quoi il ne fonctionnera pas.

En opposition, **une réaction est sélective s'il y a prépondérance d'un produit entre plusieurs** rendus possibles par un même mécanisme (qui sera donc non-spécifique), ou résultant de plusieurs mécanismes, spécifiques ou non, en compétition.

### **Diastéréospécificité, petite mise au point :**

**Ne veut pas dire qu'on n'obtient qu'un seul diastéréomère.** Si une réaction ne donne qu'un seul diastéréomère, on dit qu'elle est totalement diastéréosélective. Une réaction est diastéréospécifique si le résultat dépend du diastéréomère de départ. La stéréospécificité peut donc être partielle !

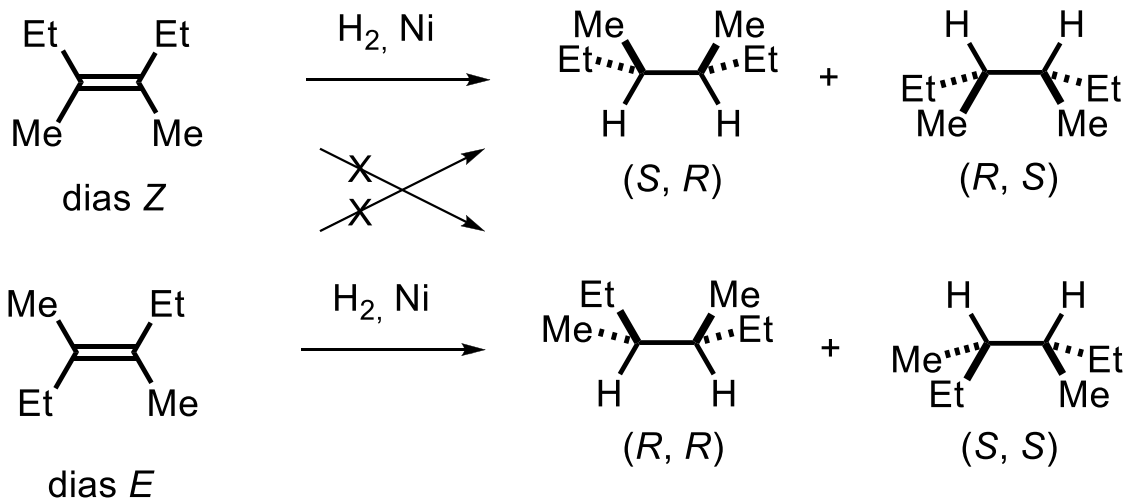


# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

Cette réaction est diastéréospécifique (hydrogénation *syn*), non pas parce qu'elle ne conduit qu'à un seul composé (racémique ici), mais parce que les réactifs, diastéréoisomères l'un de l'autre (*Z* et *E*), conduisent à un résultat différent.

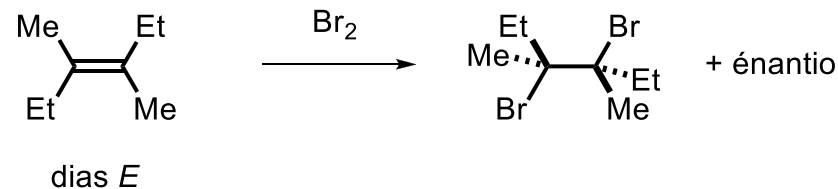
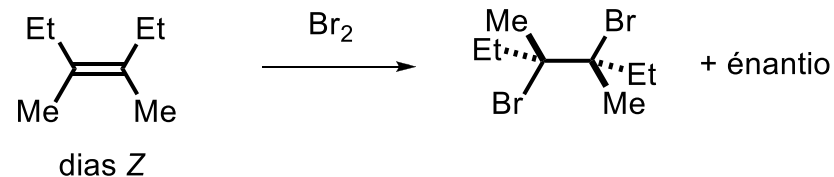
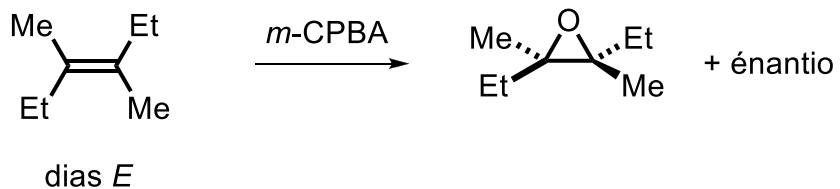
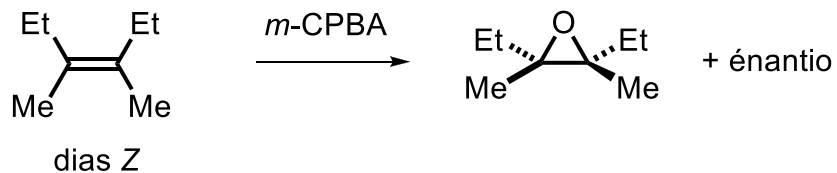
On se place par rapport au réactif, pas par rapport au produit !



# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### Réactions diastéréospécifiques

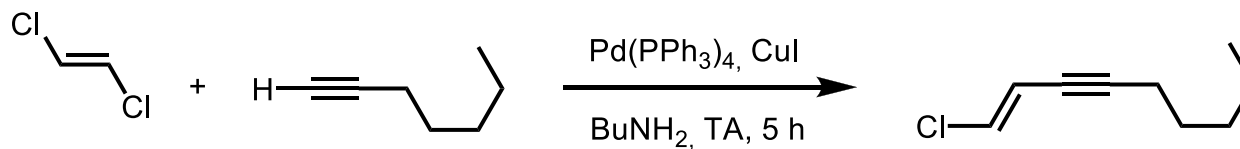
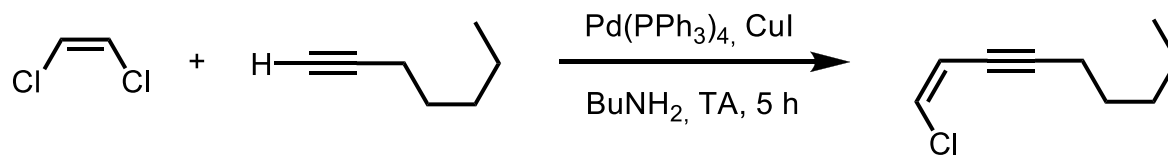


# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

Réactions diastéréospécifiques

### Couplage de Sonogashira :

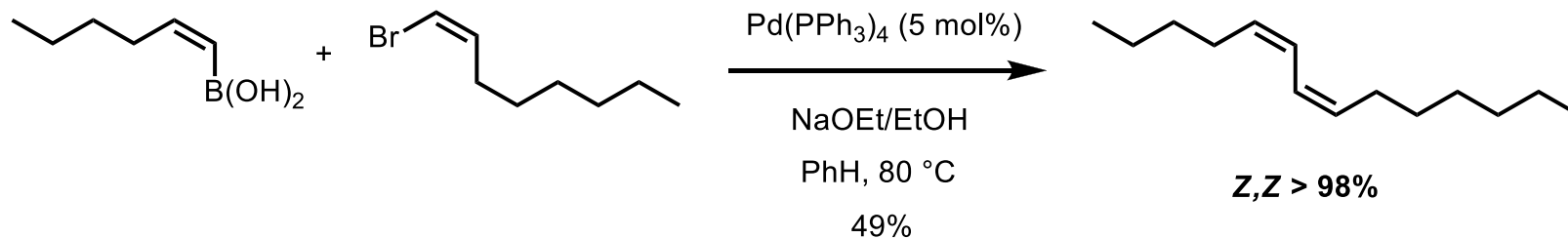
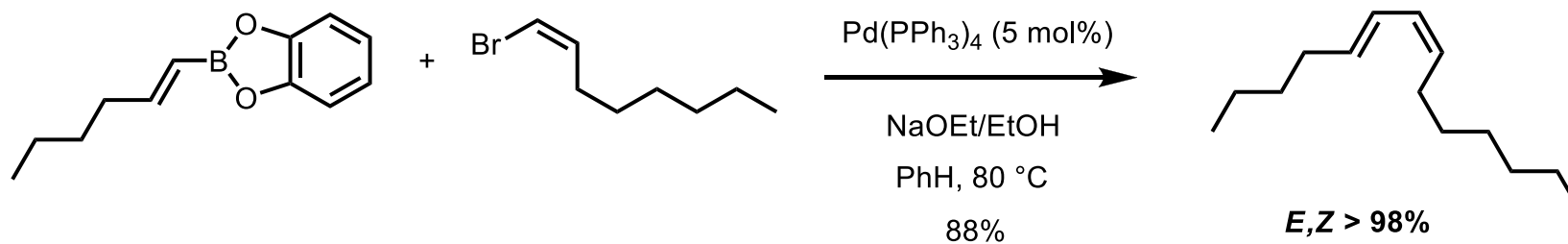


# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

Réactions diastéréospécifiques

### Couplage de Suzuki :

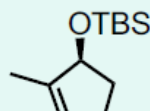
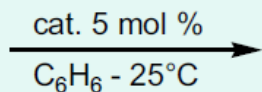
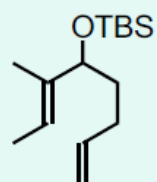


# 1- Introduction

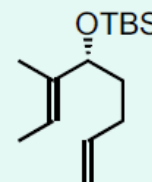
## 1.2. Quelques rappels et définitions

**Énantiospécificité ??** Cette appellation prête également à confusion.

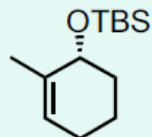
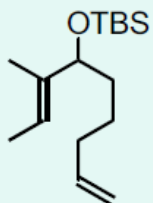
### Dédoublément cinétique



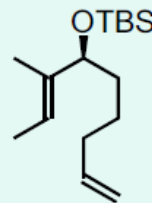
+



cat.	k rel
Mo <sub>1</sub> <sup>*</sup>	1
Mo <sub>2</sub> <sup>*</sup>	8



+



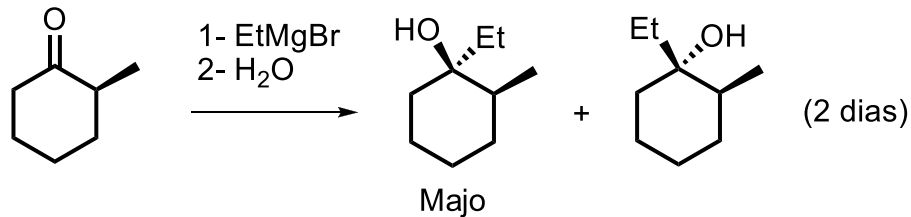
cat.	k rel
Mo <sub>1</sub> <sup>*</sup>	> 7.5
Mo <sub>2</sub> <sup>*</sup>	1

# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

Cette réaction est diastéréosélective (addition nucléophile majoritairement sur la face du carbonyle la moins encombrée). Le même produit de départ conduit à deux composés différents, l'un étant majoritaire.

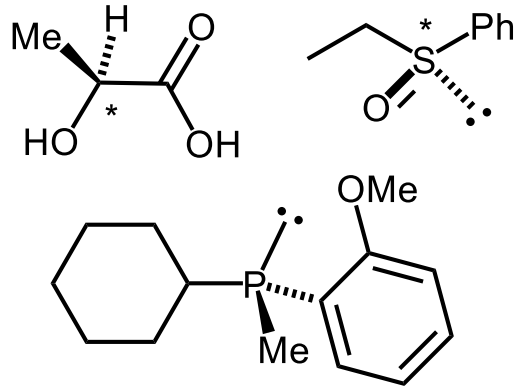
Une réaction peut être 100% diastéréosélective si un seul diastéréoisomère est formé.



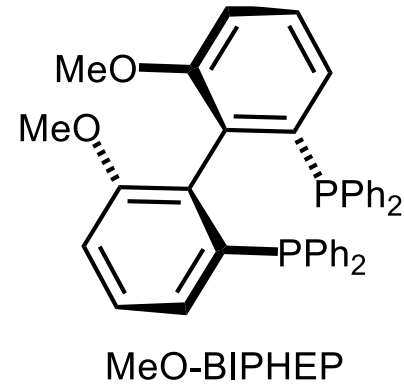
# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

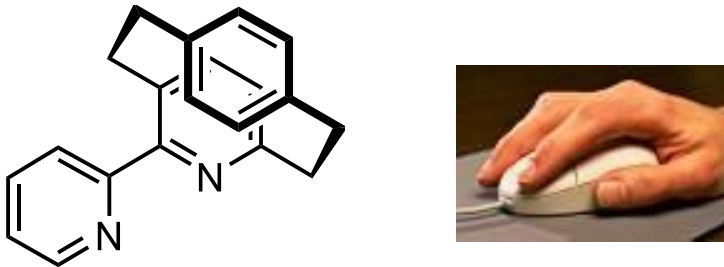
### Chiralité centrée



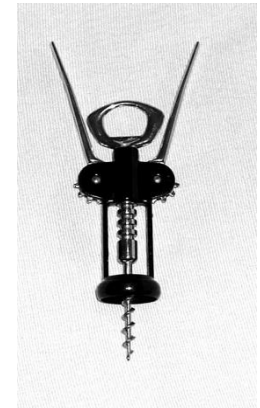
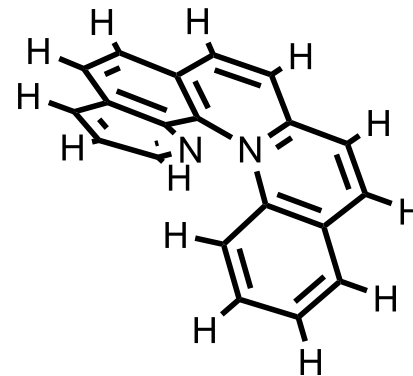
### Chiralité axiale



### Chiralité planaire



### Chiralité d'hélice

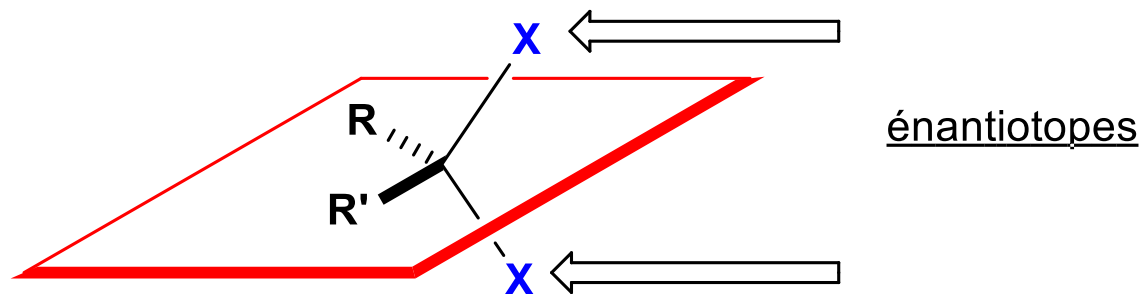
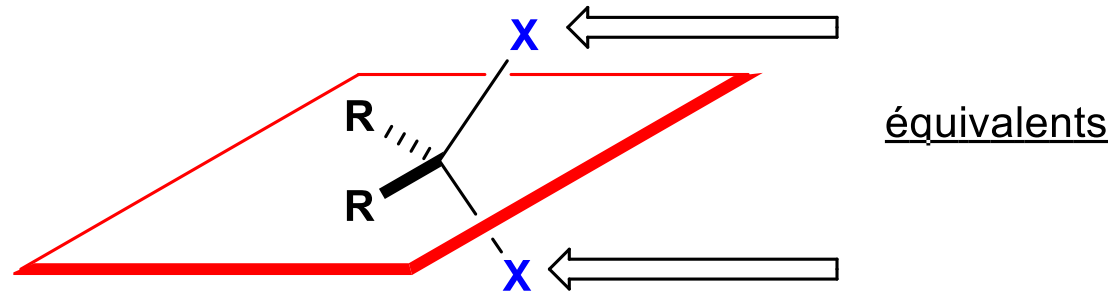


# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### **Enantiotope**

Deux groupements sont énantiotopes si la substitution de l'un d'eux par un autre groupement donne une molécule chirale



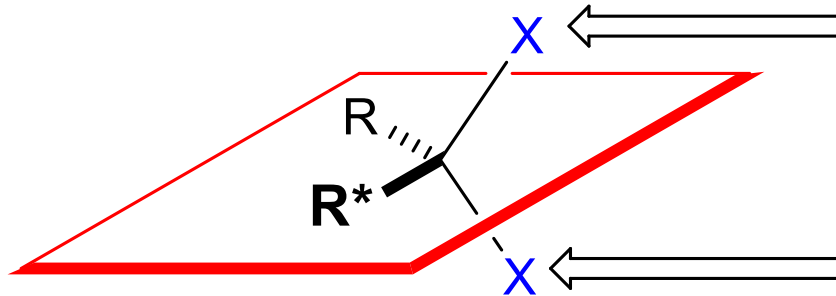


# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### **Diastéréotope**

Deux groupements sont diastéréotopes si leur substitution respective par un autre groupement donne deux diastéréomères



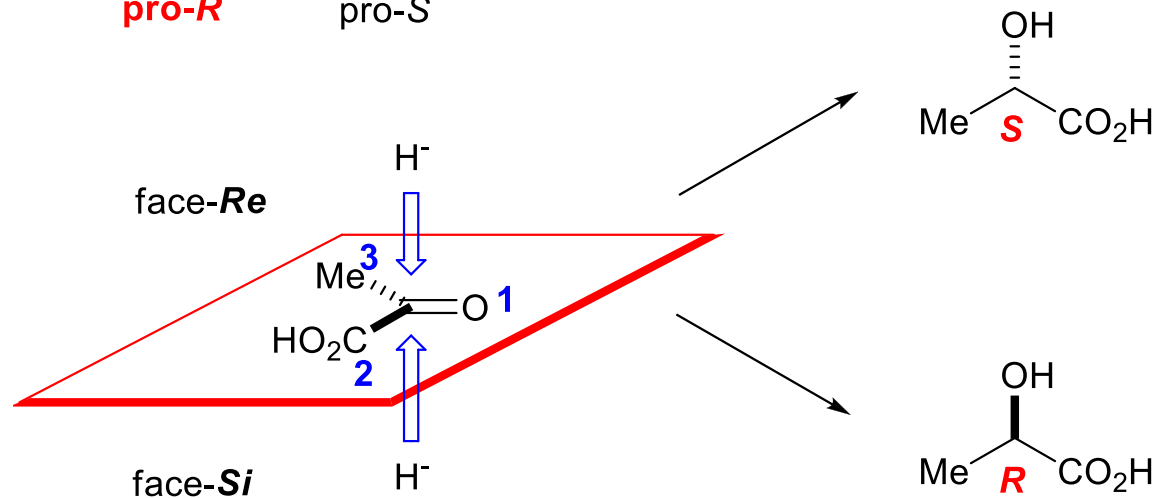
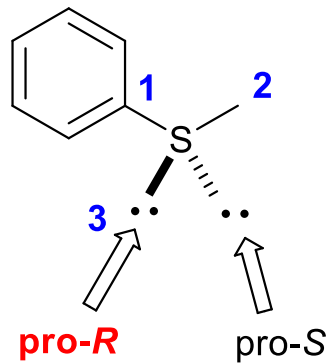
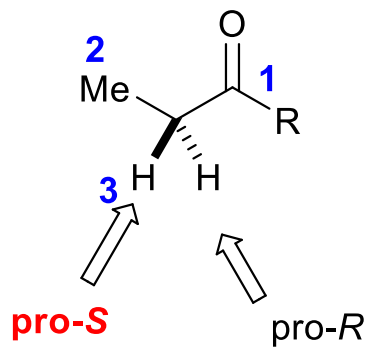
diastéréotopes.

# 1- Introduction

## 1.2. Quelques rappels et définitions

### Prochiralité

Des groupements ou des faces énantiotopes sont qualifiés de prochiraux



# 1- Introduction

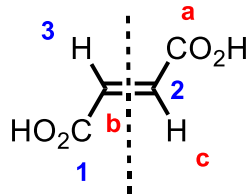
## 1.2. Quelques rappels et définitions

### **Prochiralité**

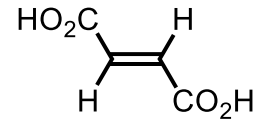
Des groupements ou des faces énantiotopes sont qualifiés de prochiraux

### **Pour les alcènes, deux descripteurs sont nécessaires**

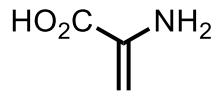
(sauf si un C de la double liaison porte deux substituants identiques)



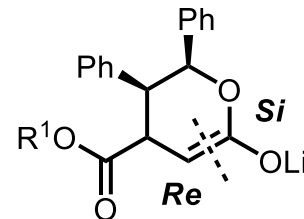
On voit les faces **Si, Si**



On voit les faces **Re, Re**



On voit la face **Si**



# 1- Introduction

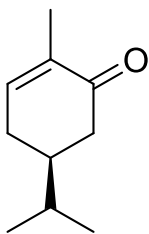
## 1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives

1.3.1. En chimie (mécanismes de réaction, barrières d'énergie à l'énantiomérisation...)

1.3.2. En physique (cristaux liquides, doubleurs de fréquence...)

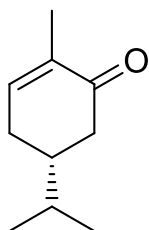
1.3.3. En biologie (interactions avec les systèmes vivants)

**Propriétés organoleptiques :** Les récepteurs d'odeur et de goût étant eux-mêmes chiraux, ils répondent différemment aux énantiomères d'une même molécule. La chiralité a donc une influence sur la bioactivité. Ces propriétés sont exploitées par l'industrie du parfum et l'industrie agroalimentaire.



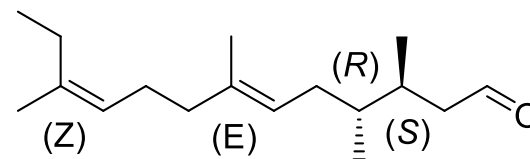
(S)-(+)-carvone

odeur des graines de carvi



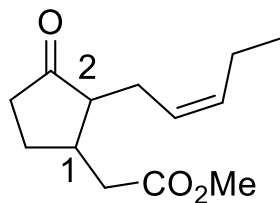
(R)-(-)-carvone

odeur de menthe fraîche



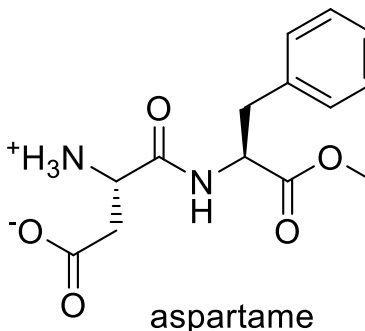
(3S,4R)-Farnol

C'est le seul stéréoisomère capable d'attirer la fourmi pharaon (phéromone). Les autres stéréoisomères sont inactifs.



methyl-jasmonates

L'isomère (1S,2R) est sans odeur, le (1R,2S) possède une forte odeur de jasmin.



aspartame

Seul l'isomère (S,S) est sucré et peut donc servir d'agent édulcorant.

# 1- Introduction

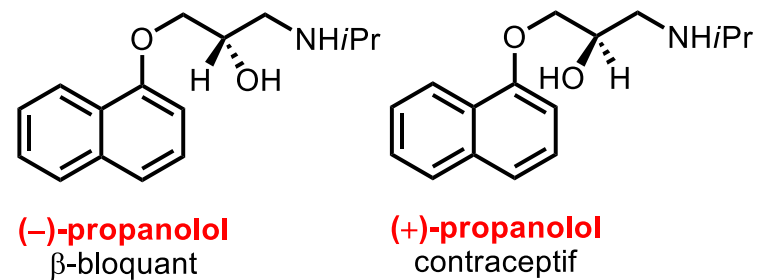
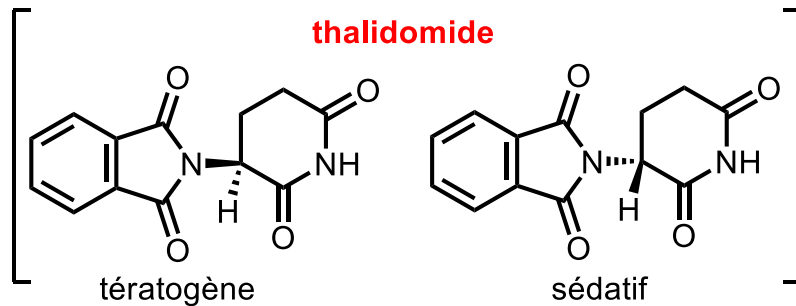
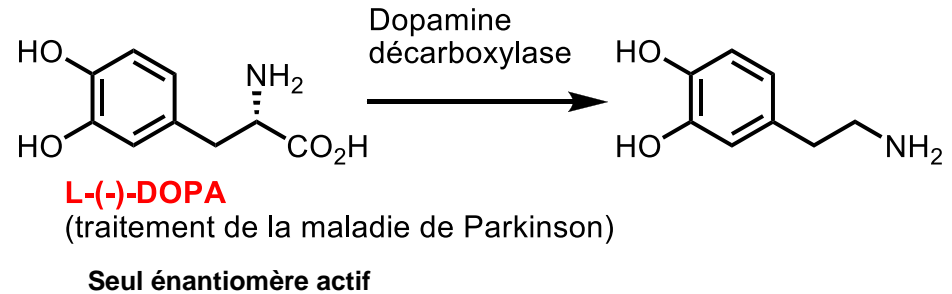
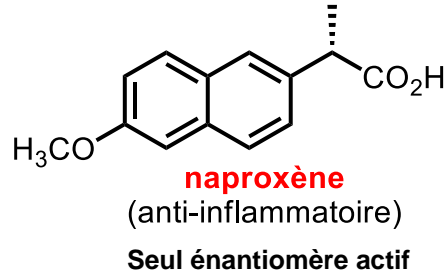
## 1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives

1.3.1. En chimie (mécanismes de réaction, barrières d'énergie à l'énantiomérisation...)

1.3.2. En physique (cristaux liquides, doubleurs de fréquence...)

1.3.3. En biologie (interactions avec les systèmes vivants)

**Propriétés thérapeutiques et toxicité :** Un tiers des médicaments actuels contient un principe actif chiral. Or deux énantiomères peuvent avoir des propriétés thérapeutiques différentes.



# 1- Introduction

## 1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives

1.3.1. En chimie (mécanismes de réaction, barrières d'énergie à l'énantiomérisation...)

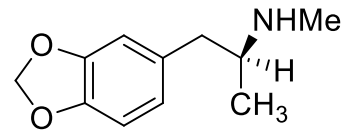
1.3.2. En physique (cristaux liquides, doubleurs de fréquence...)

1.3.3. En biologie (interactions avec les systèmes vivants)

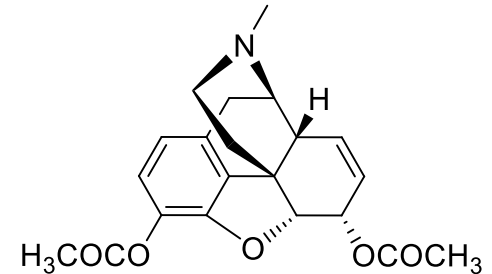
**Propriétés thérapeutiques et toxicité :** Un tiers des médicaments actuels contient un principe actif chiral. Or deux énantiomères peuvent avoir des propriétés thérapeutiques différentes.



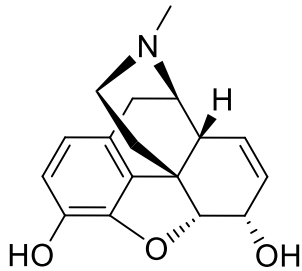
Seul cet énantiomère permet de lutter contre le scorbut.



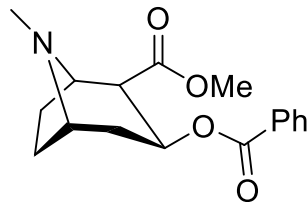
(+)-ecstasy



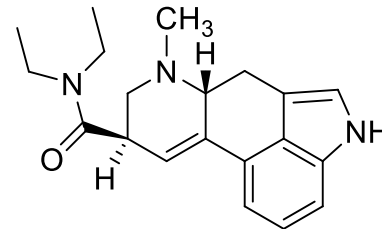
(-)-héroïne



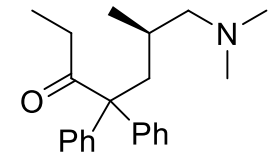
(-)-morphine



(-)-cocaïne



(+)-LSD



(-)-méthadone

Seul l'énantiomère naturel des composés ci-dessus est actif.

Seul l'énantiomère représenté de ces produits de synthèse est actif.

# 1- Introduction

## Top Drugs

- About **1/3** of medicinal drugs are **chiral**
- In **9 out of 10** of the top selling drugs, the active ingredient is **chiral**

NAME	GLOBAL SALES 2003 (BILLION \$)	ACTIVE INGREDIENT	FORM OF ACTIVE INGREDIENTS	THERAPEUTIC EFFECT
LIPITOR	10.3	ATROVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZOCOR	6.1	SIMVASTATIN	Single Enantiomer	Lipid-Lowering agent
ZYPREXA	4.8	OLANZAPINE	Achiral	Psychotropic agent
NORVASC	4.5	AMLODIPINE	Racemate	Calcium channel blocker
PROCRIT	4.0	EPOETIN A	Protein	Stimulant of blood cells production
PREVACID	4.0	LANSOPRAZOLE	Racemate	Inhibitor of gastric acid secretion
NEXIUM	3.8	ESOMEPRAZOLE	Single Enantiomer	Inhibitor of gastric acid secretion
PLAVIX	3.7	CLOPIDOGREL	Single Enantiomer	Inhibitor of platelet aggregation
ADVAIR	3.7	SALMETEROL	Racemate	$\beta_2$ -Adrenergic bronchodilator
		FLUTICASONE	Single Enantiomer	Anti-inflammatory agent
ZOLOFT	3.4	SERTALINE	Single Enantiomer	Inhibitor of serotonin re-uptake
<b>TOTAL</b>	<b>48.3</b>			

# 1- Introduction

## 1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives

**Palytoxin** (Kishi)

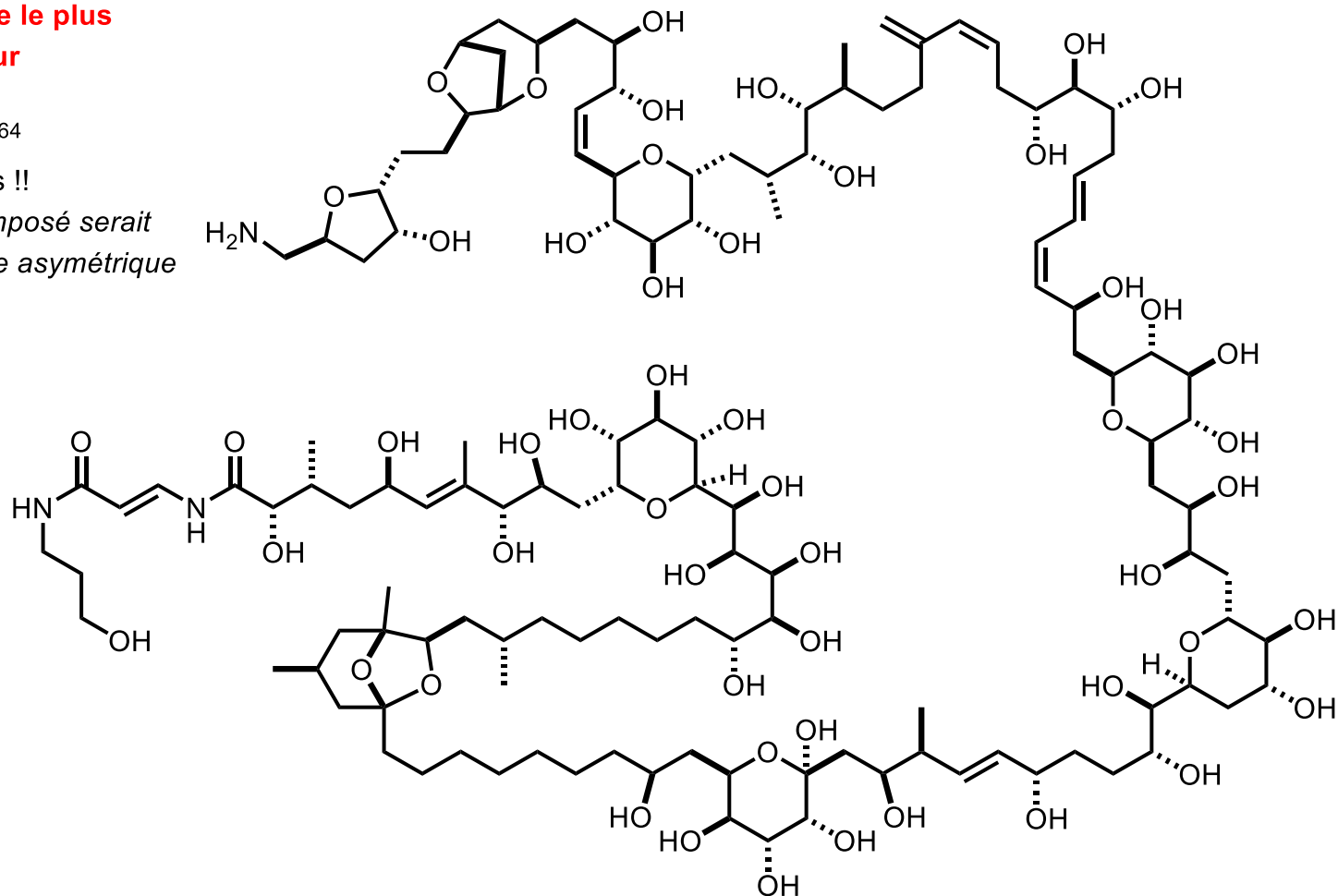
\* **Poison non-peptidique le plus puissant connu à ce jour**

\* 64 centres stéréogènes

\* par conséquent, il y a  $2^{64}$

stéréoisomères possibles !!

*La préparation de ce composé serait impossible sans synthèse asymétrique*





# 1- Introduction

## 1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives

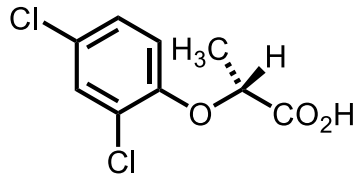
1.3.1. En chimie (mécanismes de réaction, barrières d'énergie à l'énantiomérisation...)

1.3.2. En physique (cristaux liquides, doubleurs de fréquence...)

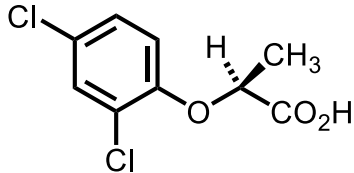
1.3.3. En biologie (interactions avec les systèmes vivants)

Autres propriétés biologiques :

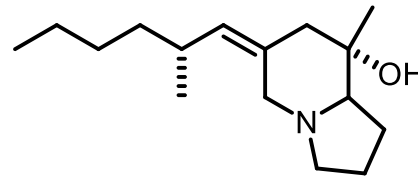
herbicide



**(R)-(+)-Dichloroprop (Actif)**



(S)-(-)-Dichloroprop (Inactif)



**PTX (+)-251D**

(+) énantiomère - anti-moustique puissant  
(-) énantiomère - 10 fois moins actif, constitue donc un polluant à éliminer

# 1- Introduction

---

## **1.3. Nécessité de produire des molécules organiques optiquement actives**

1.3.1. En chimie (mécanismes de réaction, barrières d'énergie à l'énantiomérisation...)

1.3.2. En physique (cristaux liquides, doubleurs de fréquence...)

1.3.3. En biologie (interactions avec les systèmes vivants)

## **Conclusion**

Nécessité de produire des composés chimiques sous forme d'un seul énantiomère pour :

- Eviter des effets secondaires, voire antagonistes à celui désiré
- Améliorer l'efficacité du produit
- Limiter la pollution
- ...

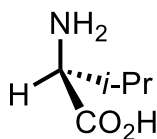
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

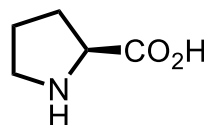
### 1.4.1. En se servant du pool chiral

Composés chiraux énantiomériquement purs (ou fortement énantiomériquement enrichis), peu coûteux.  
Renouvelables : d'origine animale ou végétale.

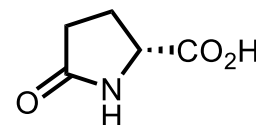
#### Aminoacides, aminoalcools :



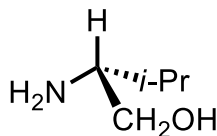
**(S)-valine**



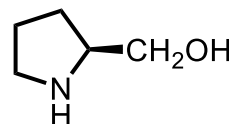
**(S)-proline**



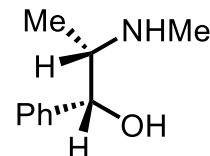
**acide (R)-pyroglutamique**



**(S)-valinol**

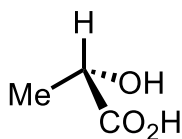


**(S)-prolinol**

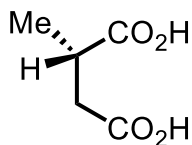


**(1R,2S)-éphédrine**

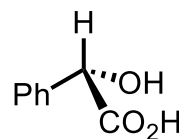
#### Hydroxyacides :



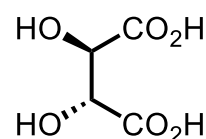
**acide : (S)-lactique**



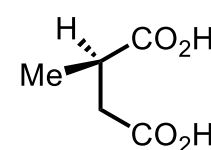
**(S)-malique**



**(S)-mandélique**



**(R,R)-tartrique**



**(R)-hydroxybutyrique**

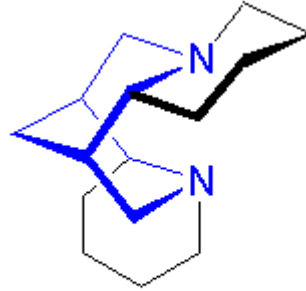
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

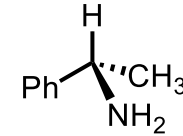
### 1.4.1. En se servant du pool chiral

#### Alcaloïdes – amines :

strychnine, quinine  
brucine, cinchonine...

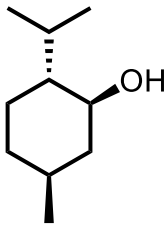


(-)-Sparteine

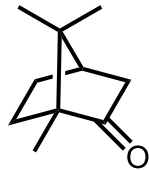


(S)- $\alpha$ -méthylbenzylamine

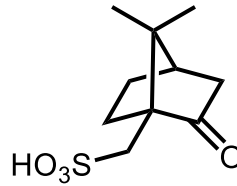
#### Terpènes :



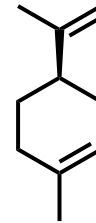
(-)-menthol



camphre



acide 10-camphosulfonique

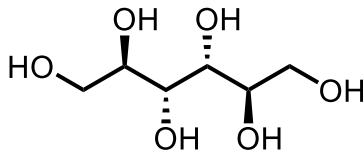


limonène

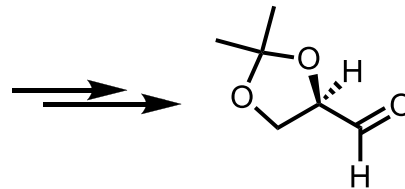


$\alpha$ -pinène

#### Carbohydrates (hydrates de carbone, sucres) :



(+)-mannitol



acétonide du glycéraldéhyde

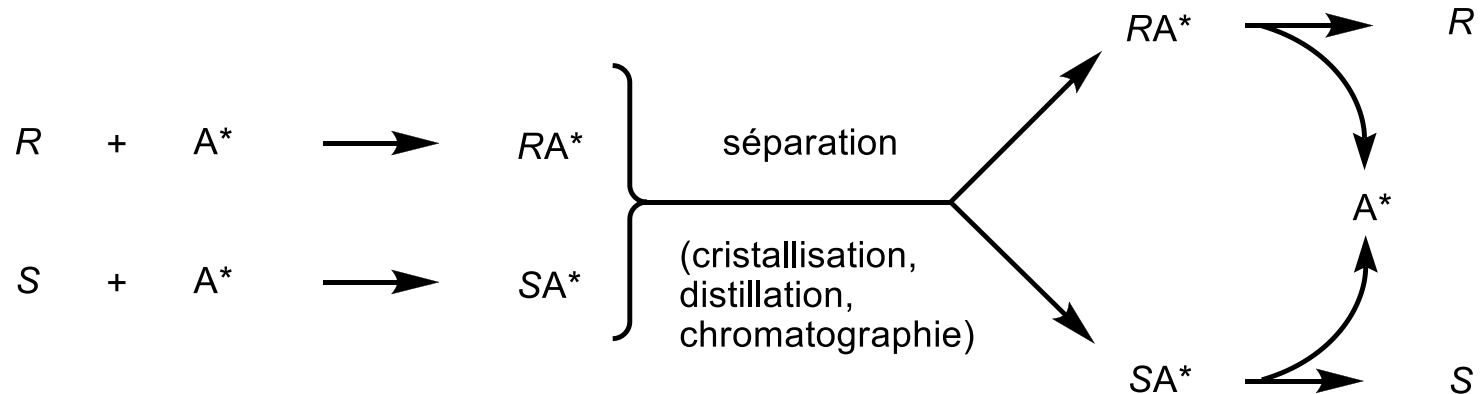
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.1 Par formation puis séparation de diastéréoisomères

#### Sels diastéréomères (à liaison ionique)



#### Ex :

amines + acides énantiopurs (camphosulfonique...)

acides + amines énantiopures

alcools + des amines énantiopures sur les esters phtaliques

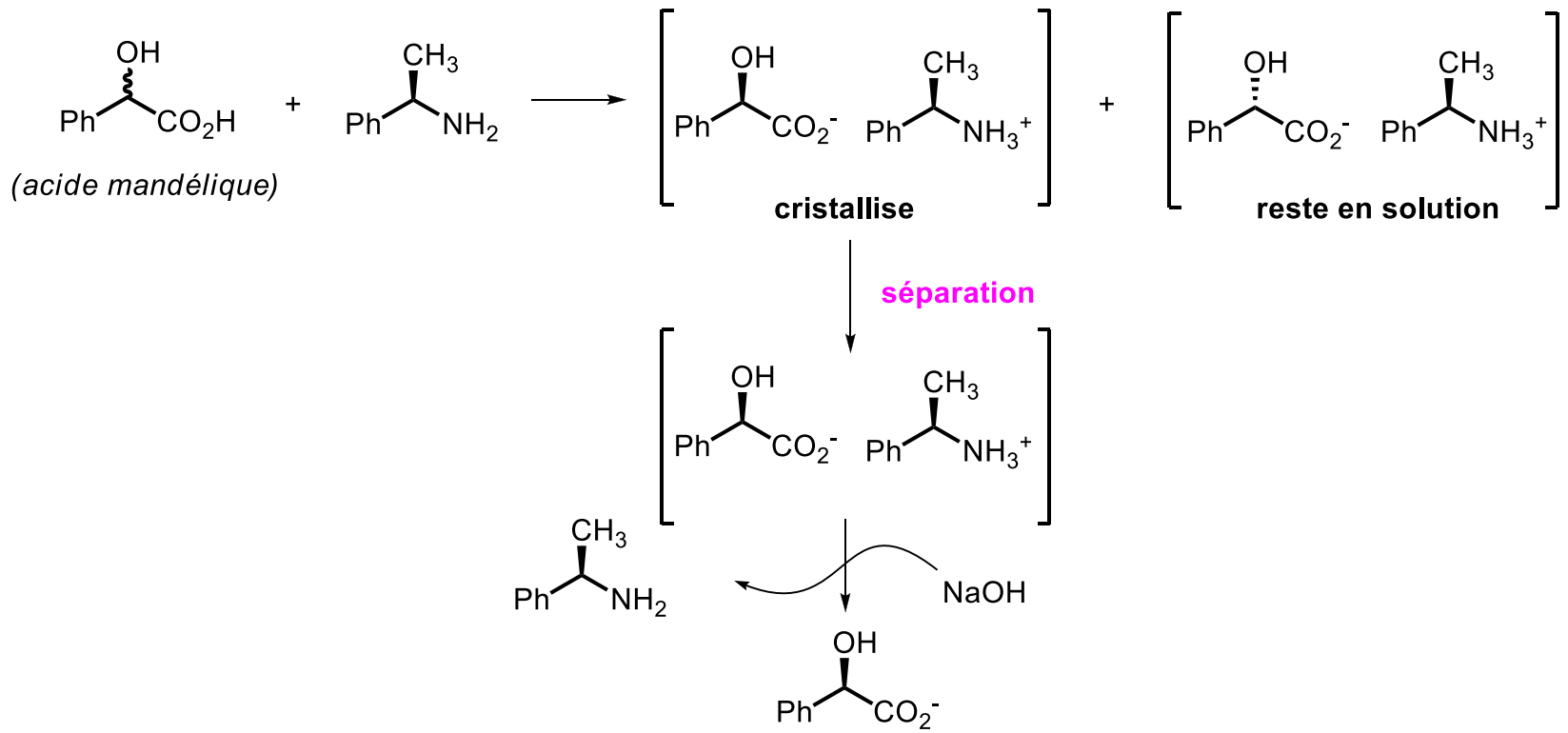
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.1 Par formation puis séparation de diastéréoisomères

#### Sels diastéréomères (à liaison ionique)



# 1- Introduction

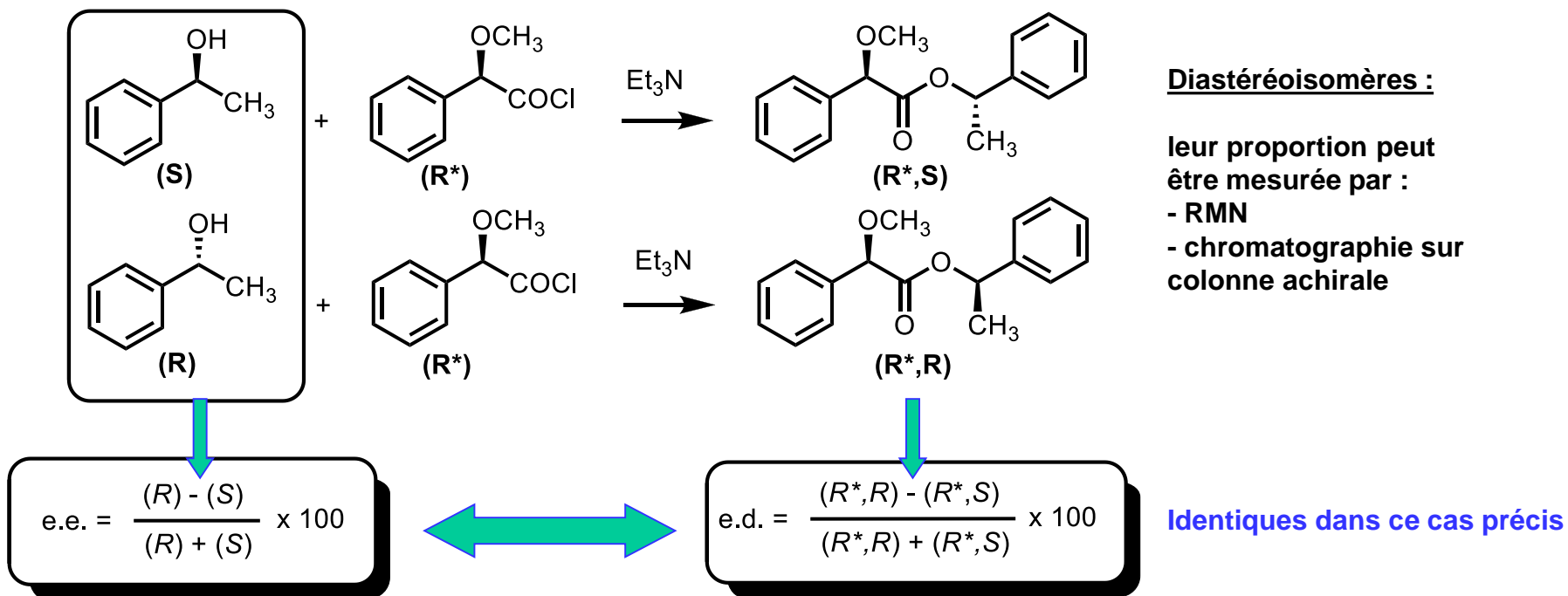
## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.1 Par formation puis séparation de diastéréoisomères

#### Diastéréomères à liaisons covalentes

➤ Application à la détermination de pureté énantiomérique (excès énantiomérique)



Si dans un échantillon : 90 % R et 10 % S :  $e.e. = (90-10)/(90+10) \times 100 = 80 \%$

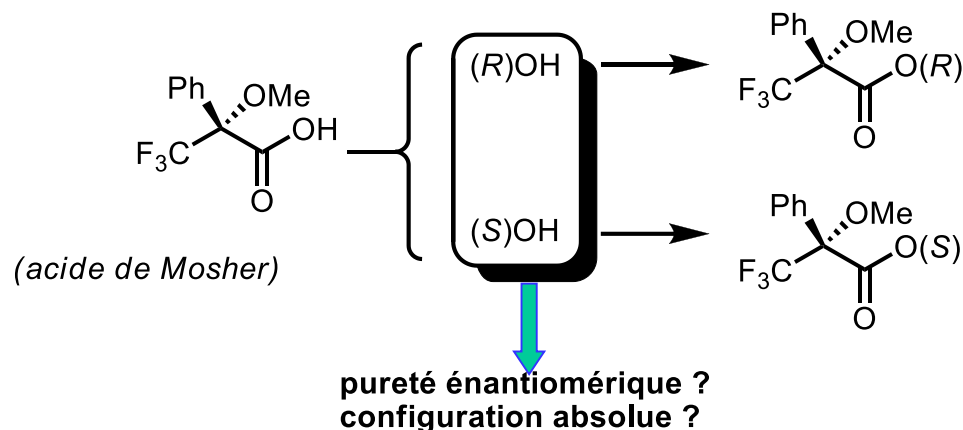
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

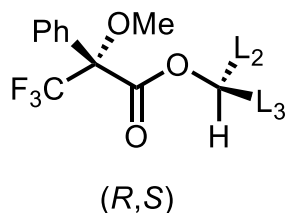
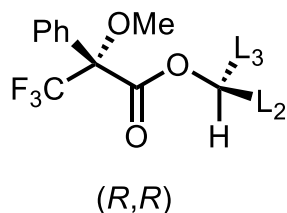
### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.1 Par formation puis séparation de diastéréoisomères

##### Diastéréomères à liaisons covalentes



➤ Application à la détermination de la configuration absolue d'alcools secondaires :



Quand on utilise l'acide de Mosher de configuration *R*, si la configuration au second centre stéréogène est *R*, alors L<sub>2</sub> donnera des signaux à plus haut champ que pour le dia dont la configuration du second centre stéréogène est *S*; L<sub>3</sub> et CF<sub>3</sub> donneront des signaux à champ plus bas.

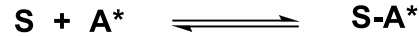
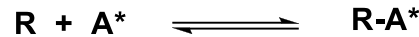


# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

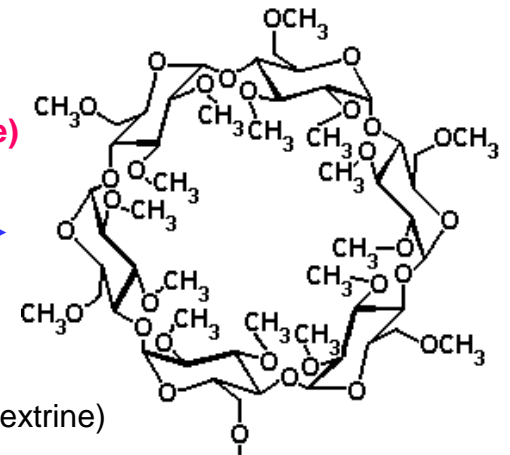
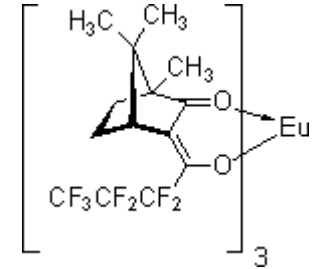
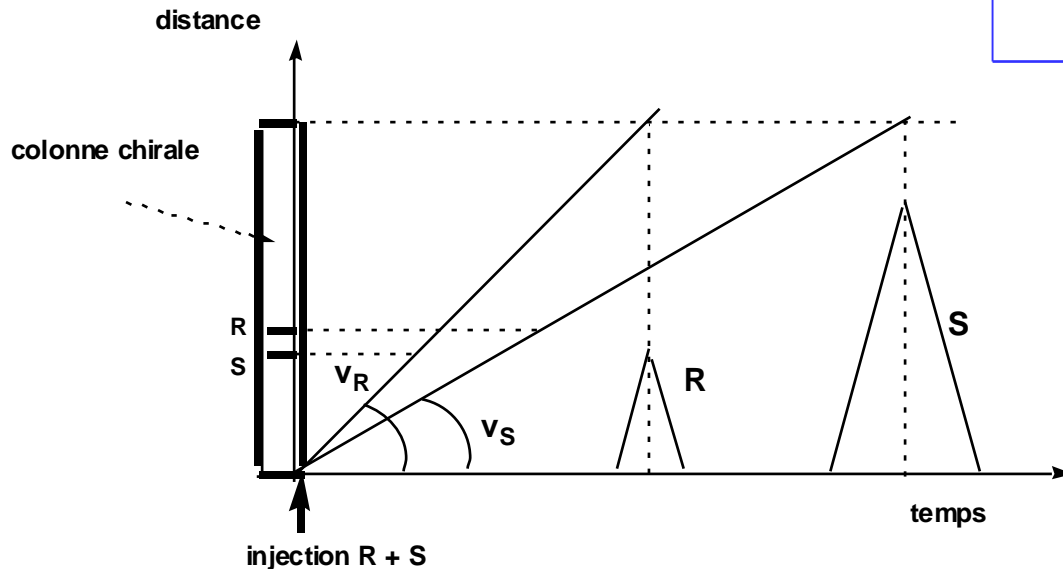
### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.1 Par formation puis séparation de diastéréoisomères Diastéréomères à interactions labiles



**A\*** est un agent de solvation chiral, un complexe d'euprium chiral (RMN)

**A\*** est un composé chiral greffé sur une colonne de chromatographie (gaz, liquide)



les interactions de S avec le composé chiral A\* greffé sur la colonne sont plus fortes que celles de R ; le temps de rétention de S sera plus important que le temps de rétention de R.

$v_R$  et  $v_S$  : vitesses d'éluion de R et S

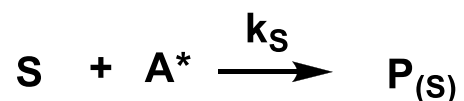
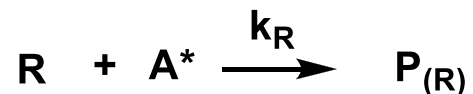
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.2 Par dédoublement cinétique

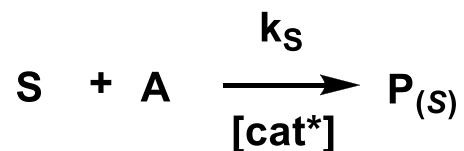
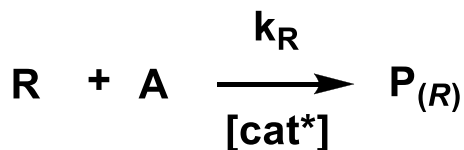
*Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif chiral énantio pur :*



$$k_R / k_S = s \text{ (ou } E)$$

**Facteur d'énantiosélectivité  
(enantioselectivity factor)**

*Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif achiral en présence d'un catalyseur chiral :*



➤ Les produits P peuvent être différents isomères (régio-, stéréoisomères)

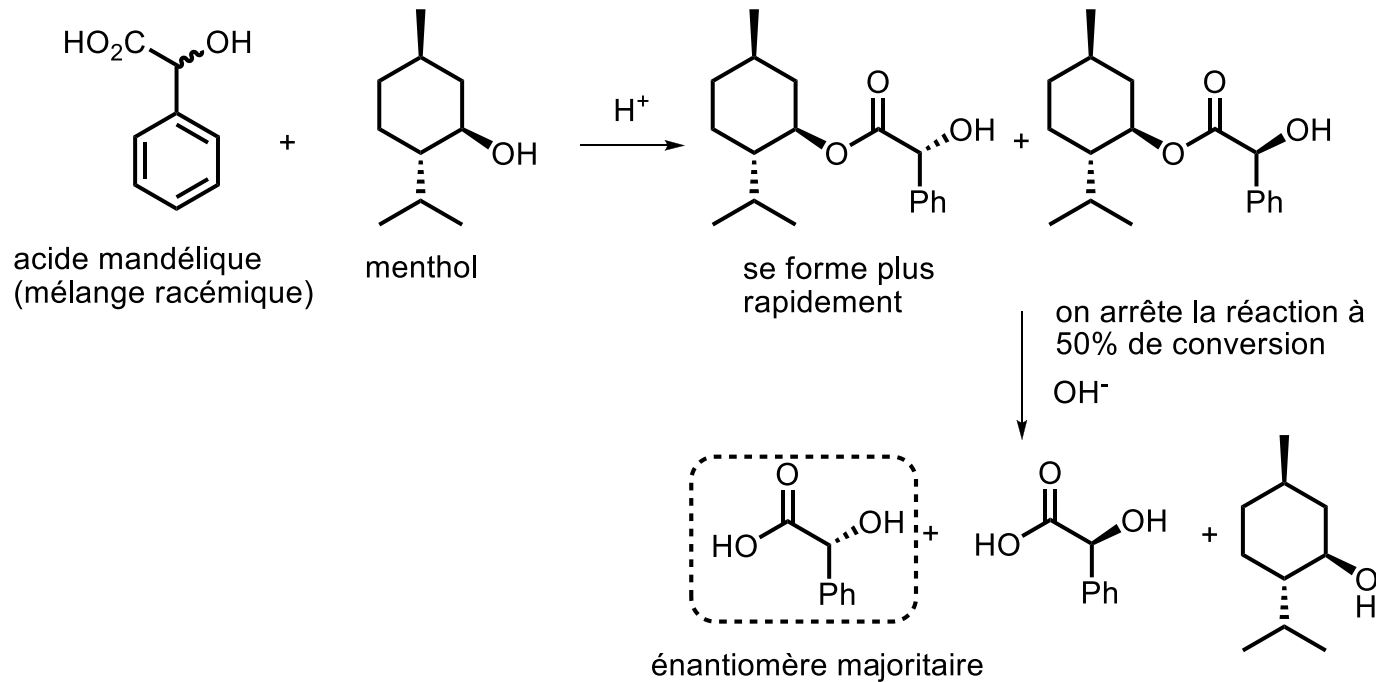
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.2 Par dédoublement cinétique

Les énantiomères d'un composé ne réagissent pas à la même vitesse avec un réactif chiral énantio-pur :



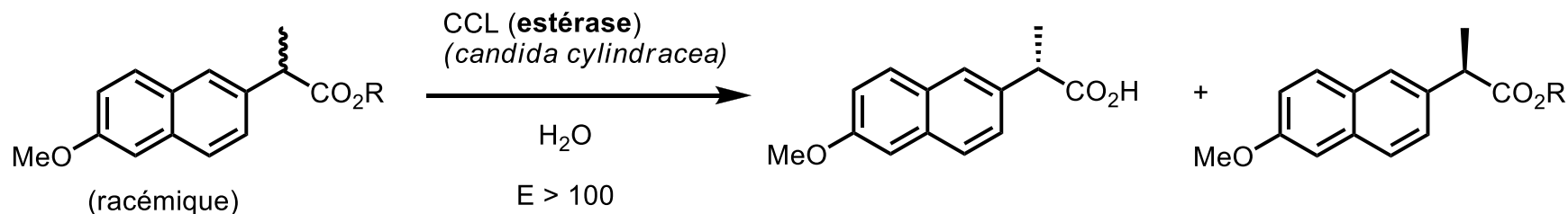
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

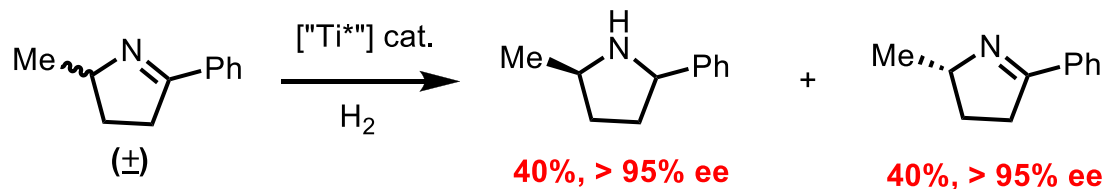
### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.2 Par dédoublement cinétique

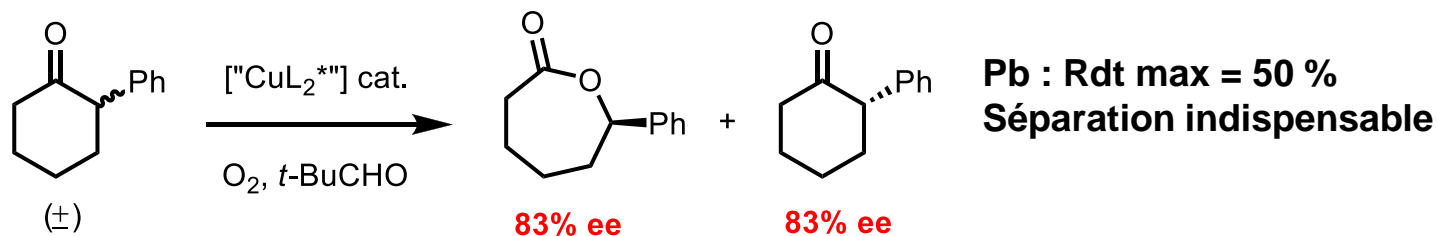
##### Catalyse par les enzymes :



##### Hydrogénation d'imines :



##### Réaction de Baeyer-Villiger :



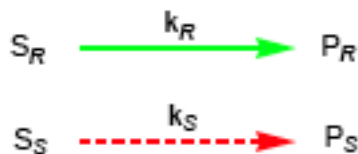
# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

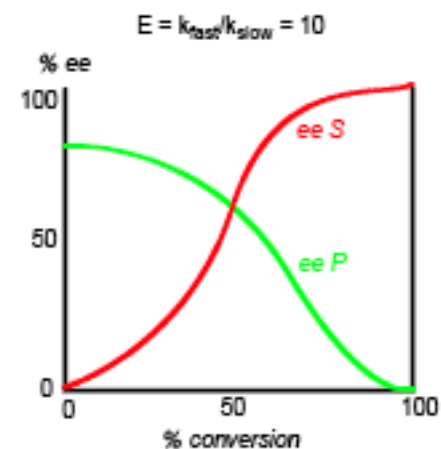
### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.2 Par dédoublement cinétique

- Synthesis utilizing existing stereogenic centers (chiral substrates or auxiliaries)
- Catalytic enantioselective organic reactions
  - Chemocatalysis - metal-mediated, Lewis acid-mediated, organocatalysis
  - Biocatalysis - enzymes (hydrolases)
- Resolution
  - Conventional separation procedures
  - Kinetic resolution



- Problems associated with standard kinetic resolutions:
  - Theoretical yield = 50%
  - Separation of product from remaining substrate required
  - In the majority of processes, only one stereoisomer is desired
  - Drop in enantiomeric purity as process nears 50% conversion

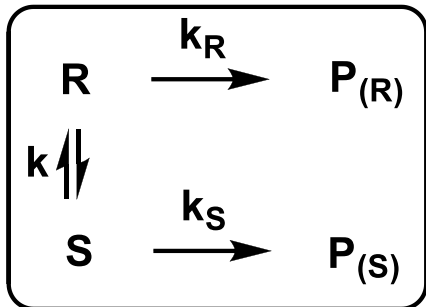


# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

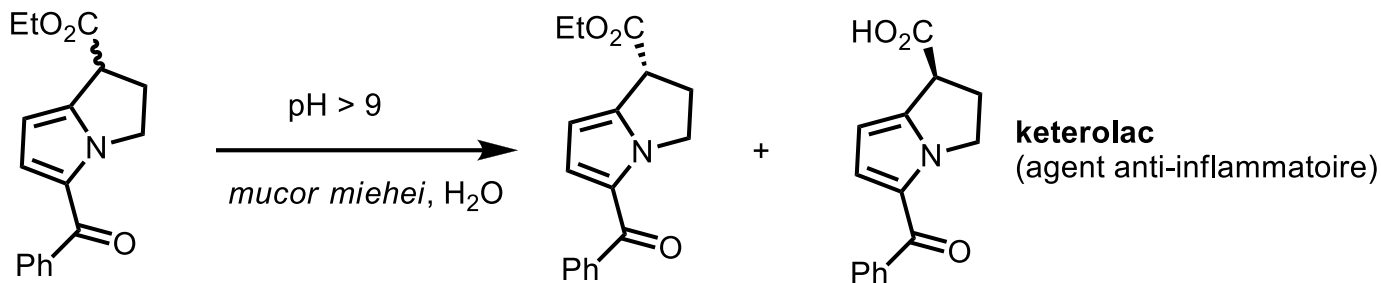
### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.3 Par dédoublement cinétique dynamique



La vitesse d'interconversion de  $R$  et  $S$  est plus grande que la plus élevée de leur vitesse de réaction si  $k_R > k_S$ ,  $k \gg k_R$ .

#### Catalysé par des enzymes :



*mucor miehei* : l'ester (S) est hydrolysé (90% rendement)

*Streptomyces griseus* protease : l'ester (R) est hydrolysé

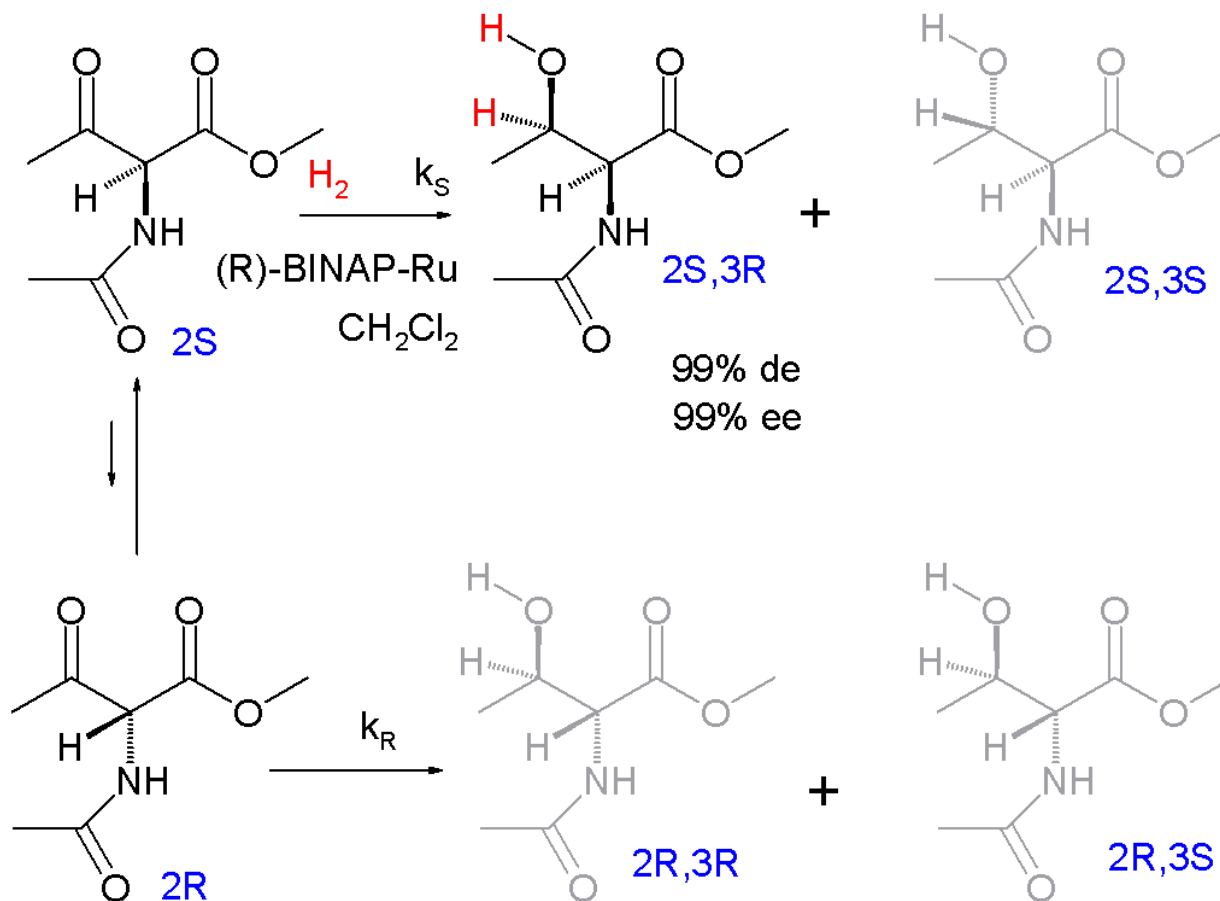
**Rq : on s'intéresse non plus au substrat, mais au produit de la réaction**

# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.3 Par dédoublement cinétique dynamique

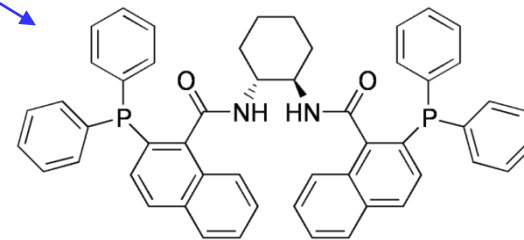
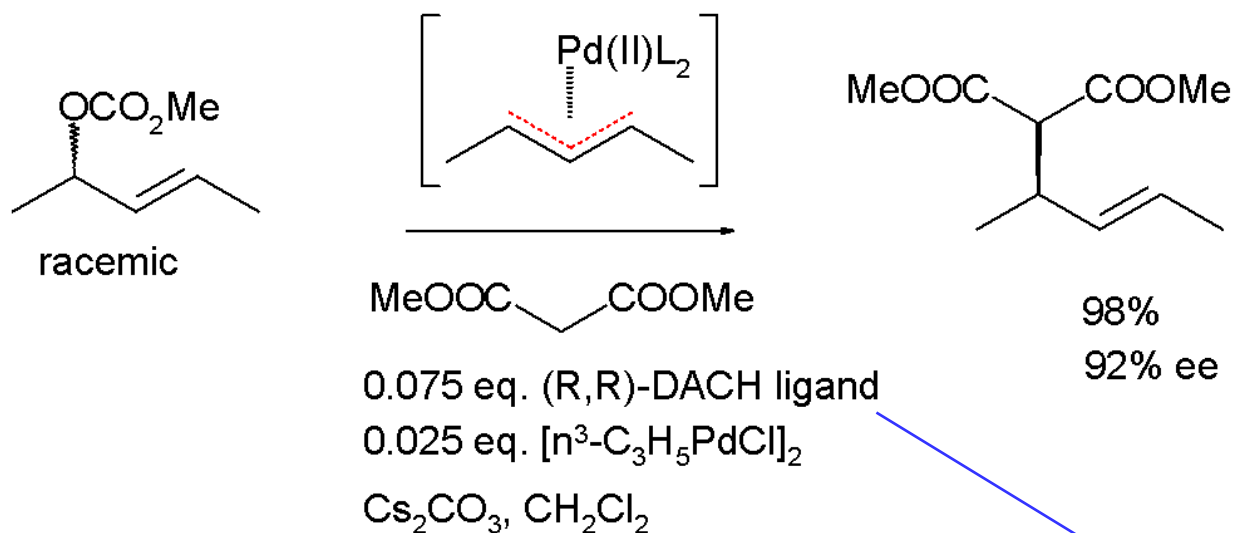


# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.3 Par dédoublement cinétique dynamique



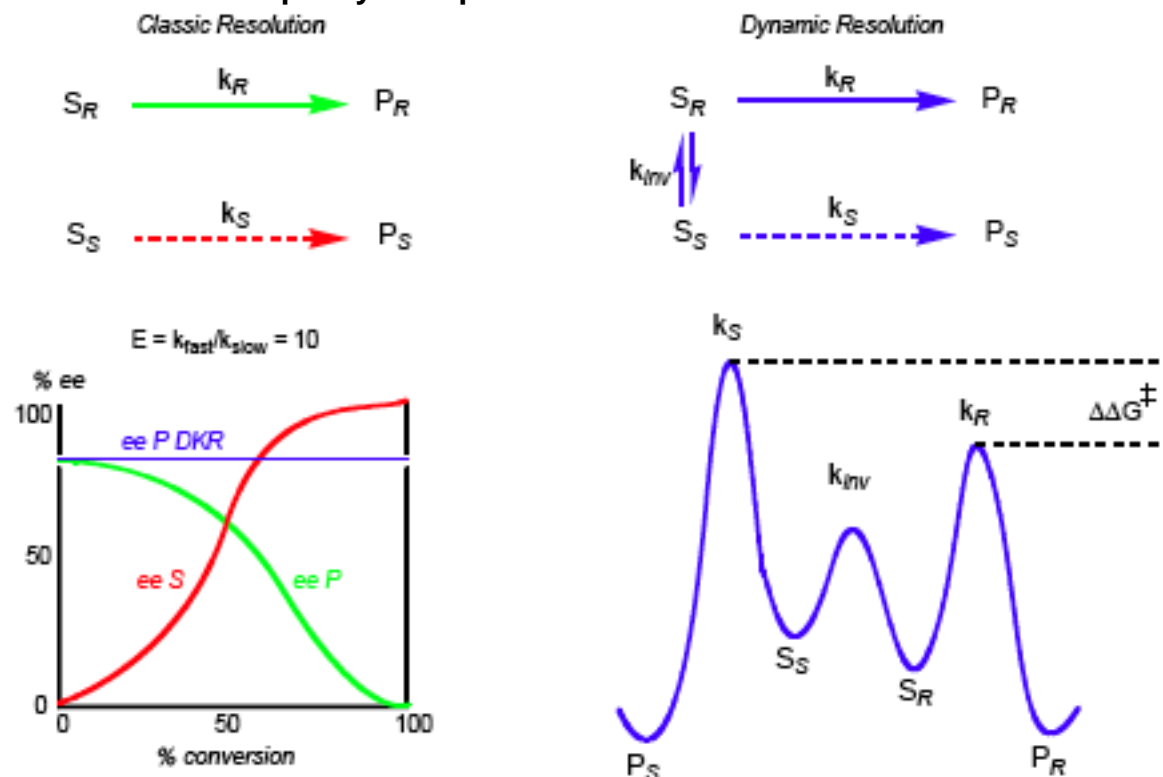


# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.2. Par dédoublement de racémique

#### 1.4.2.3 Par dédoublement cinétique dynamique



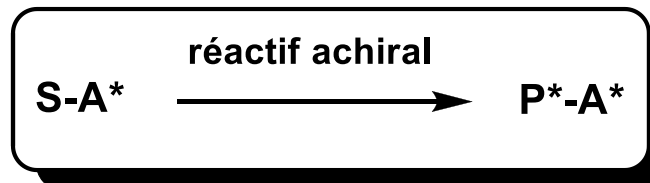
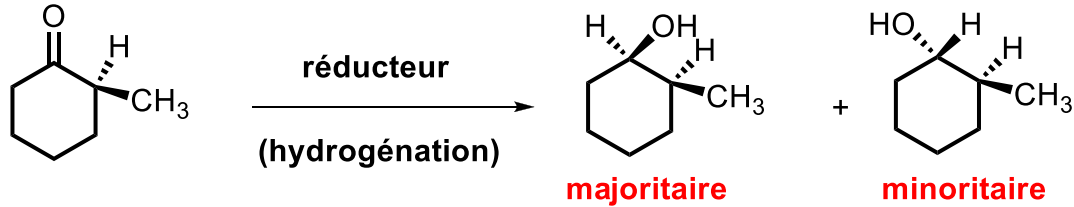
- If racemization can occur concurrently with kinetic resolution, then theoretically 100% of the racemic mixture can be converted to one enantiomer. This process is known as dynamic kinetic resolution (DKR).
- DKR is an example of a Curtin-Hammett system in which the composition of products is controlled by the free energies of the transition states and not the composition of the starting materials.

# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.3. Par synthèse asymétrique

L'auxiliaire chiral est déjà présent dans le substrat :

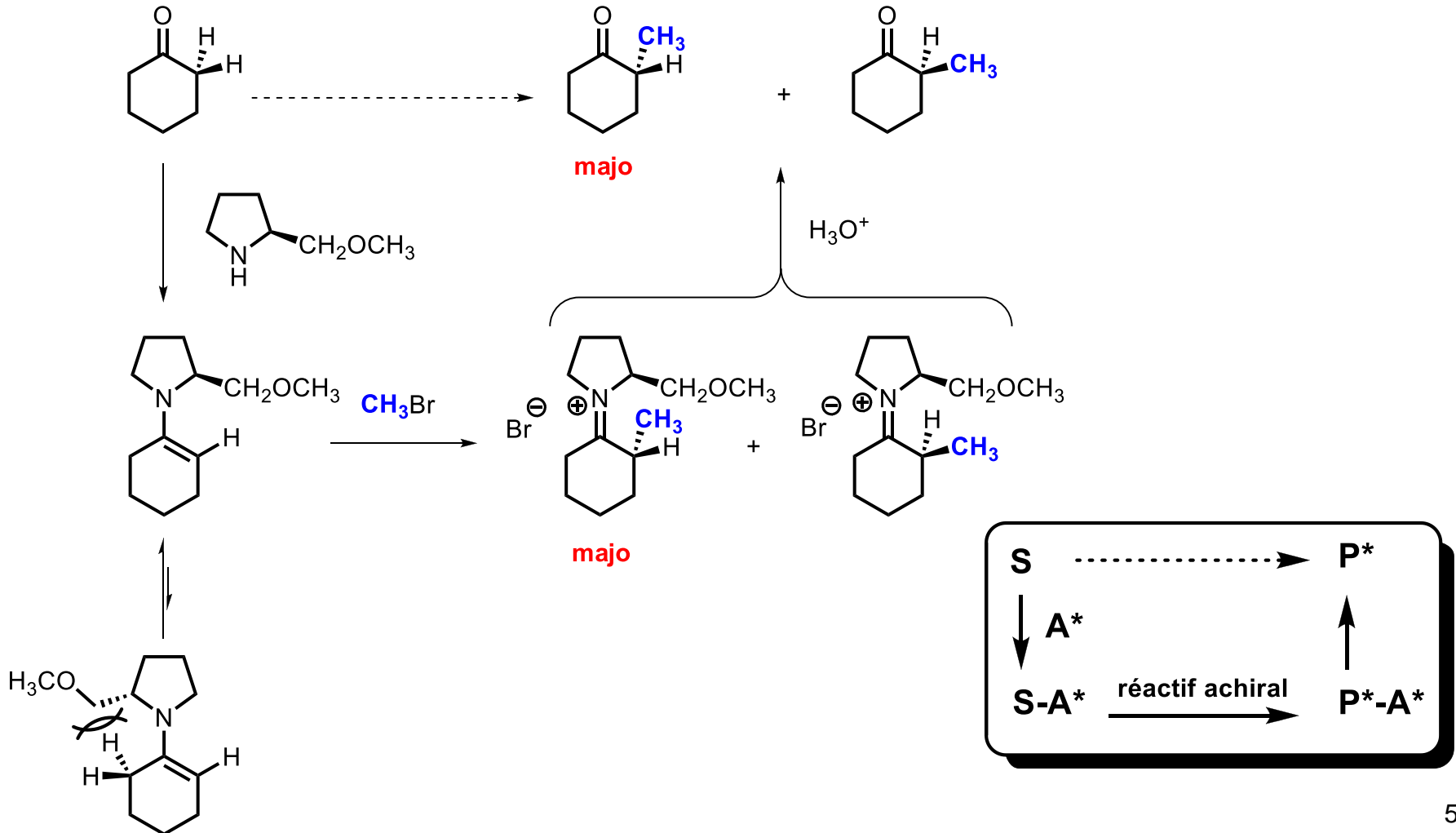


# 1- Introduction

## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.3. Par synthèse asymétrique

L'auxiliaire chiral est volontairement introduit dans le substrat :

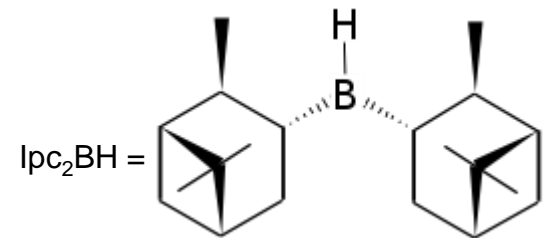
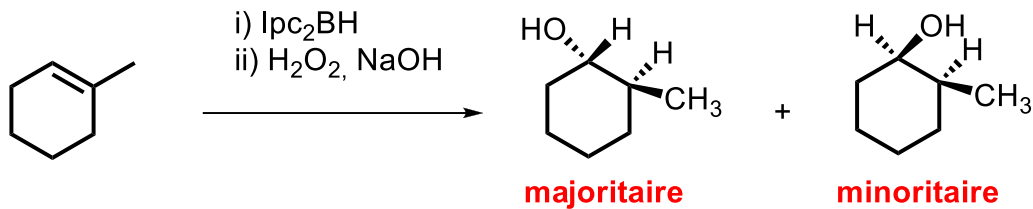


# 1- Introduction

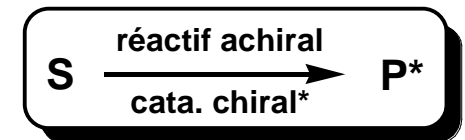
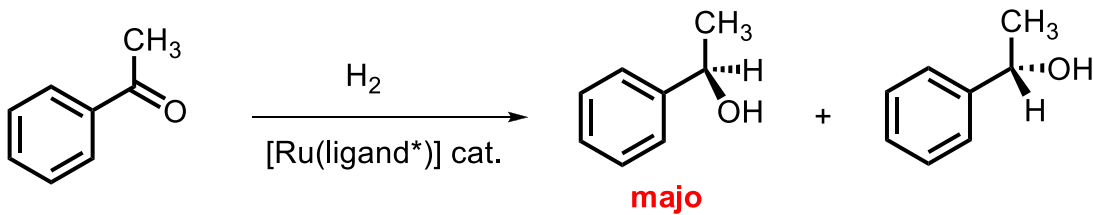
## 1.4. Modes de production des molécules organiques optiquement actives

### 1.4.3. Par synthèse asymétrique

L'auxiliaire chiral est dans le réactif :



L'auxiliaire chiral est dans le catalyseur :

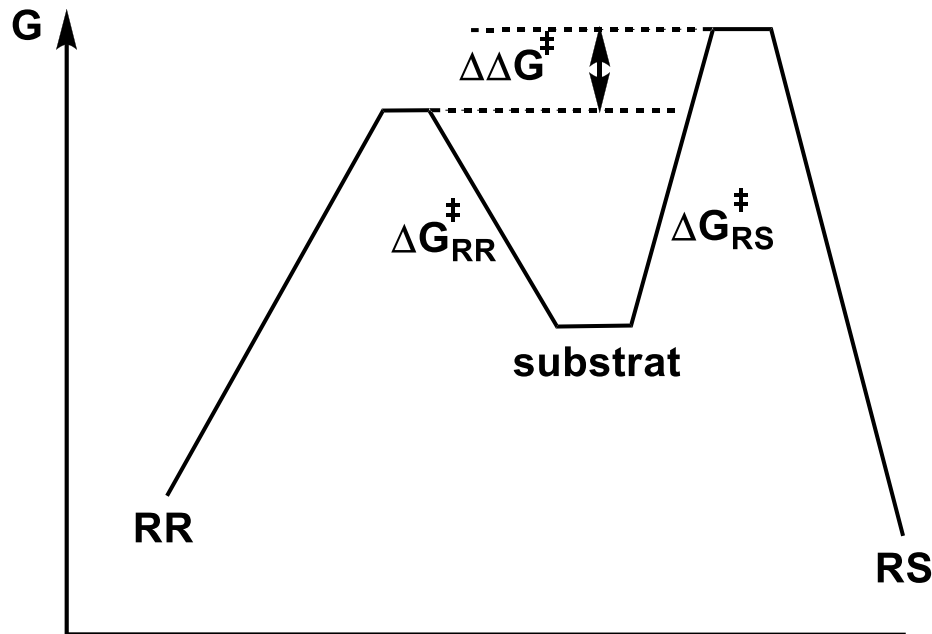
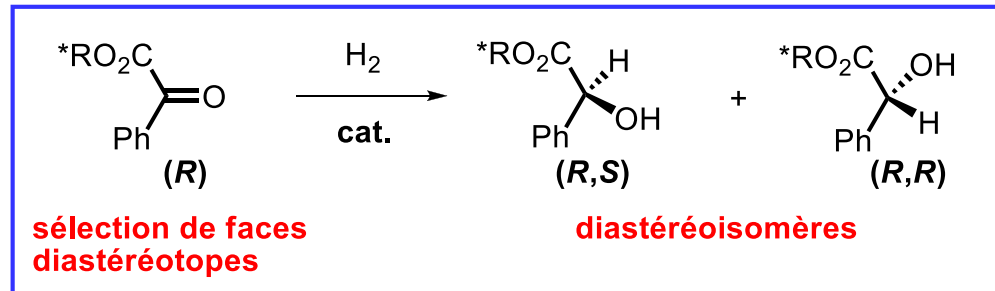


# 1- Introduction

## 1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation

### 1.5.1. Contrôle cinétique et thermodynamique

Contrôle cinétique :



$$\frac{RR}{RS} = e^{- (\Delta G_{RS}^\ddagger - \Delta G_{RR}^\ddagger) / RT}$$

$$\frac{RR}{RS} = e^{- [\Delta(\Delta G^\ddagger)] / RT}$$

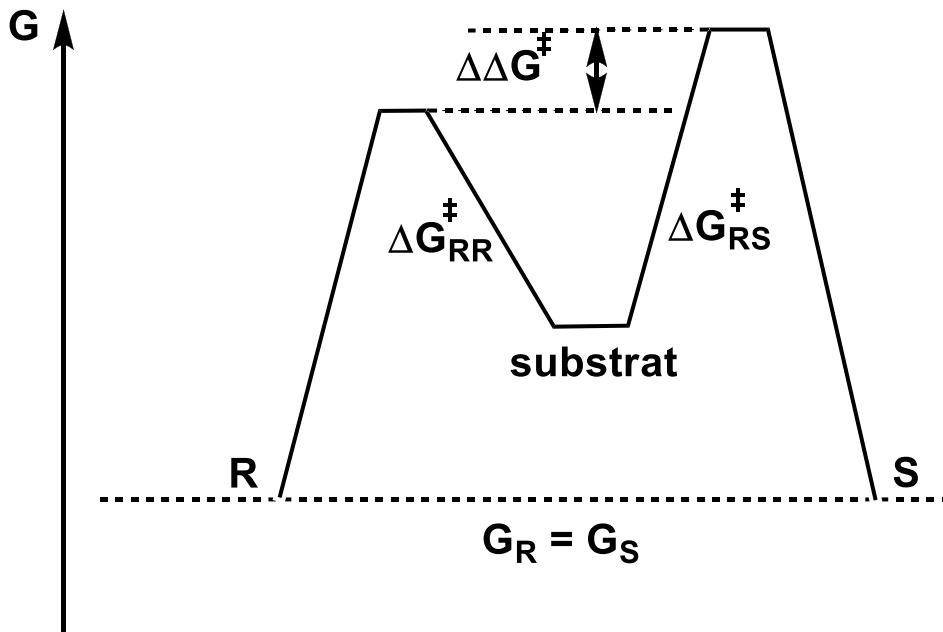
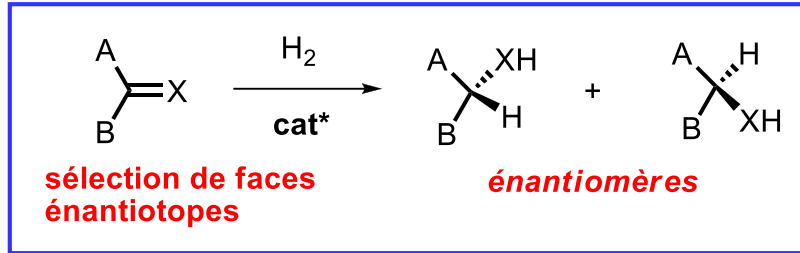
*Contrôler l'approche du réactif*

# 1- Introduction

## 1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation

### 1.5.1. Contrôle cinétique et thermodynamique

Contrôle cinétique :



$$\frac{R}{S} = e^{-(\Delta G_S^\ddagger - \Delta G_R^\ddagger) / RT}$$

$$\frac{R}{S} = e^{-[\Delta(\Delta G^\ddagger)] / RT}$$

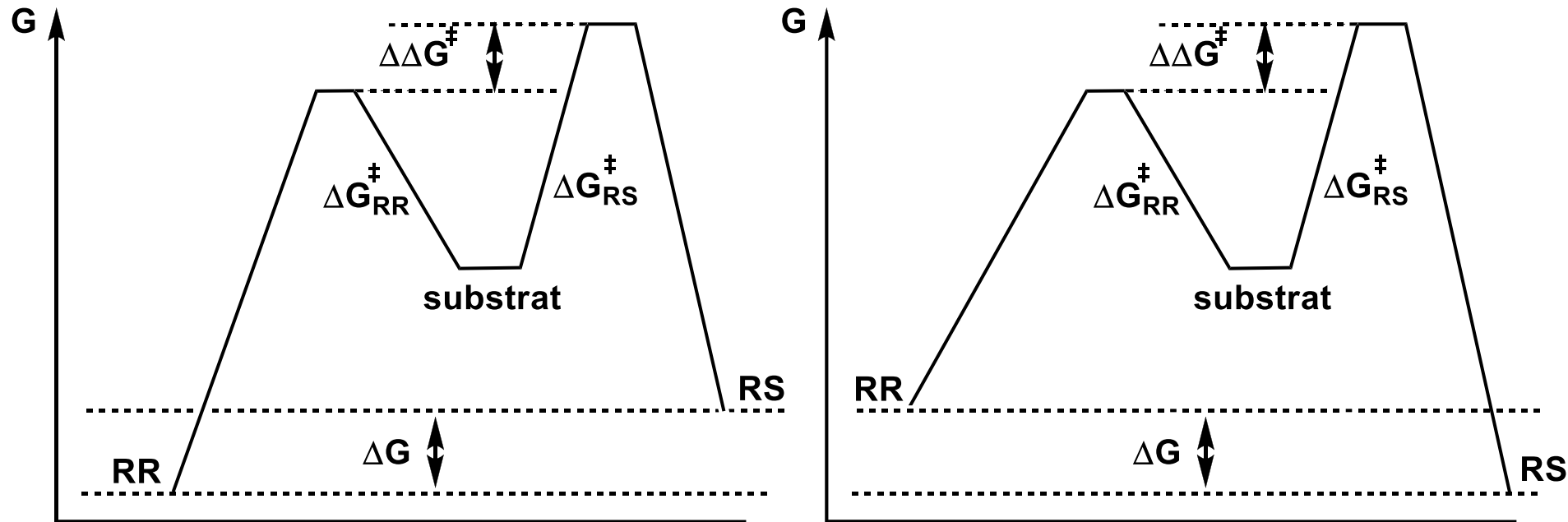
*Contrôler l'approche du réactif*

# 1- Introduction

## 1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation

### 1.5.1. Contrôle cinétique et thermodynamique

#### Contrôle thermodynamique :



Le "produit cinétique" est aussi le "produit thermodynamique"

$$[RR] > [RS]$$

$$\frac{RR}{SS} = e^{-(G_{RR} - G_{RS}) / RT} = e^{-\Delta G / RT}$$

Le "produit cinétique" n'est pas le "produit thermodynamique"

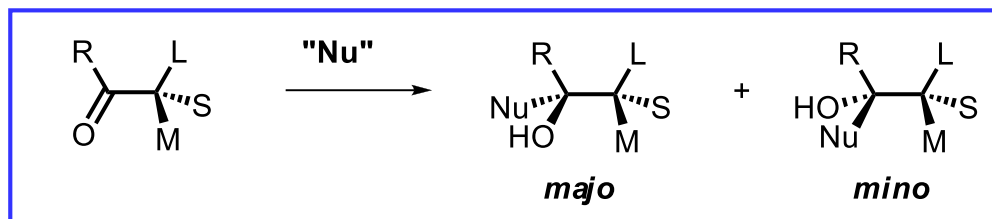
$$[RR] < [RS]$$

# 1- Introduction

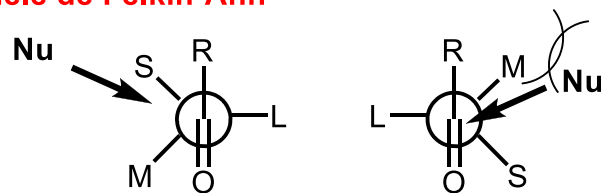
## 1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation

### 1.5.2. Règles de Cram

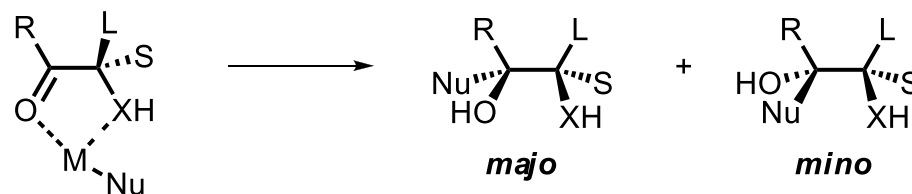
C'est un modèle permettant de prédire le stéréoisomère majoritaire résultant de l'addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone qui possède un centre stéréogène adjacent (1952).



#### modèle de Felkin-Ahn



#### modèle cyclique (Cram-chélate)

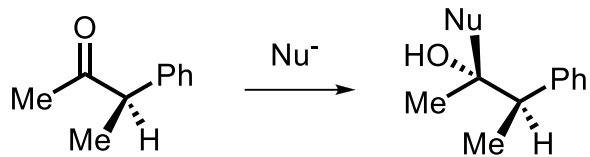




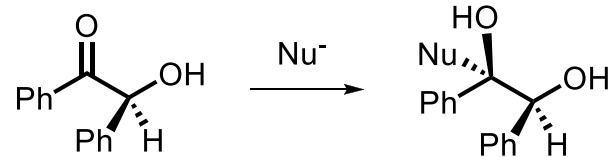
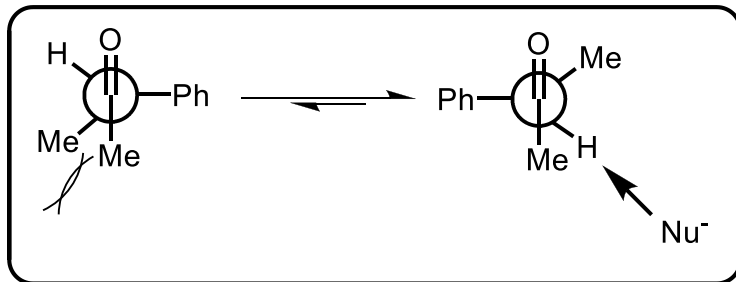
# 1- Introduction

## 1.5. L'induction asymétrique, méthodes d'évaluation

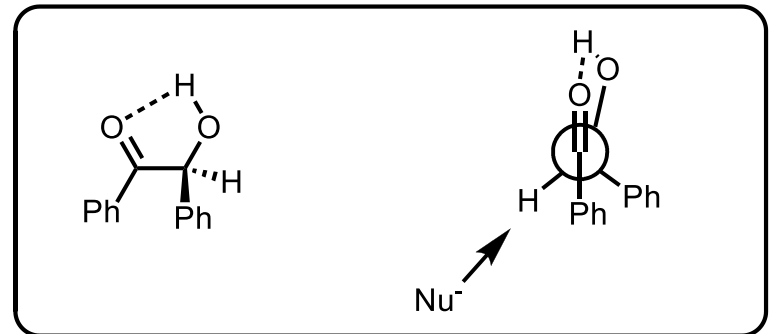
### 1.5.2. Règles de Cram



majoritaire car :



majoritaire car :



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

---

*2.0. Concepts généraux*

*2.1. Hydrogénation*

*2.2. Alkylations*

*2.3. Aldolisations*

*2.4. Allylations*

*2.5. Additions conjuguées*

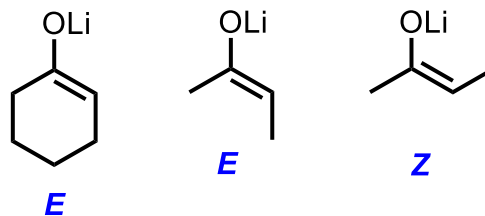
*2.6. Réactions de Diels-Alder*

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.0. Concepts généraux

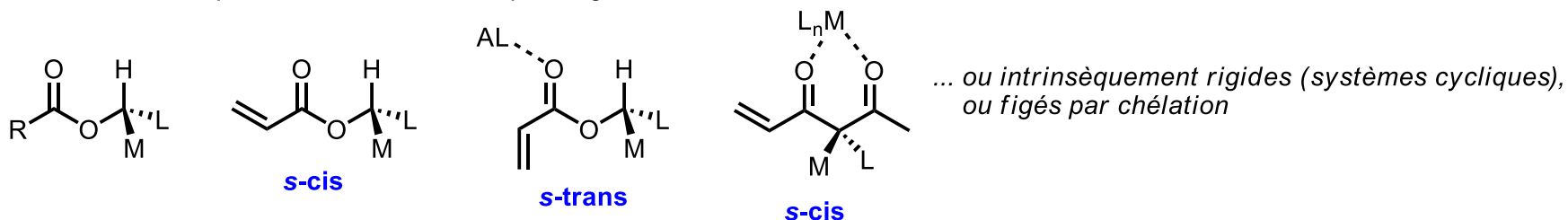
1. Si la réaction ne concerne pas une double liaison C=C, il faut la créer (*facile par énolisation*). Il est plus facile de travailler avec des faces qu'avec des sites. La création de la double liaison doit être contrôlée (contrôle de la configuration Z/E).

Ex: énolate cyclique nécessairement *E*; énolate d'amide *Z*, énolate d'ester *E*



2. Rigidifier au mieux le substrat (contrôle de la conformation)

*substrats et complexes à conformations privilégiées ...*

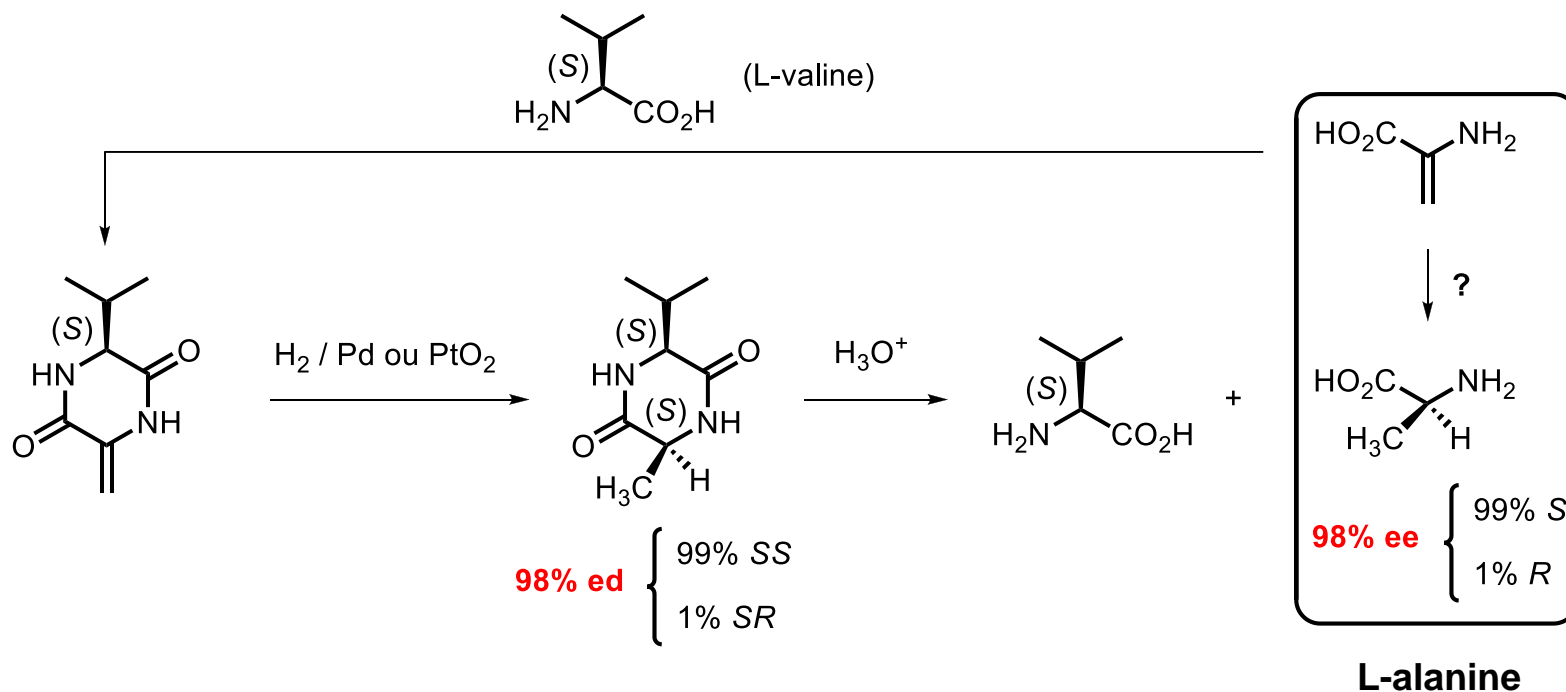
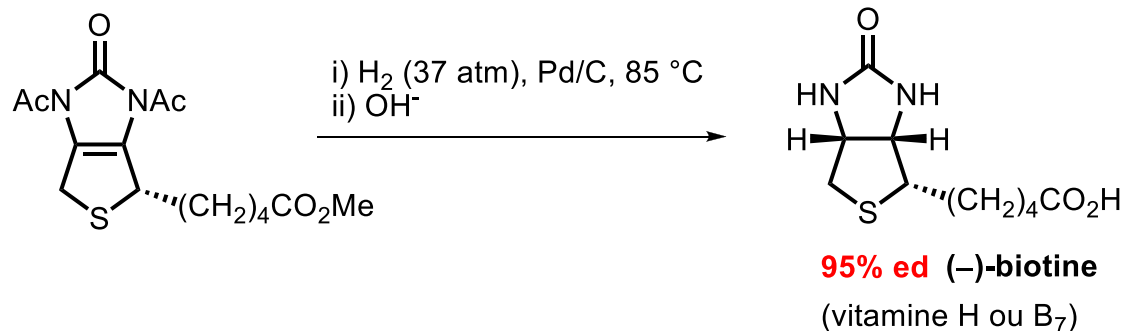


3. Contrôler l'approche du réactif

- Introduction d'une copule chirale pour bloquer une face (répulsion stérique ou électronique)
- Chélation (Meyers)
- Les deux à la fois (modèle de Zimmerman-Traxler)

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

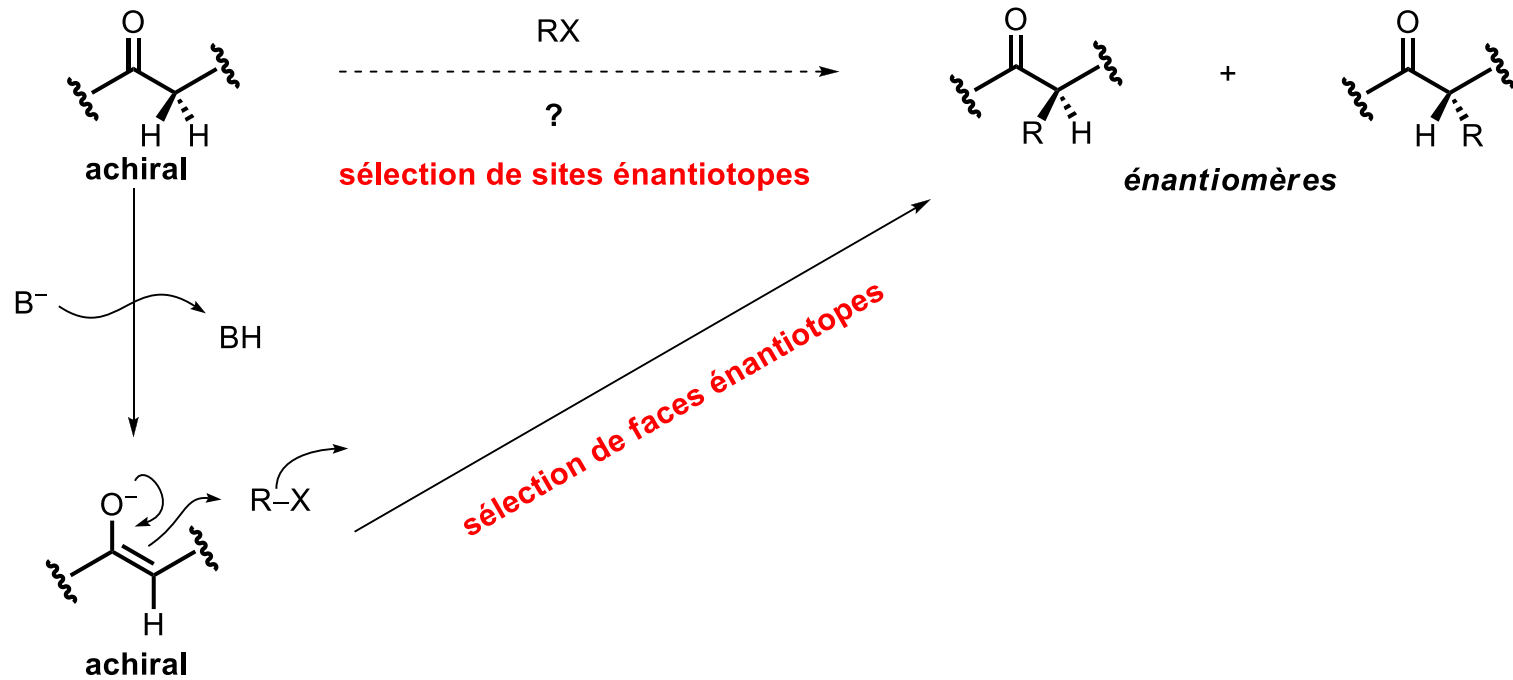
## 2.1. Hydrogénation



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

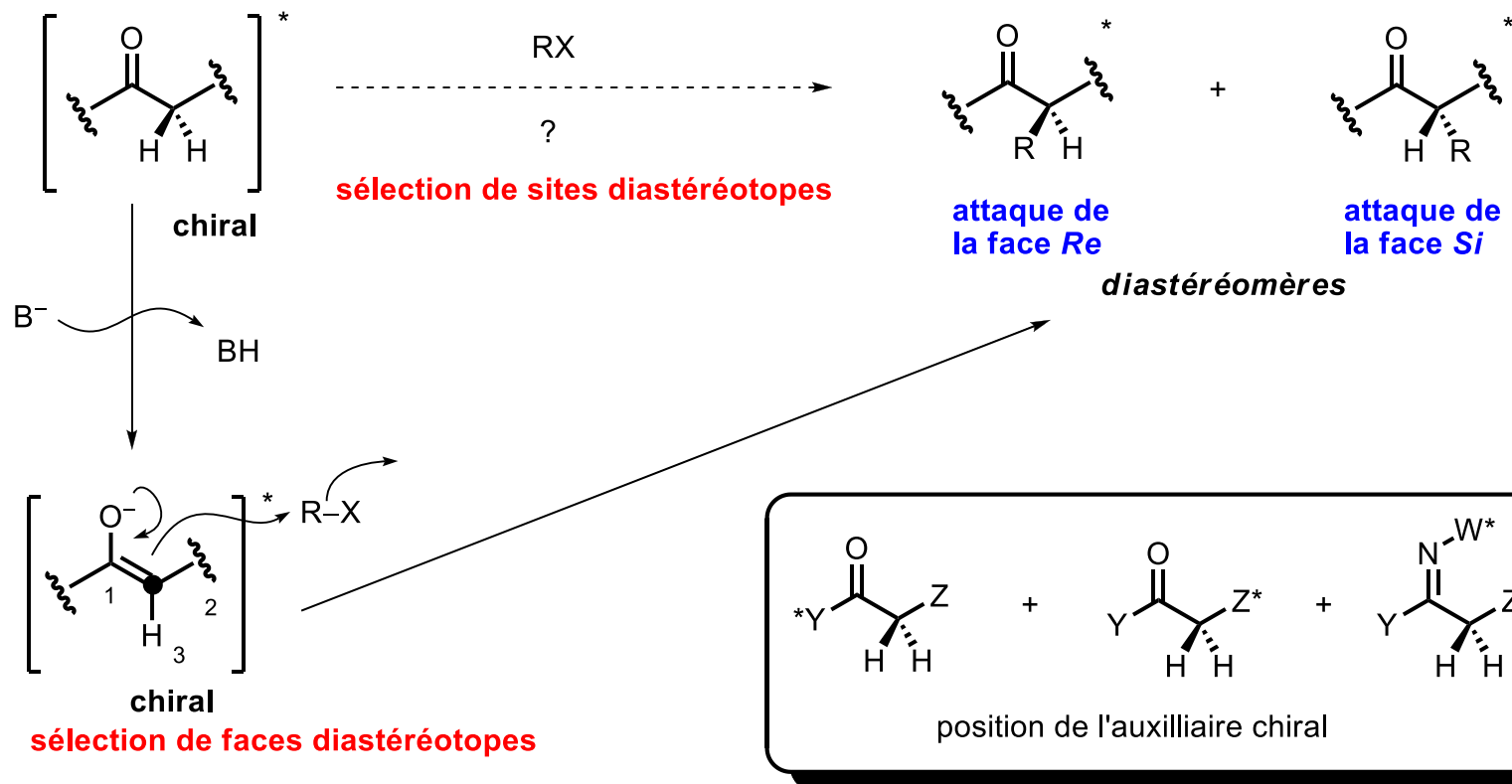
➤ Comment substituer sélectivement des protons énantiotopes ?



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

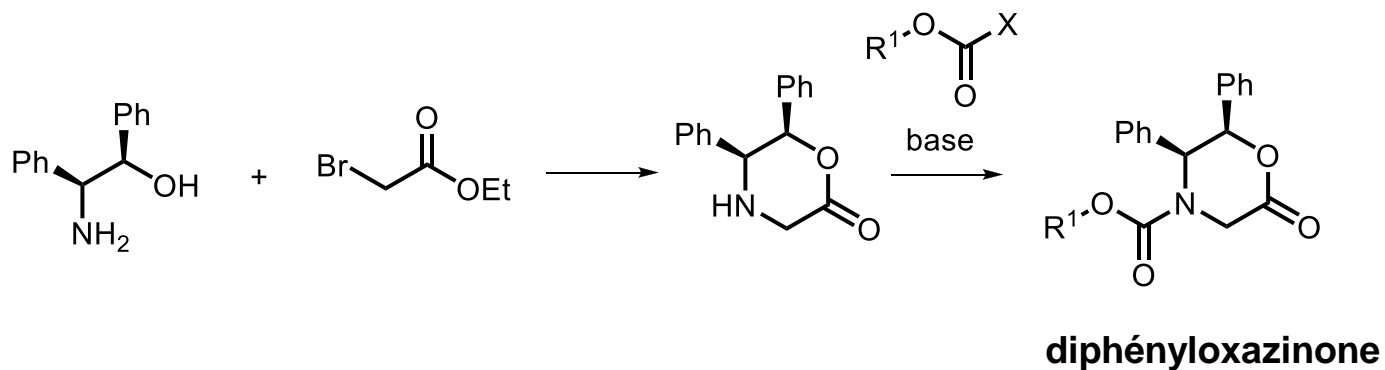
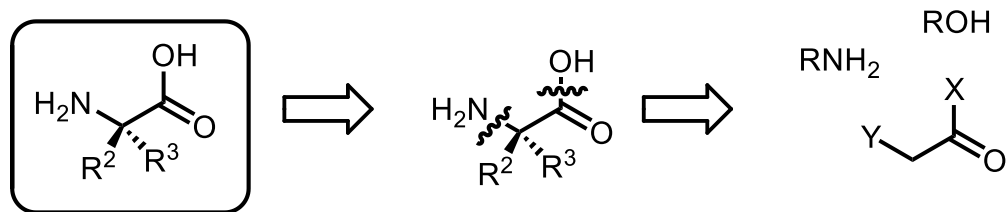
➤ Comment substituer sélectivement des protons énantiotopes ?



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

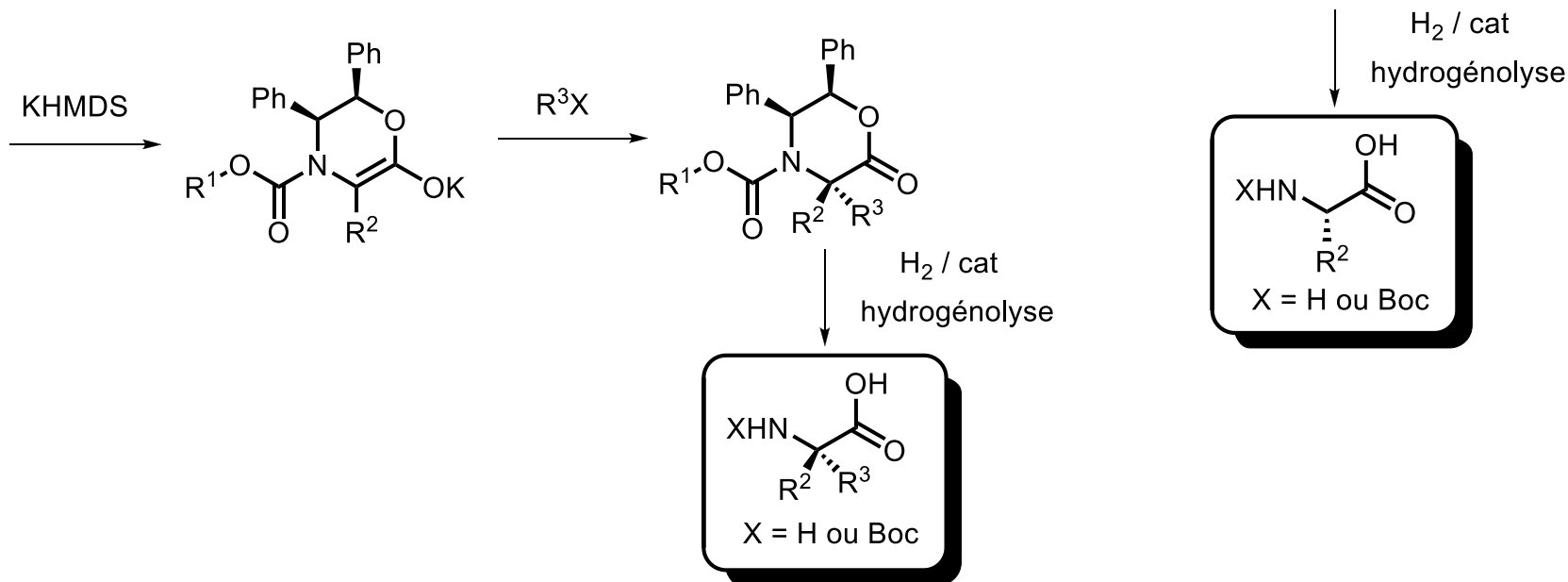
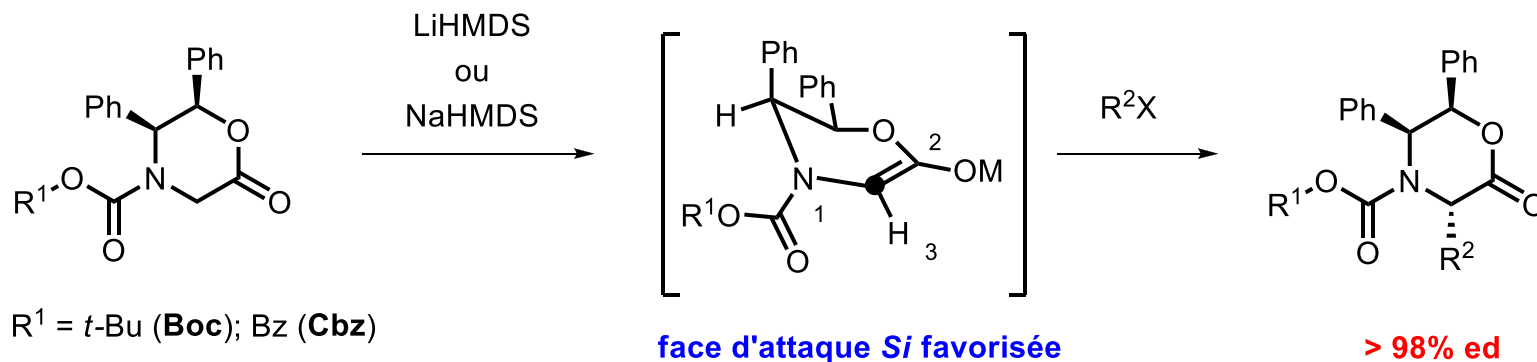
Méthode de Williams (oxazinones)



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

### Méthode de Williams (oxazinones)

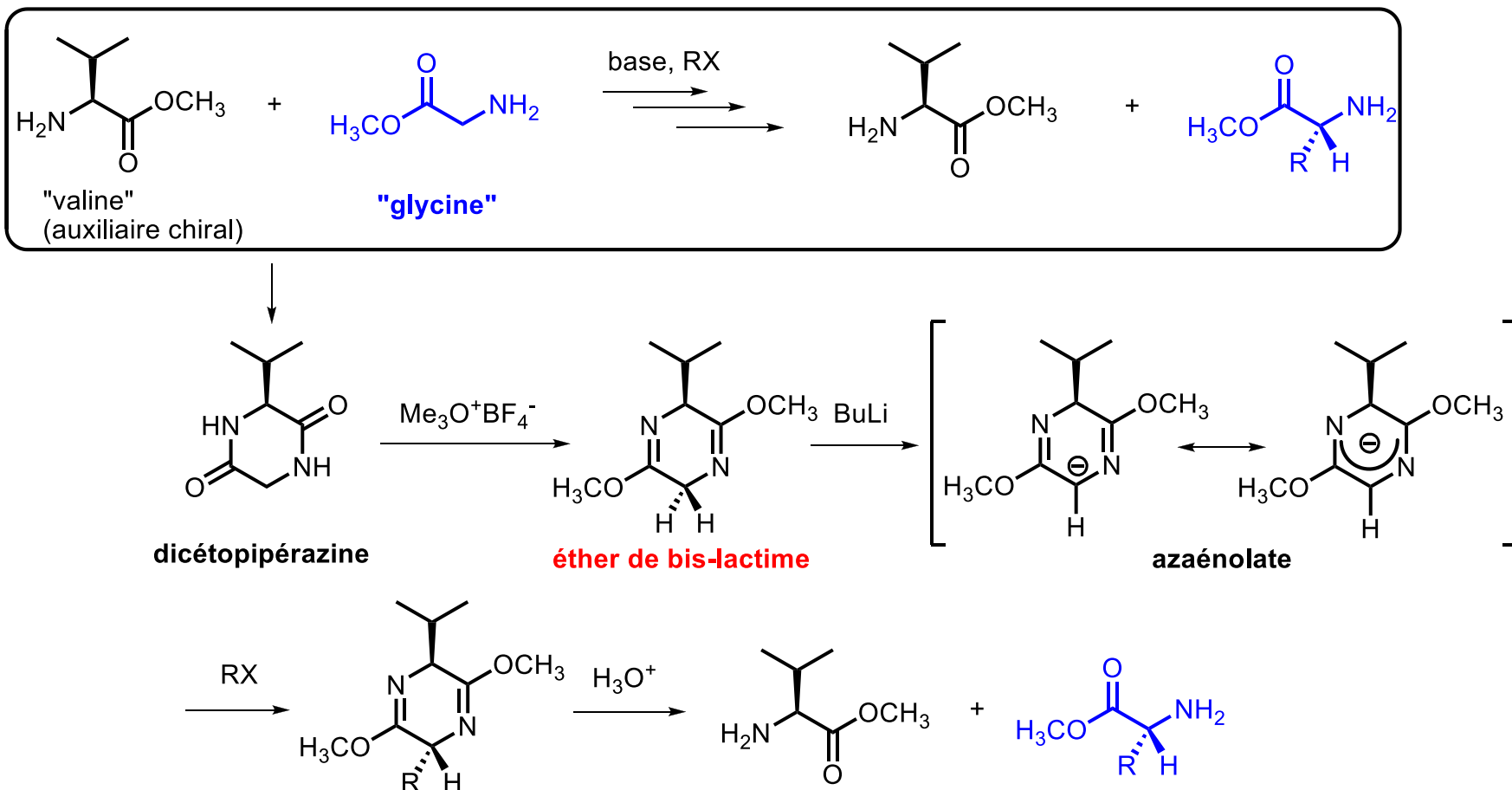




# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

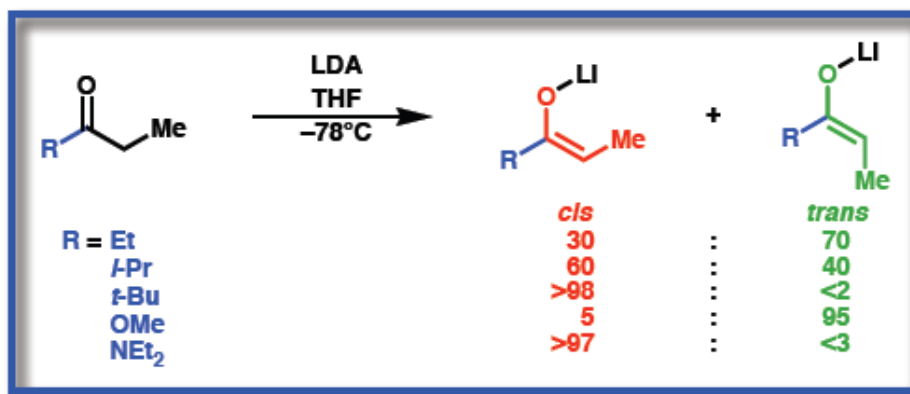
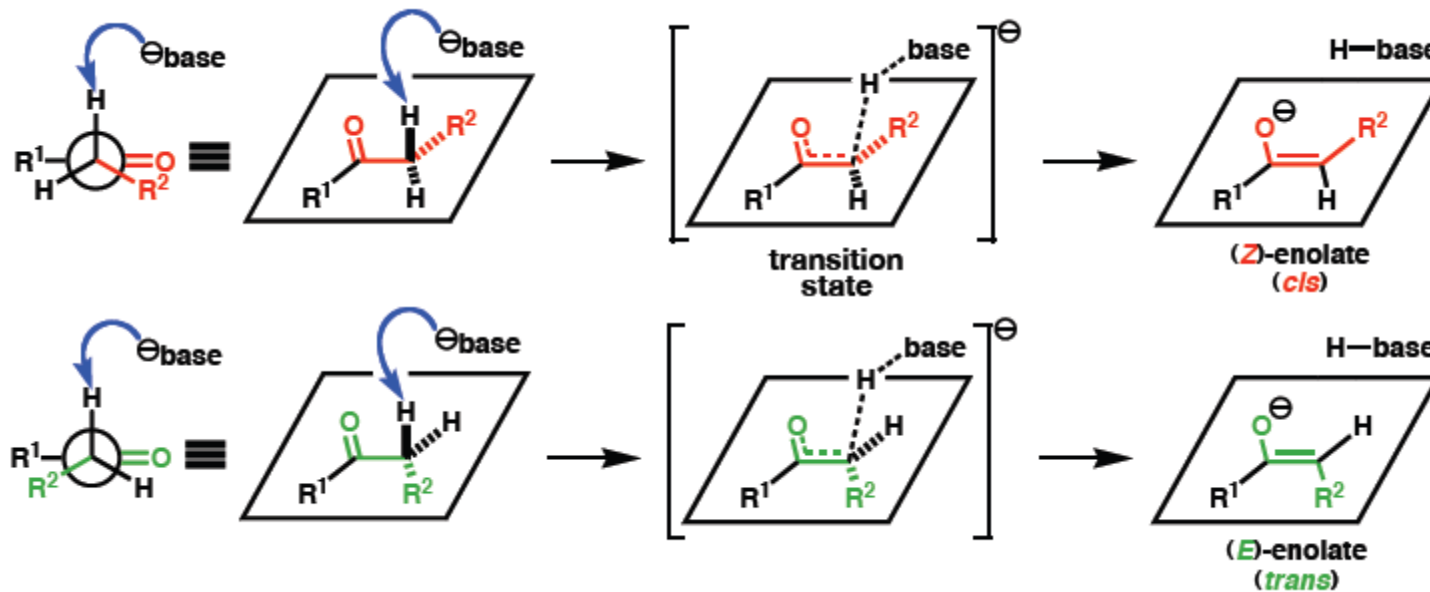
## 2.2. Alkylations

## Méthode de Schöllkopf (éther de bis-lactime)



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

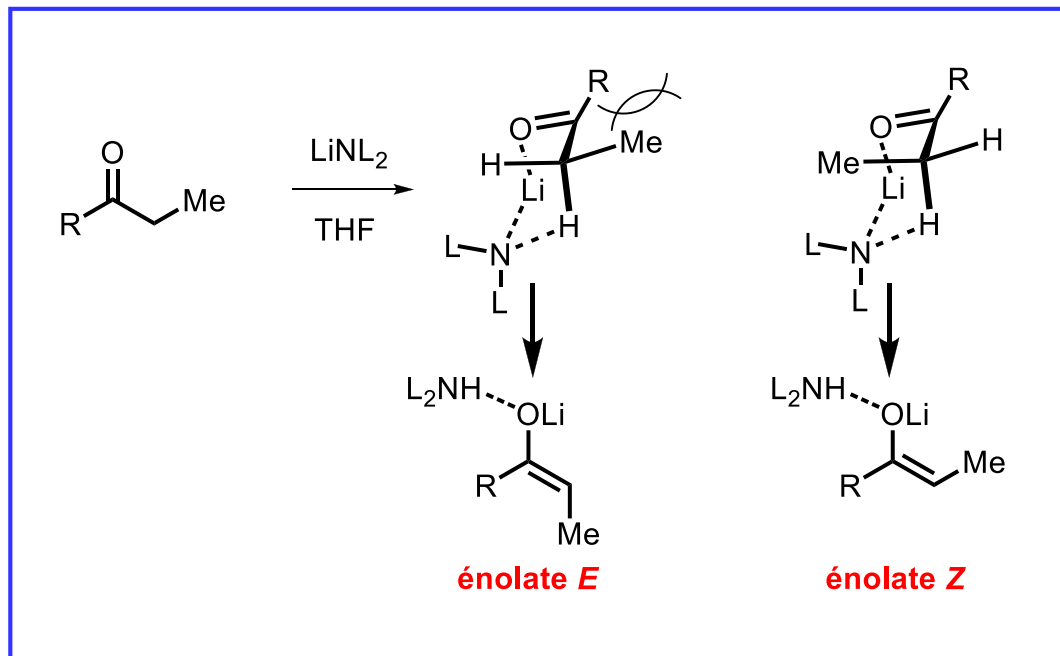
## 2.2. Alkylations



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

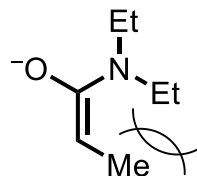
## Modèle de Ireland



Sous contrôle cinétique

R	E/Z
OMe	95/5
O <sup>t</sup> Bu	95/5
Et	50/50
<i>i</i> Pr	40/60
<i>t</i> Bu	0/100
Ph	0/100
NEt <sub>2</sub>	0/100

Plus on augmente la taille de R et plus on défavorise la formation de l'énolate E à cause des interactions stériques

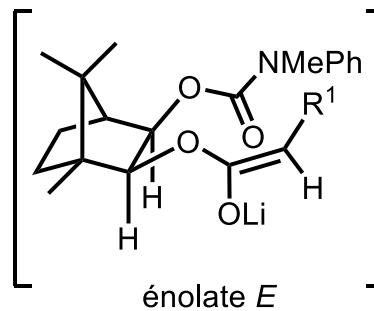
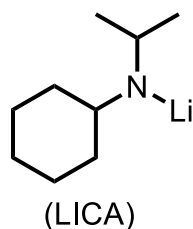
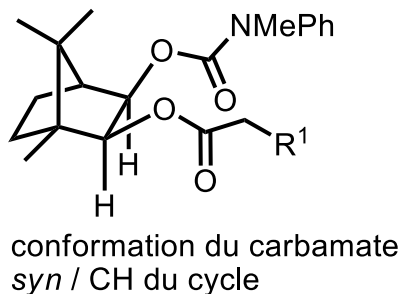
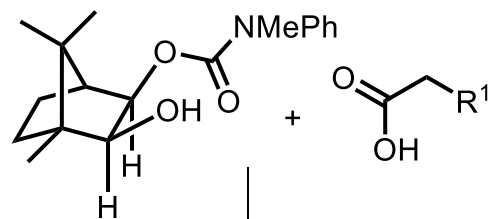


**cas de l'amide : interactions A<sup>1,3</sup> importantes**  
donc énolates d'amide plutôt Z en général

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

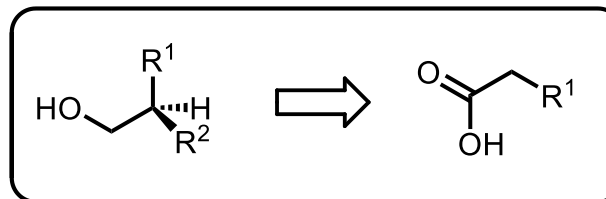
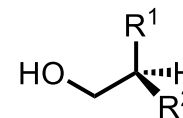
## 2.2. Alkylations

### Méthode de Helmchen



approche face *Re*

i)  $R^2X$   
ii)  $LiAlH_4$

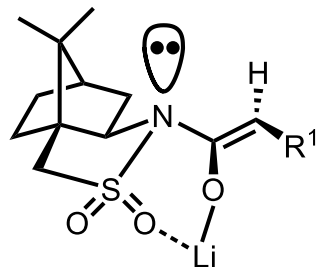
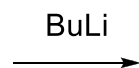
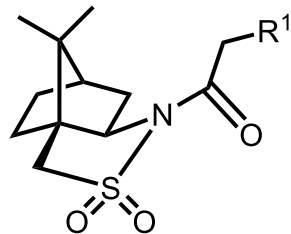
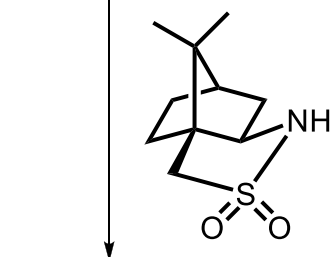
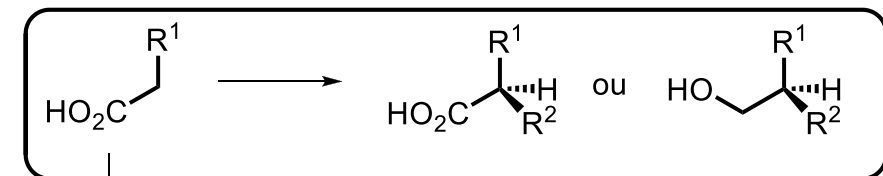


$R^1$	$R^2$	rdt (%)	ed (%)
Me	<i>n</i> -C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	83	93
Me	Bn	96	94
Bn	Me	95	95

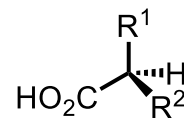
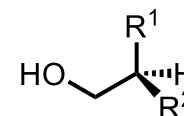
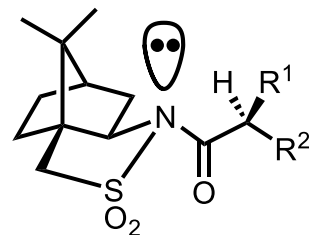
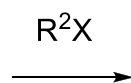
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

## Méthode de Oppolzer (sultame)



énolate Z  
approche face Re



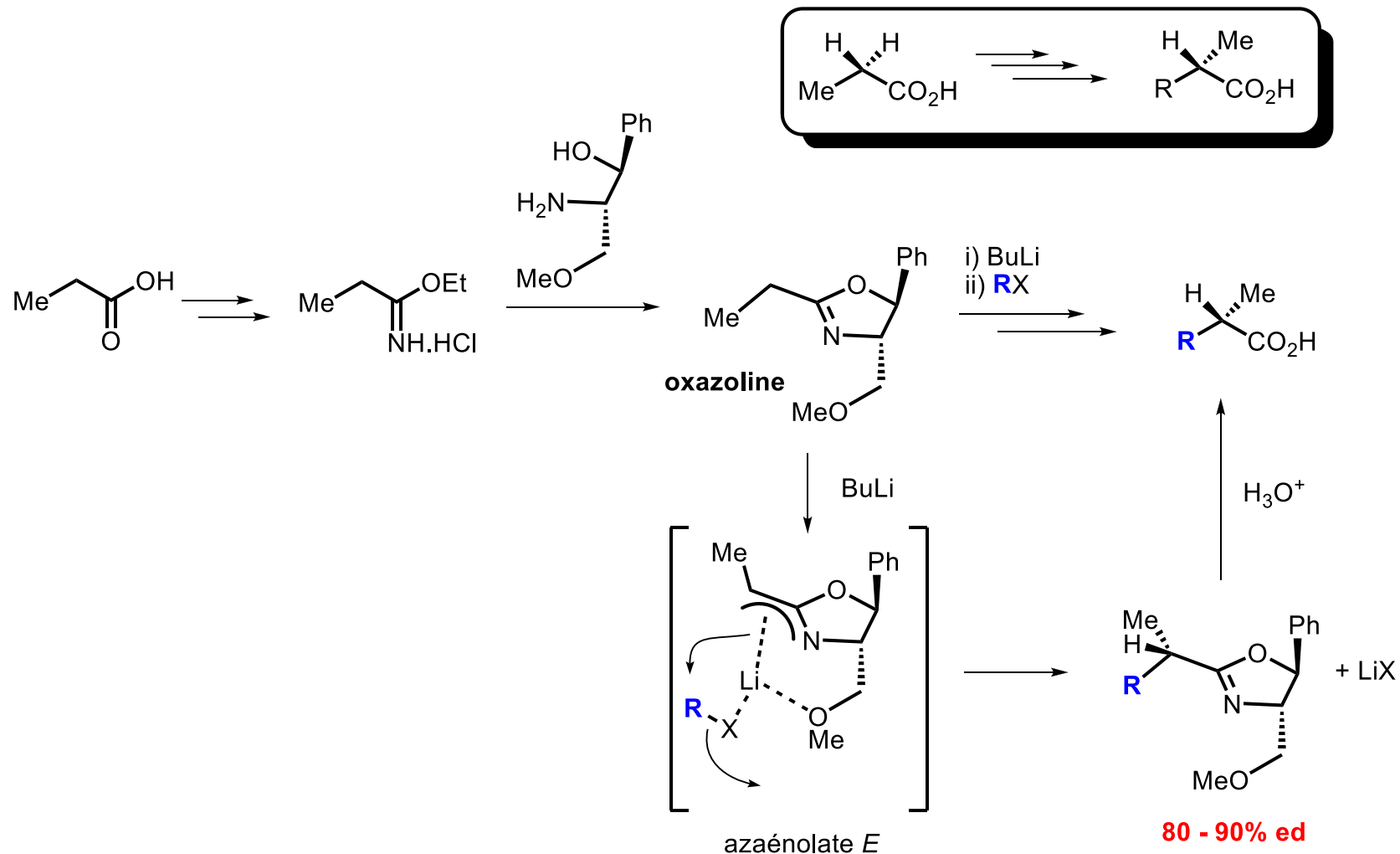
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	rdt (%)	ed (%)	ed(%)*
Me	Bn	89	98,5	> 99:1
Bn	Me	88	88	> 99:1

\* après recristallisation

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

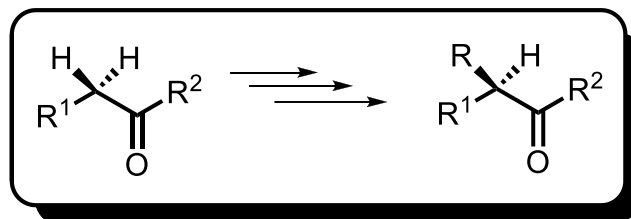
### Méthode de Meyers (oxazoline)



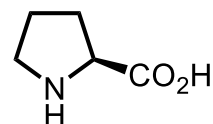
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

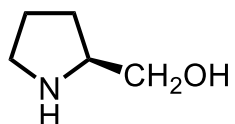
### Méthode de Enders (SAMP & RAMP)



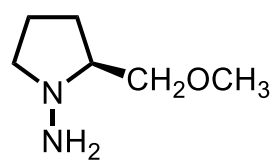
AMP = Amino Methoxymethyl  
Pyrrolidine



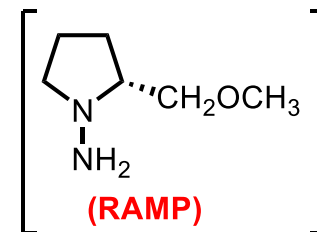
(S)-proline



(S)-prolinol

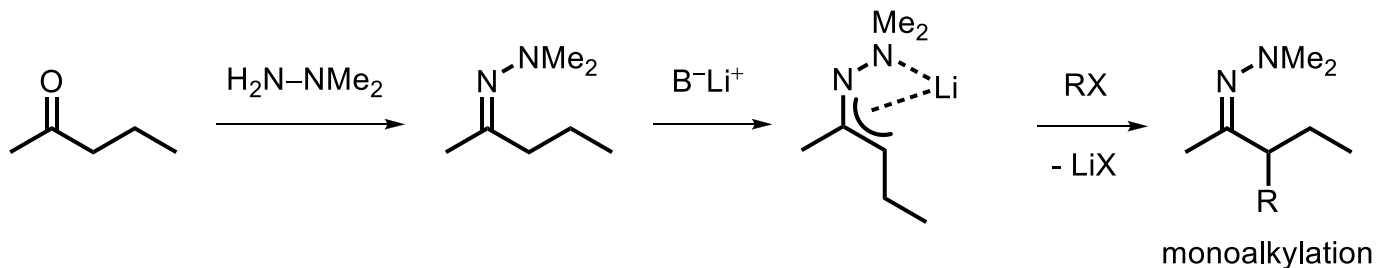


(SAMP)



(RAMP)

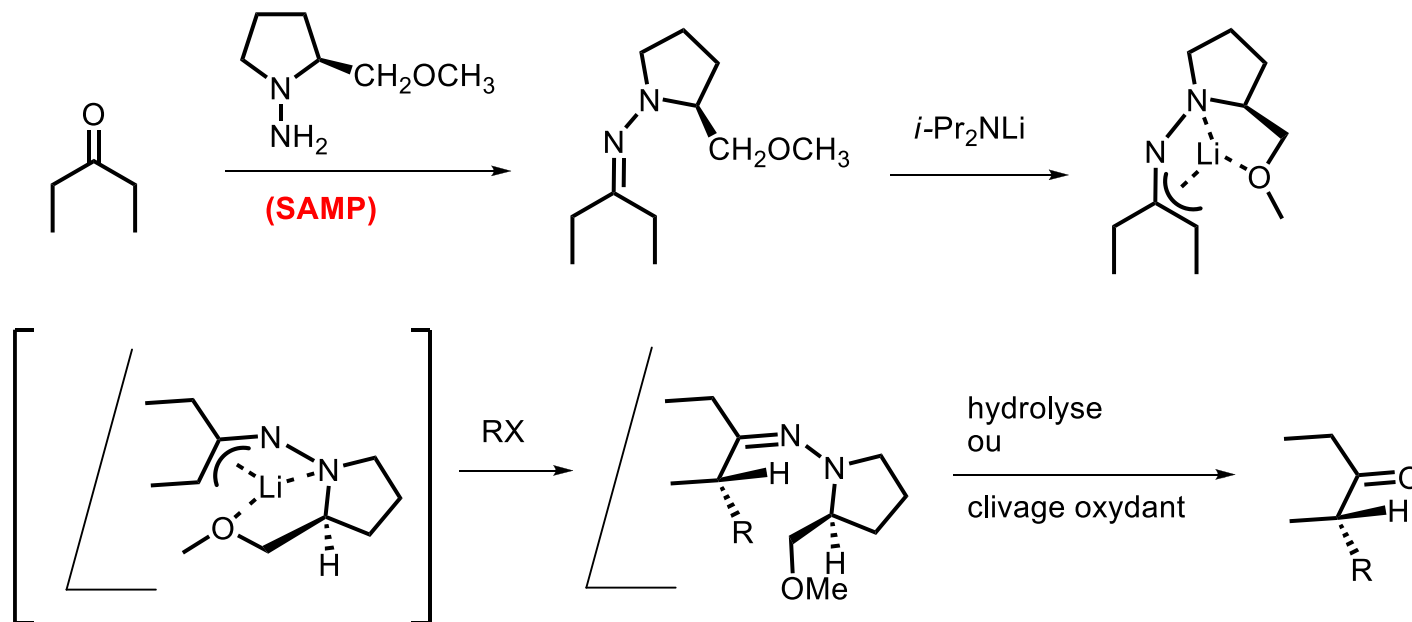
On exploite la réactivité des *N,N*-diméthylhydrazones :



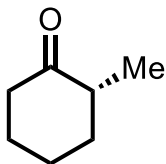
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

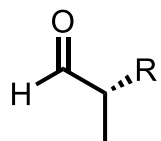
## Méthode de Enders (SAMP & RAMP)



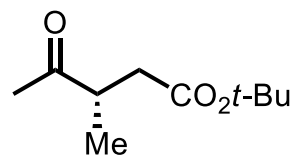
Ex :



> 99% ee



R = Et, 95% ee (71% rdt)  
R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, > 95% ee (52% rdt)



> 95% ee (53% rdt)

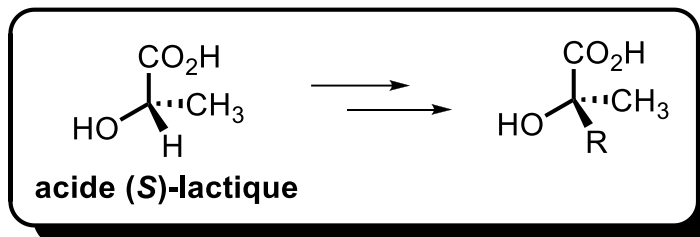
Contrairement à Meyers, le lithium est saturé et ne peut plus diriger l'approche du réactif par complexation



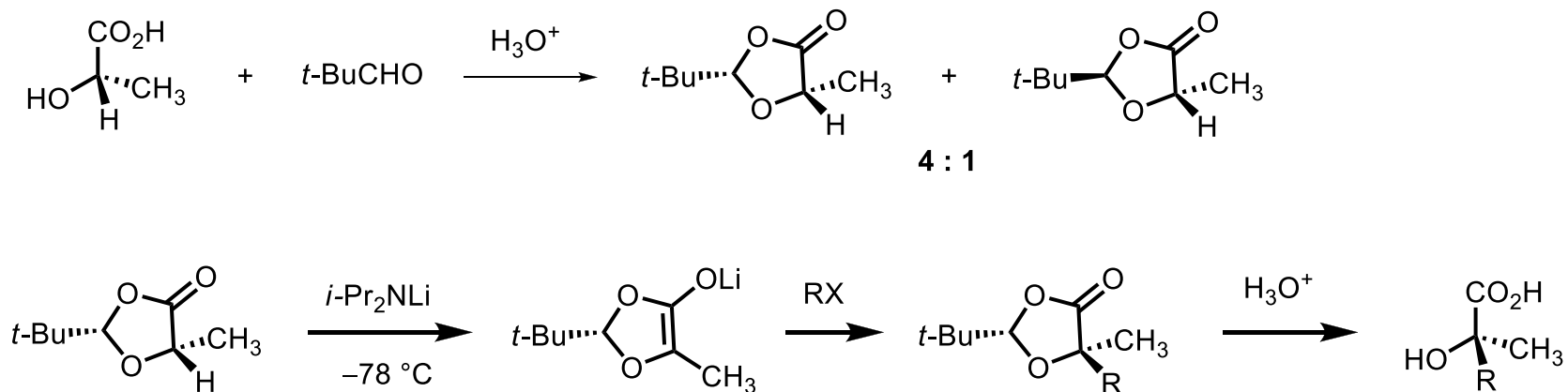
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

## Méthode de Seebach



Comment ne pas perdre la chiralité en formant l'énolate ?

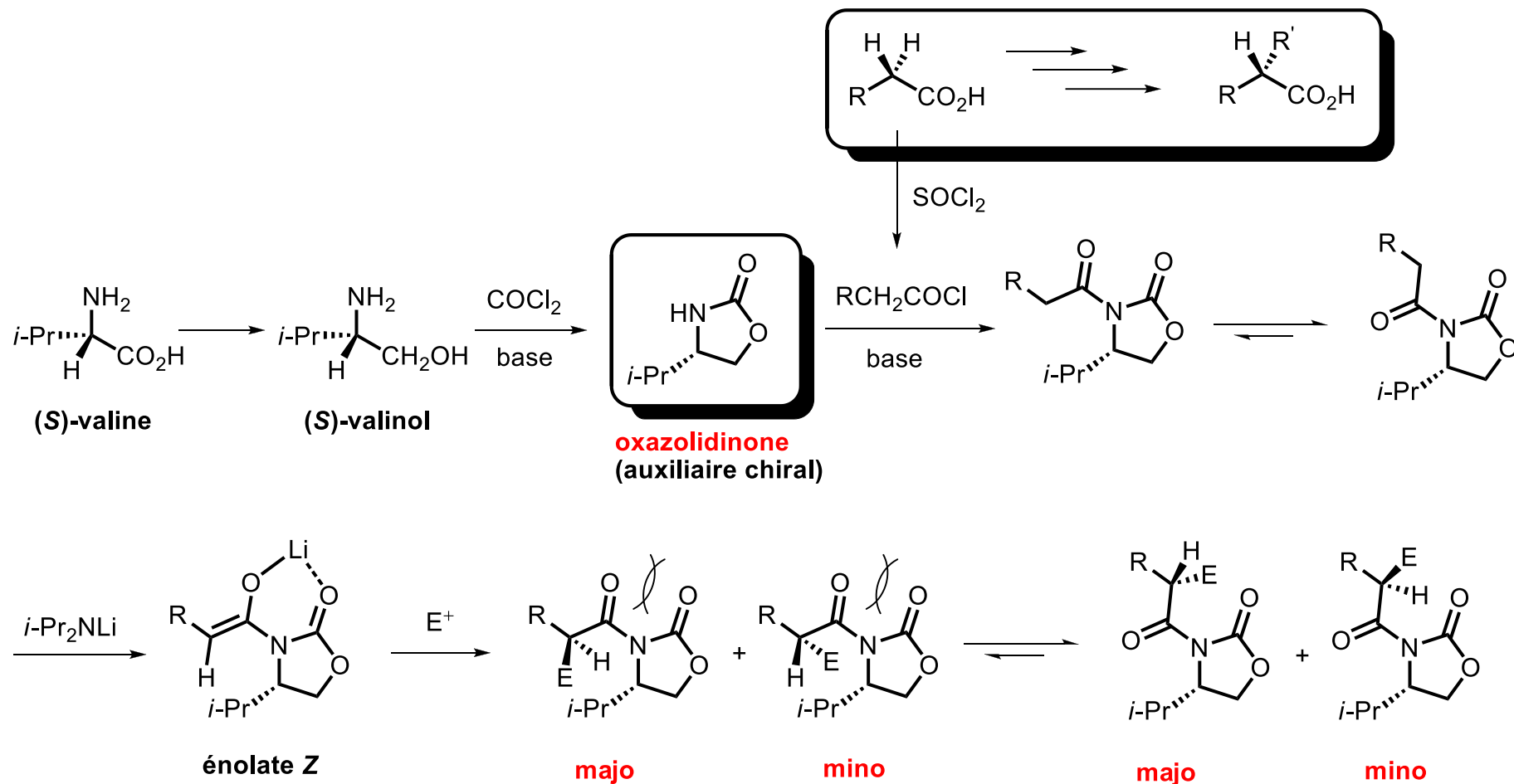


R = Et, 82% rdt, 97% ed  
R = allyl, 77% rdt, 98% ed

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

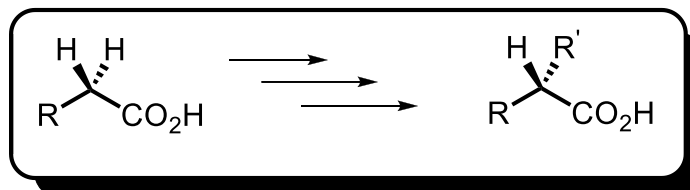
### Méthode d'Evans (oxazolidinone)



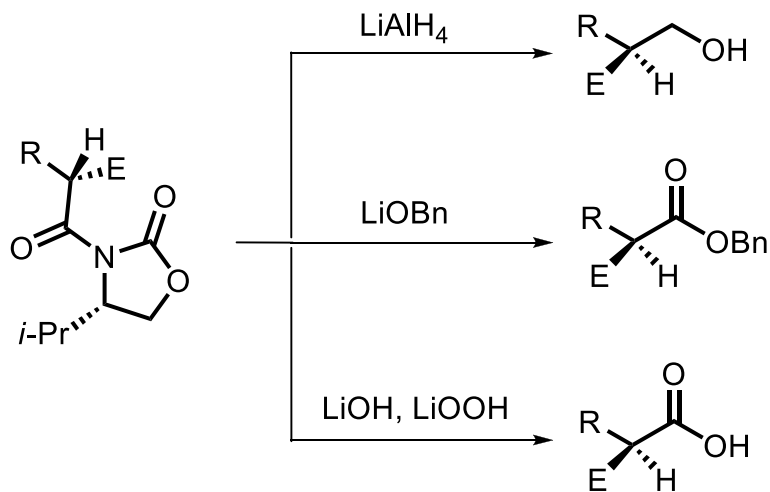
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.2. Alkylations

## Méthode d'Evans (oxazolidinone)



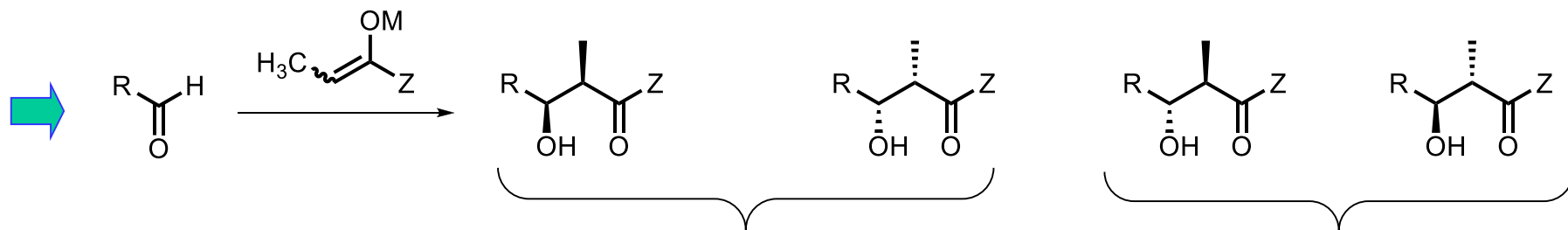
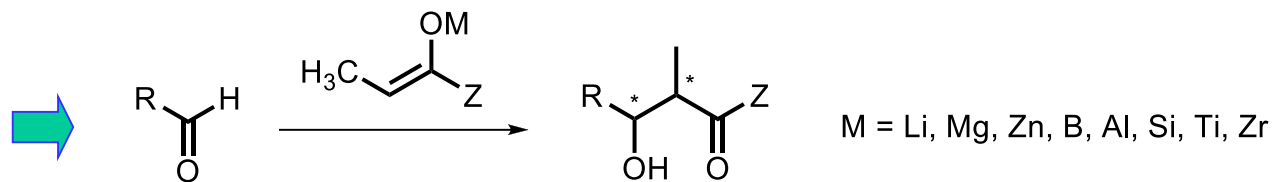
### Coupure de l'auxiliaire chiral :



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

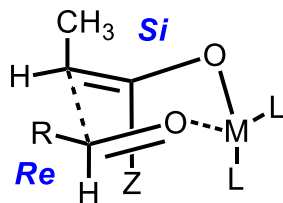
## 2.3. Aldolisations

## Modèle de Zimmerman-Traxler

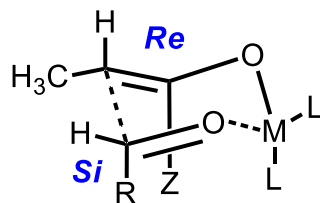


double stéréodifférentiation faciale

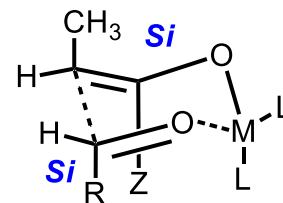
face "attaquante" de l'énolate vs face attaquée de l'aldéhyde



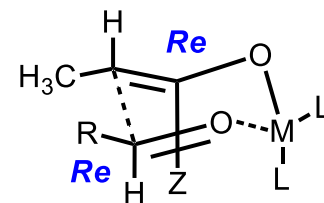
unlike



unlike



like



like

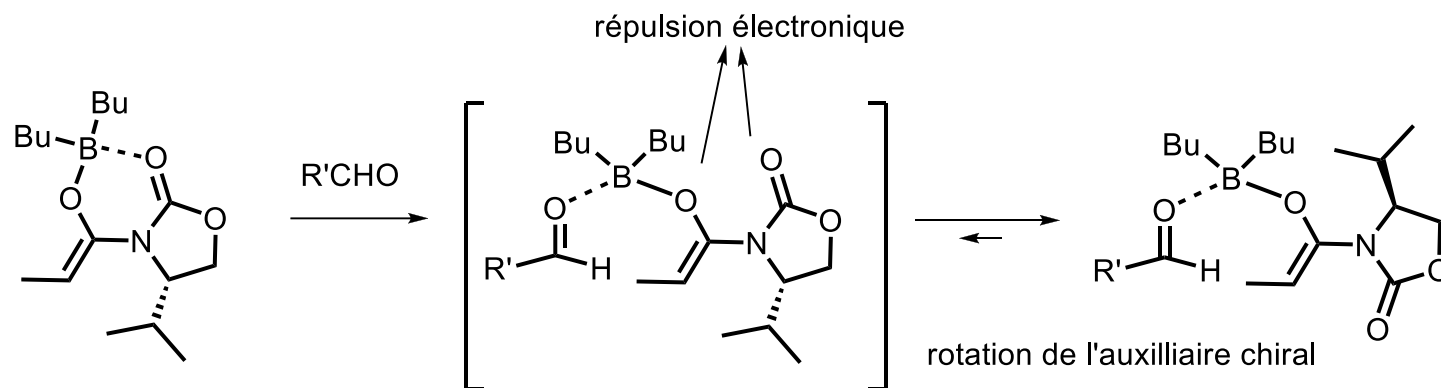
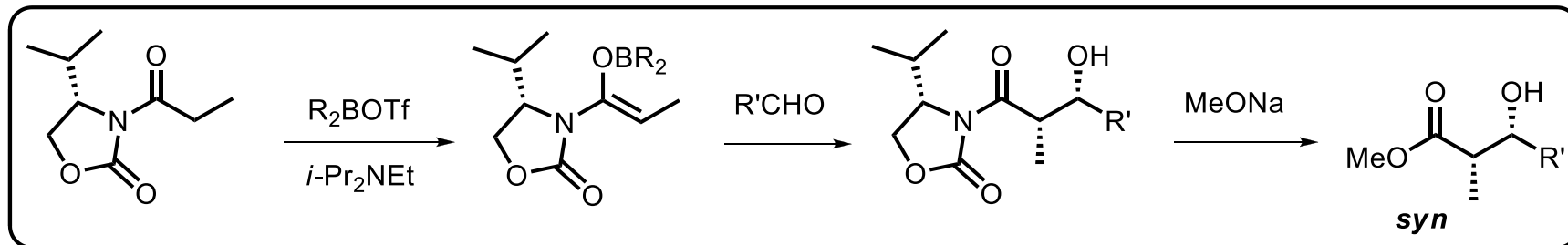
**E** donne *anti* majo  
**Z** donne *syn* majo

peu favorable, R en axial

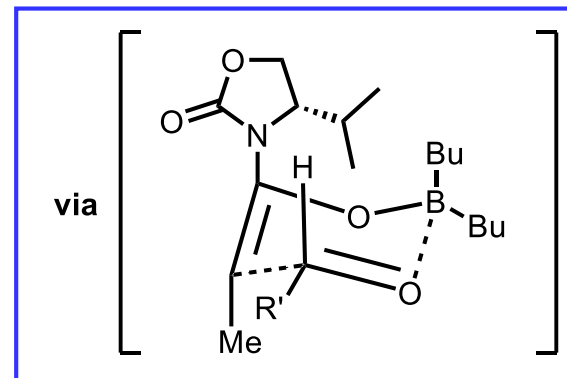
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.3. Aldolisations

## Méthode d'Evans (oxazolidinone)



*Re* énolate  
*Si* aldéhyde

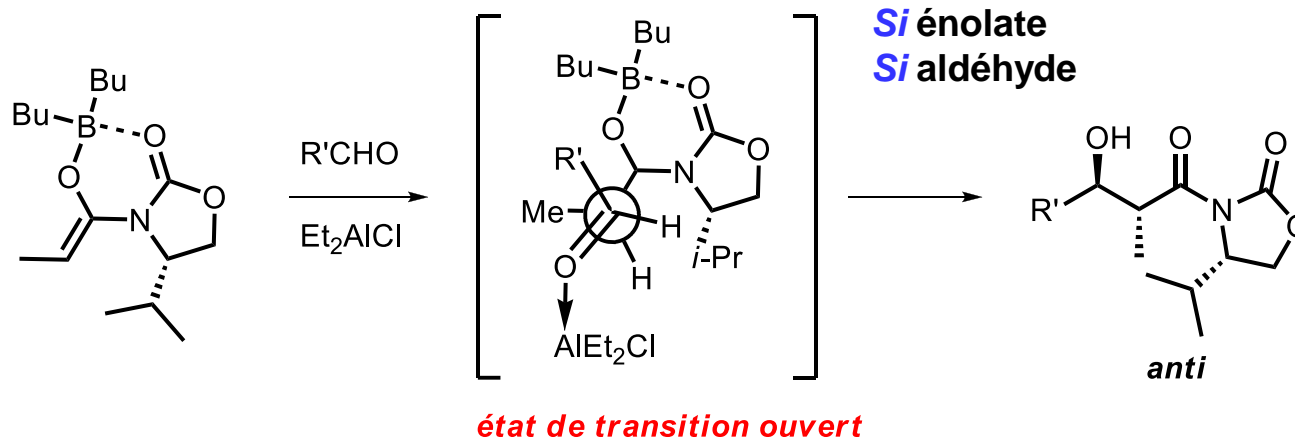


# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

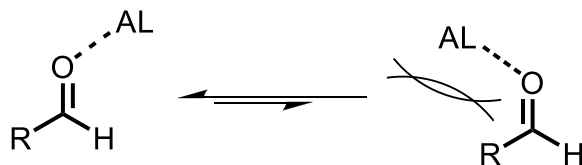
## 2.3. Aldolisations

## Méthode d'Evans (oxazolidinone)

Et pour obtenir l'aldol *anti* : on utilise un second acide de Lewis monocoordinant



Remarque :

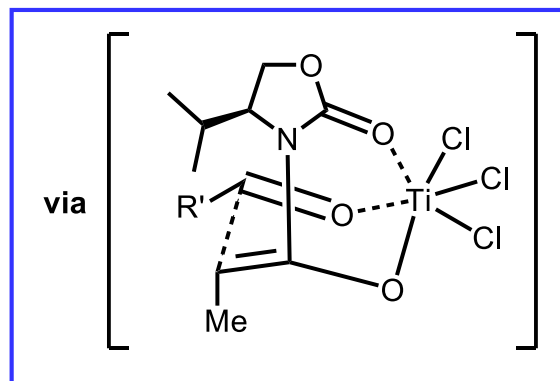
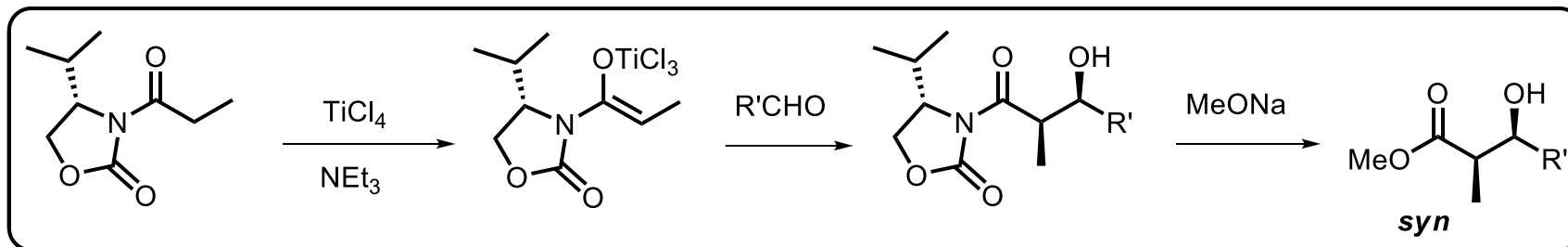


# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.3. Aldolisations

## Méthode d'Evans (oxazolidinone)

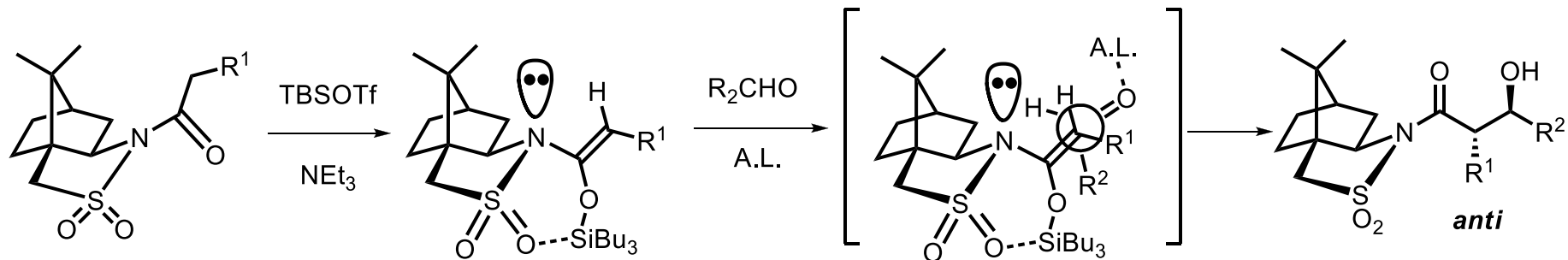
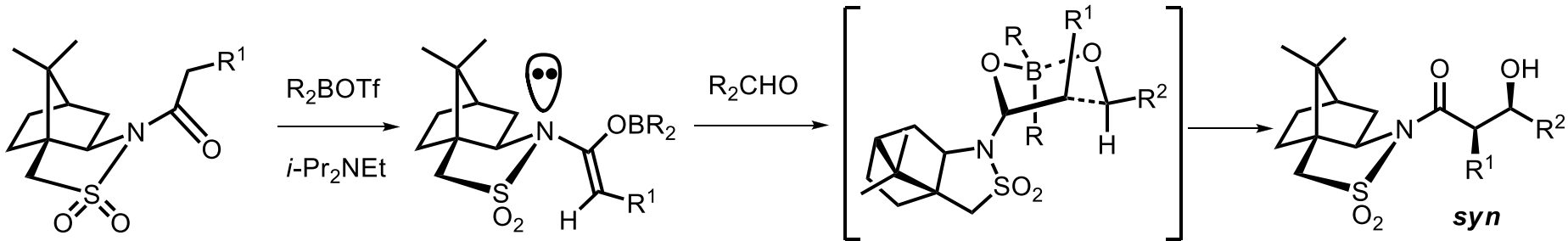
Avec un acide de Lewis polycordinant, on retrouve un *syn*, mais l'énantiomère !



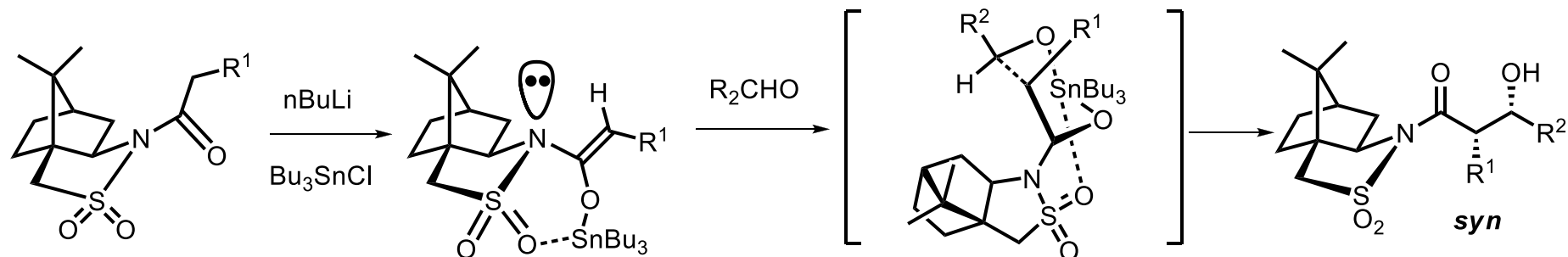
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.3. Aldolisations

### Méthode de Oppolzer (sultame)



état de transition ouvert

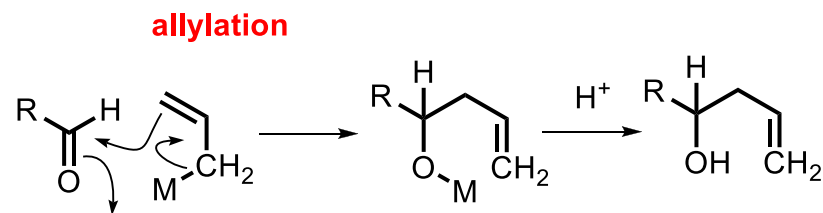
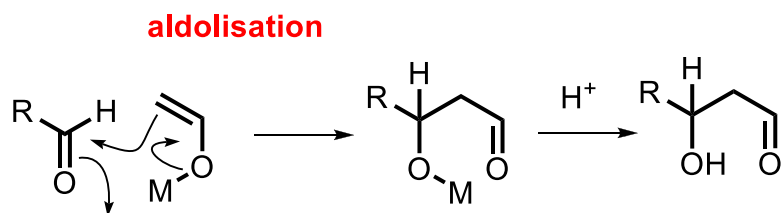




# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.4. Allylations

### Analogies avec l'aldolisation :



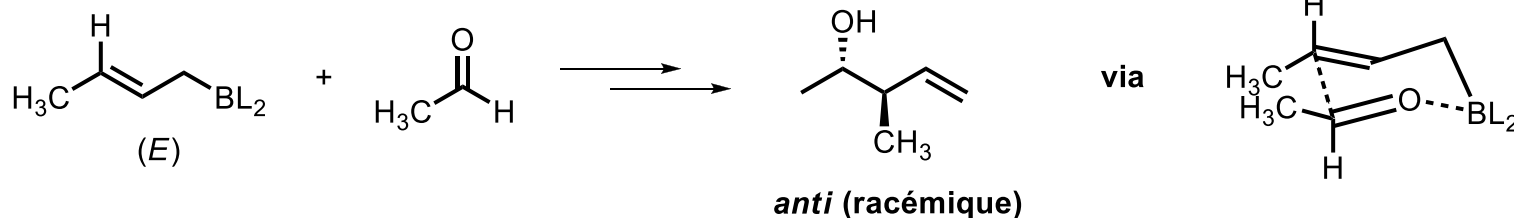
Pour les réactions ayant lieu sous contrôle cinétique, via un état de transition cyclique, la stéréochimie relative de l'alcool homoallylique dépend de la stéréochimie de l'allylmétal. **Z -> syn ; E -> anti.**

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

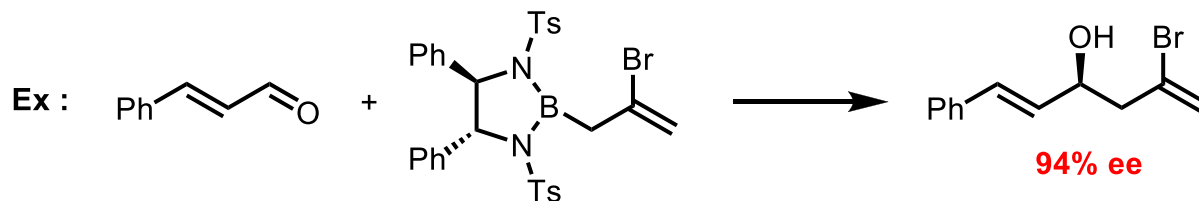
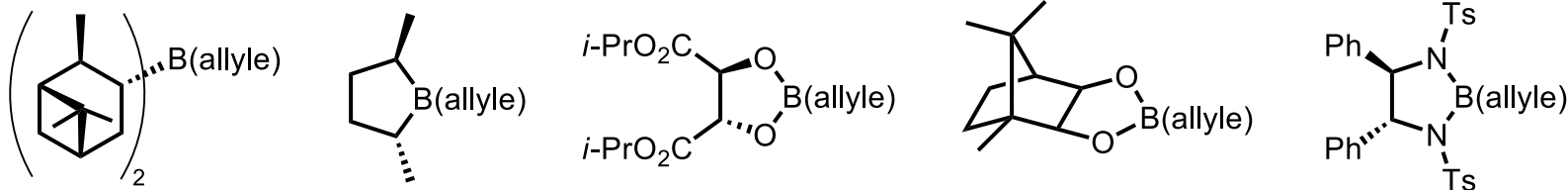
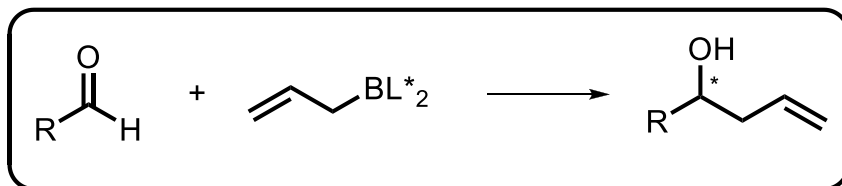
## 2.4. Allylations

Aldéhyde achiral, allyl borane ou allylboronate achiral :

*diastéréosélectivité simple*

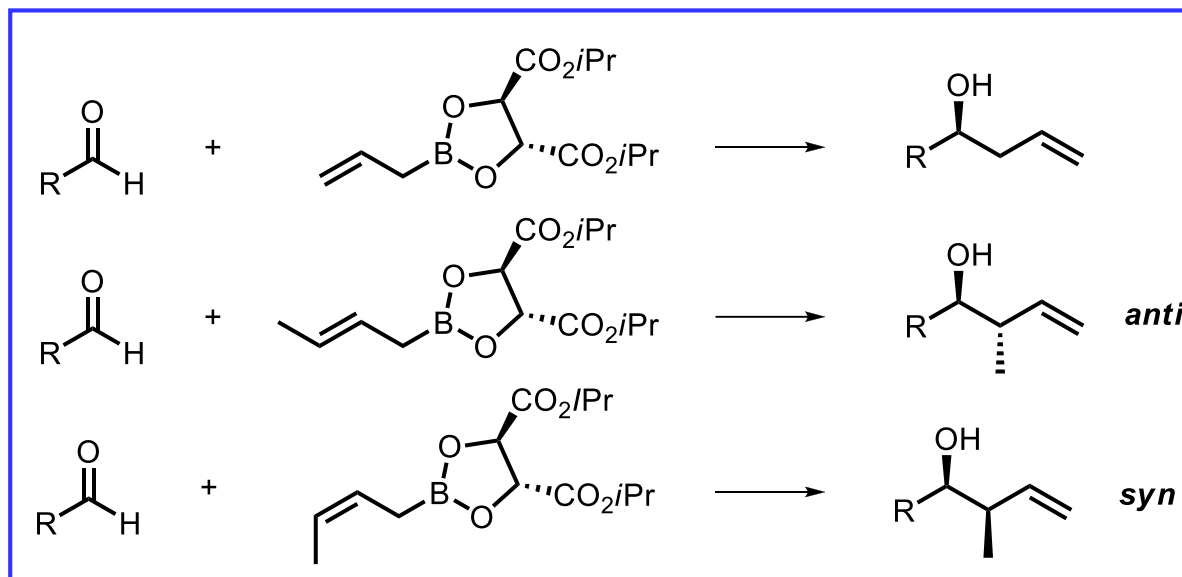


Aldéhyde achiral, allyl borane ou allylboronate chiral (réactif chiral) :



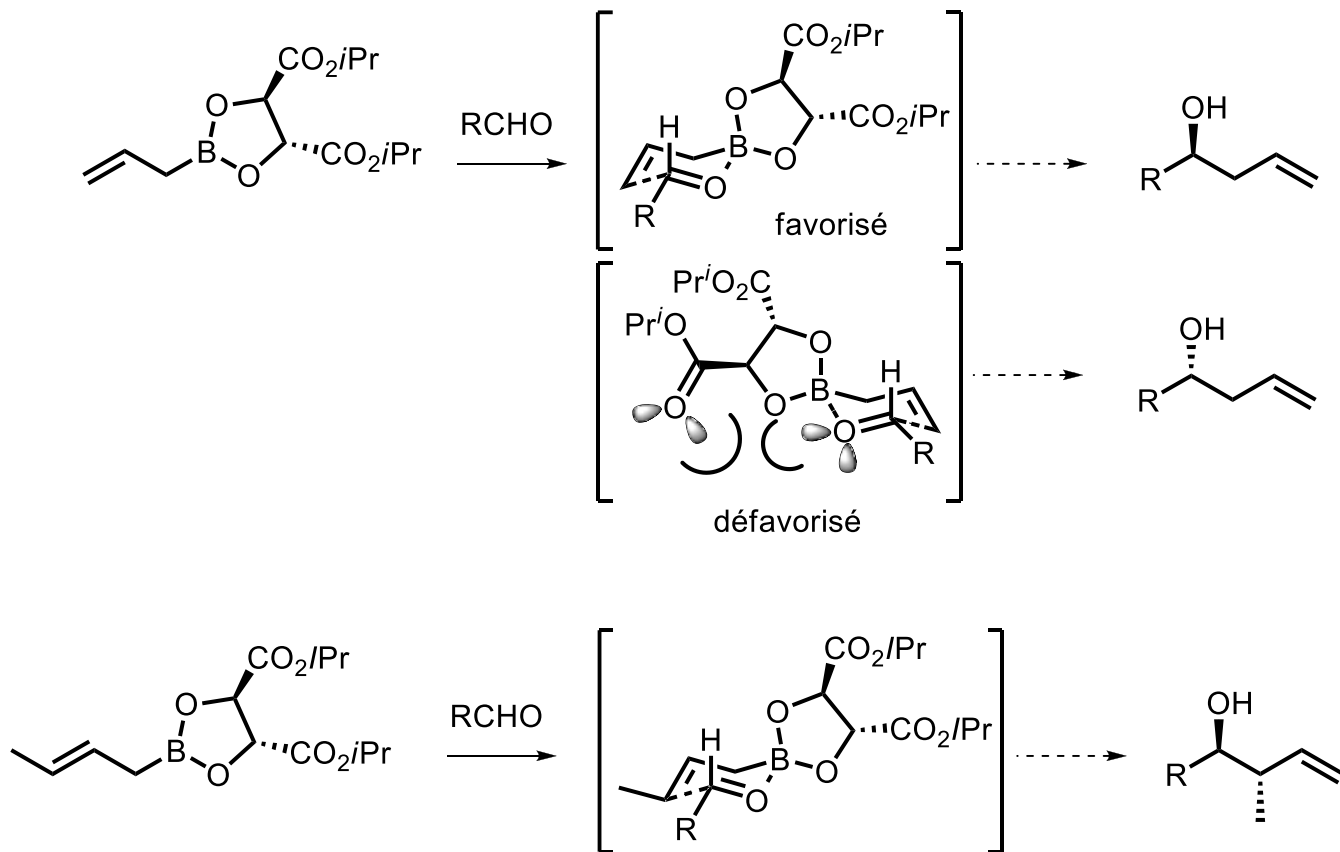
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.4. Allylations



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

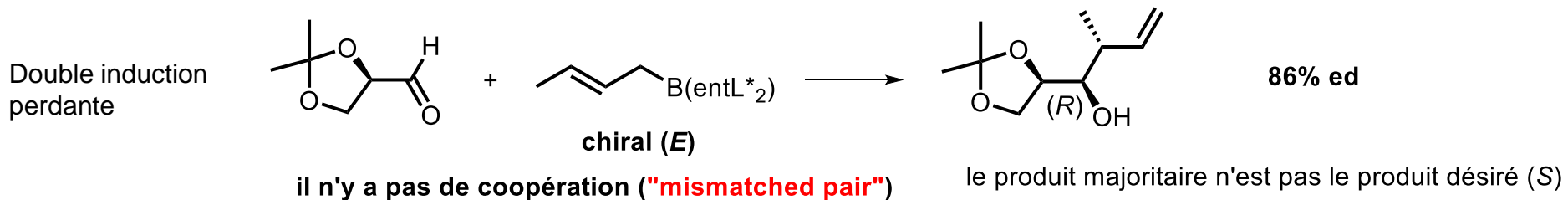
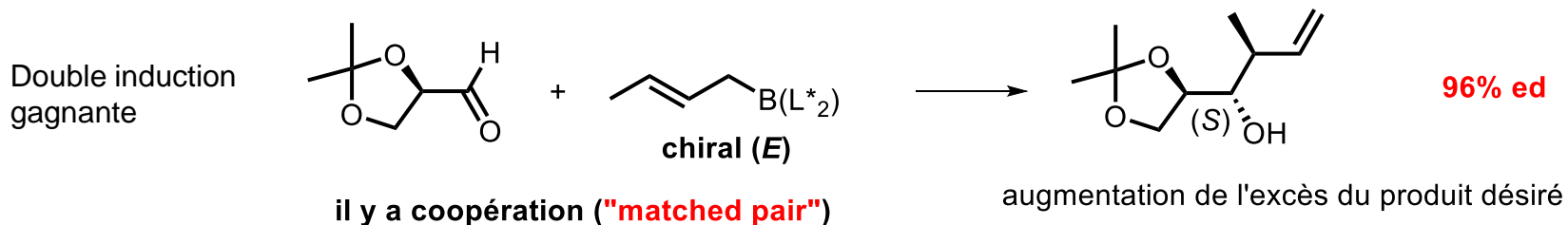
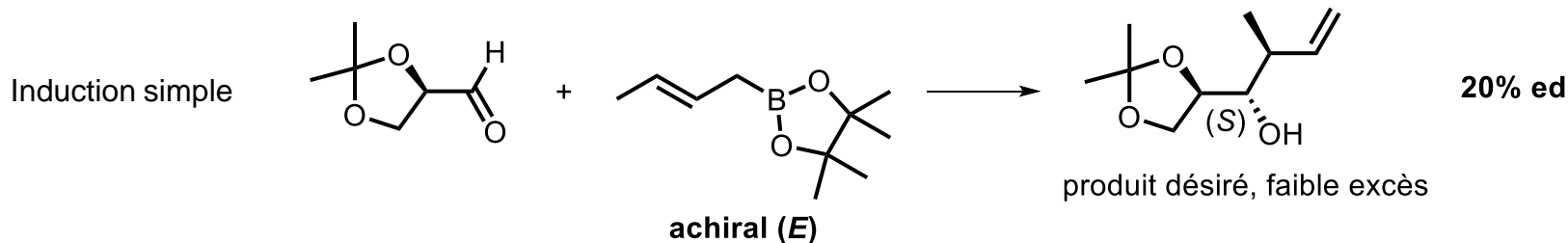
## 2.4. Allylations



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.4. Allylations

**Double induction asymétrique** : 2 réactifs contiennent une information stéréochimique

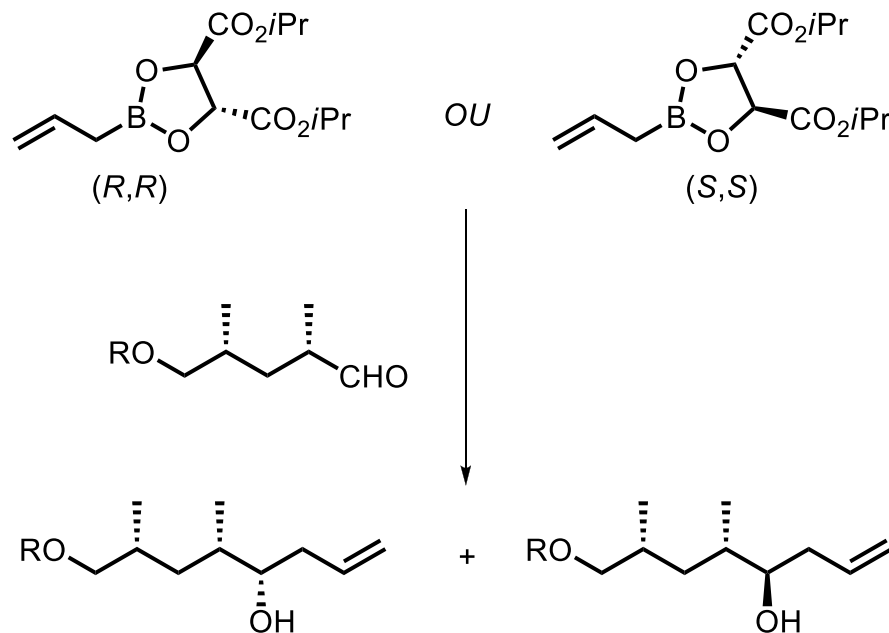


N.B. : l'aldol est de configuration *anti*

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.4. Allylations

### Double induction asymétrique :

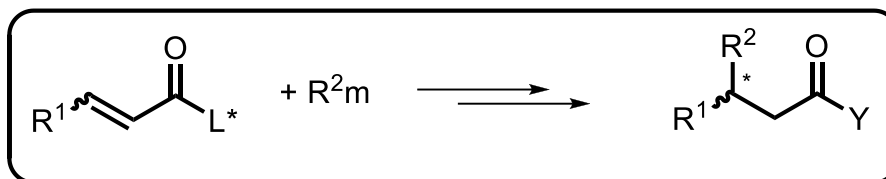


(R,R): *matched pair*: 92 : 8

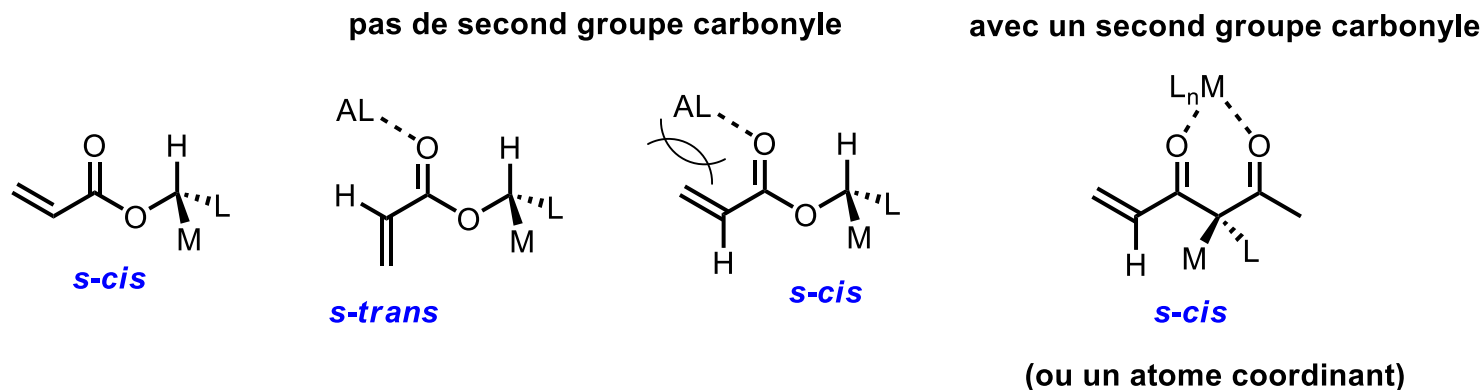
(S,S): *mismatched pair*: 13 : 87

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.5. Additions conjuguées

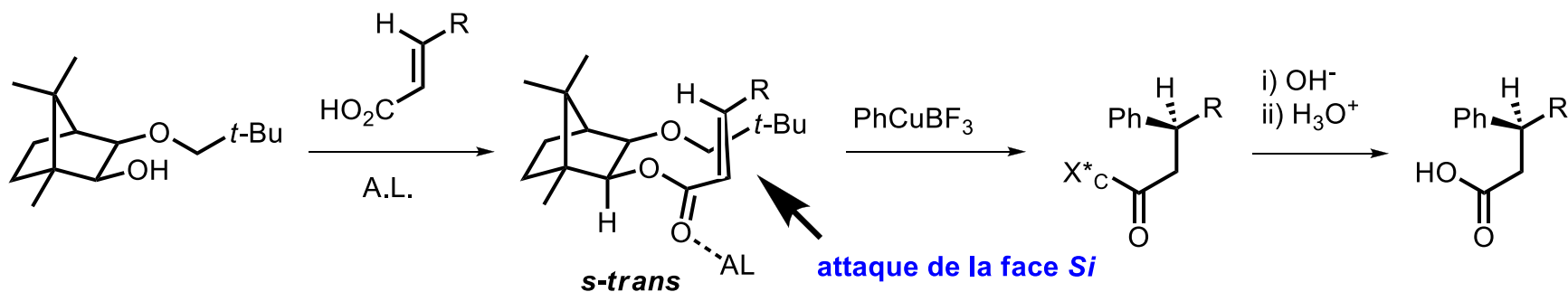
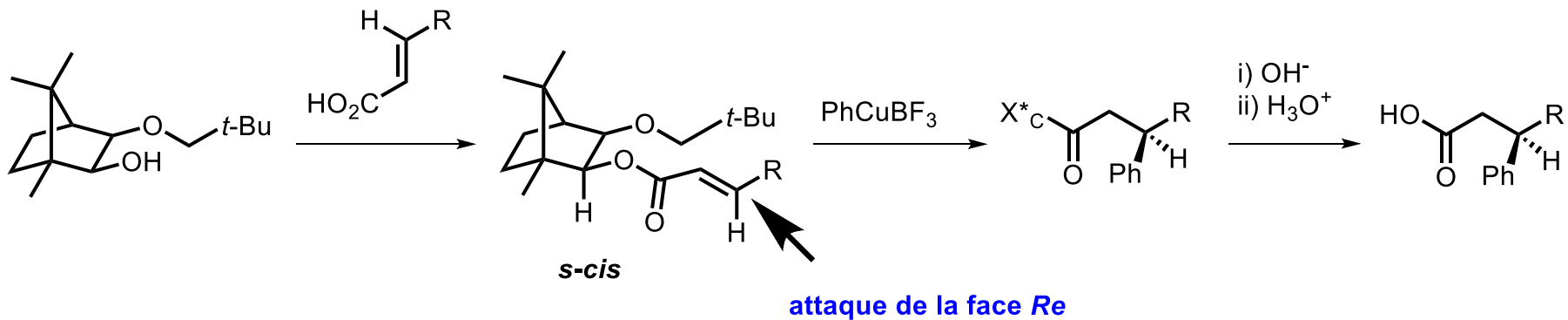


Recherche de la configuration réactive de l'acrylate (ou acrylamide, R<sup>1</sup>= H) :



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

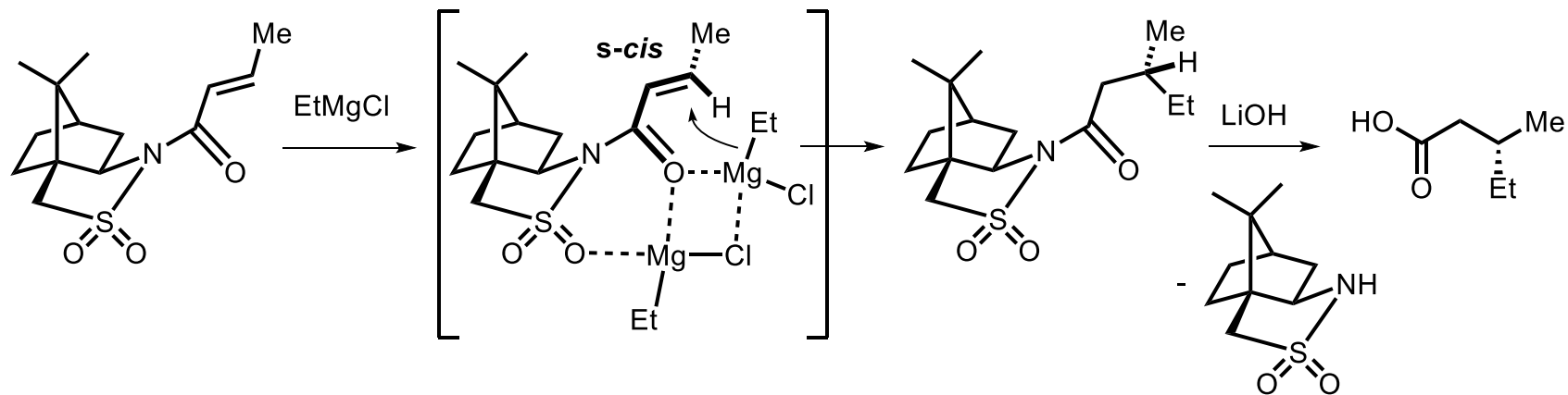
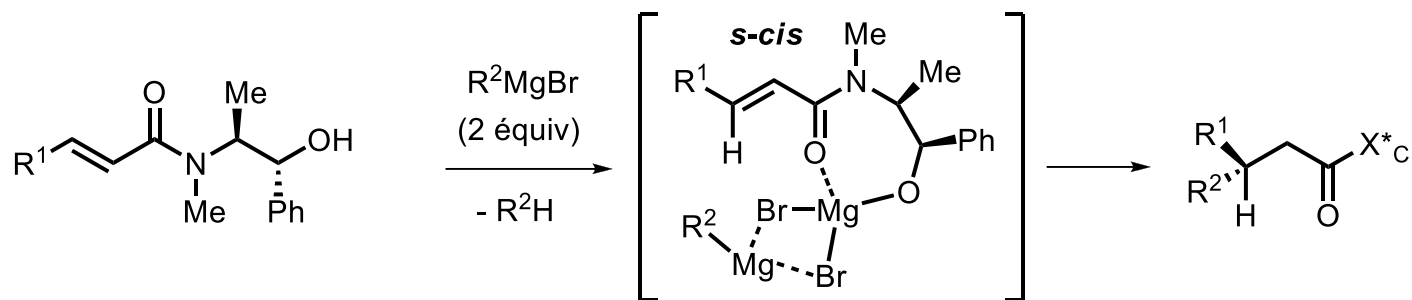
## 2.5. Additions conjuguées





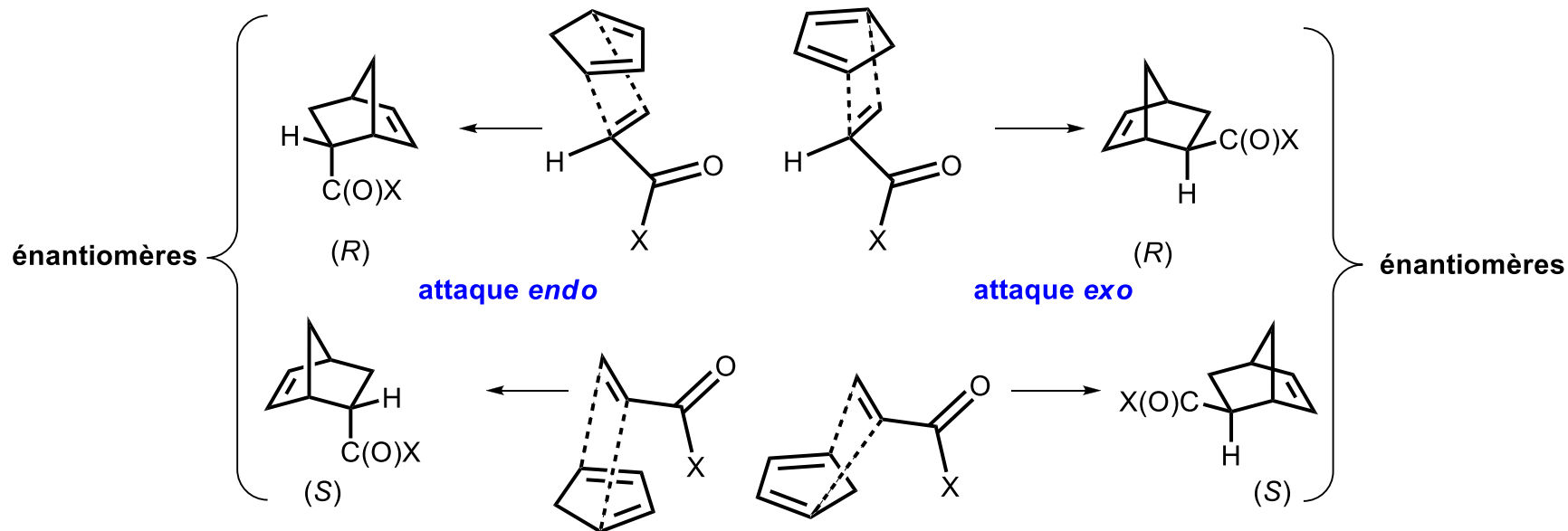
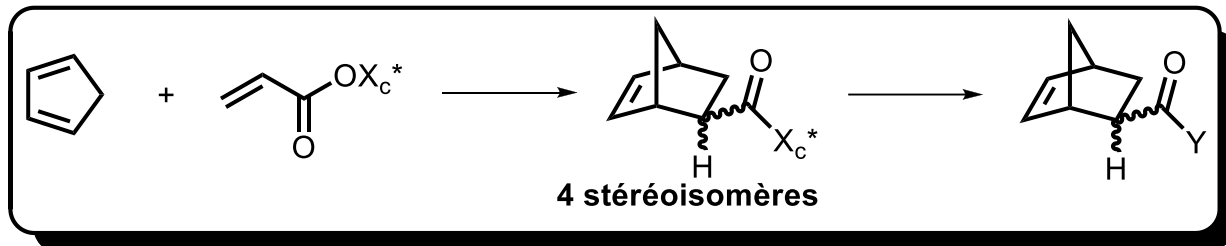
# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.5. Additions conjuguées



# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.6. Réactions de Diels-Alder



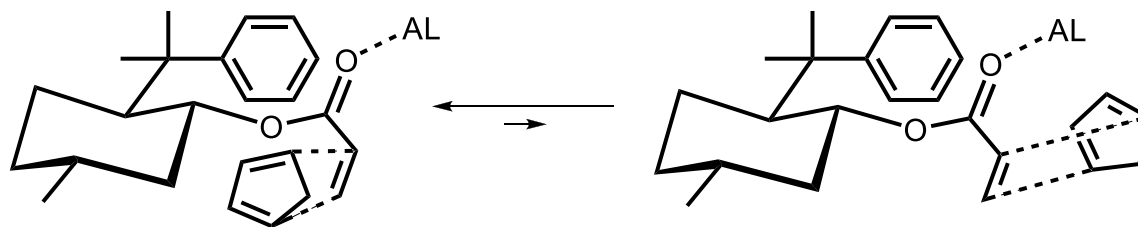
**3 sélectivités**

- sélectivité *endo/exo*
- énantiosélectivité (pour l'*endo*)
- énantiosélectivité (pour l'*exo*)

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

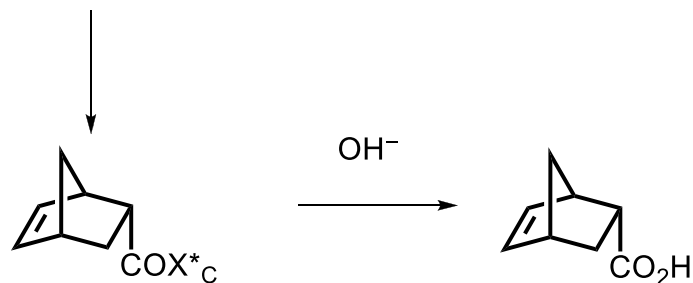
## 2.6. Réactions de Diels-Alder

acrylate de 8-phénylmenthyle



attaque *endo* face *Si*  
de l'acrylate (favorisée)

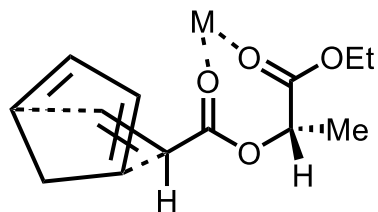
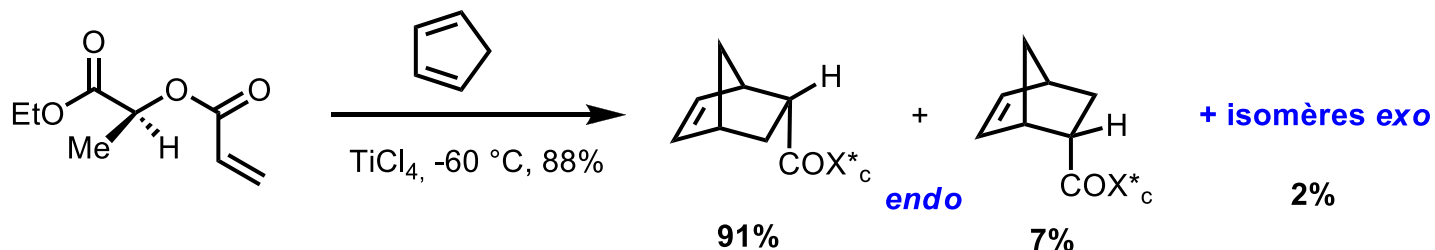
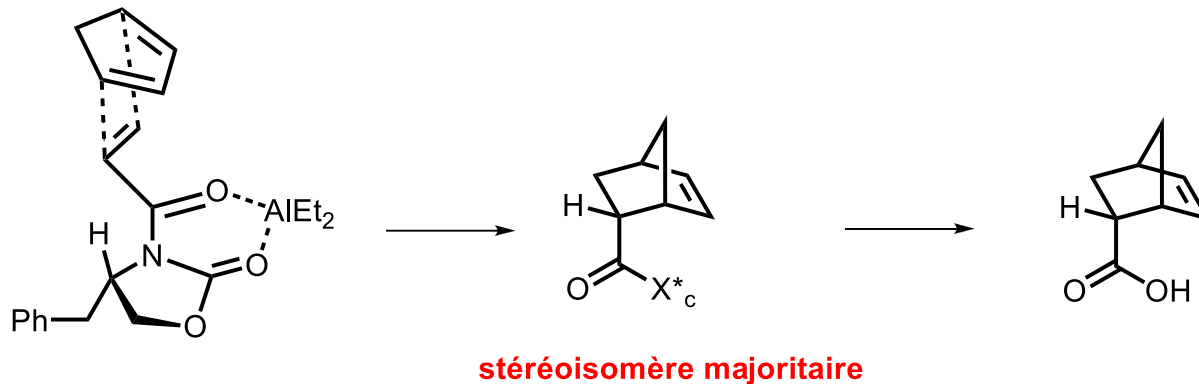
attaque *endo* face *Re*  
de l'acrylate (défavorisée)



**99% ed**  
(41% ed avec le (-)-menthol comme inducteur)

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.6. Réactions de Diels-Alder

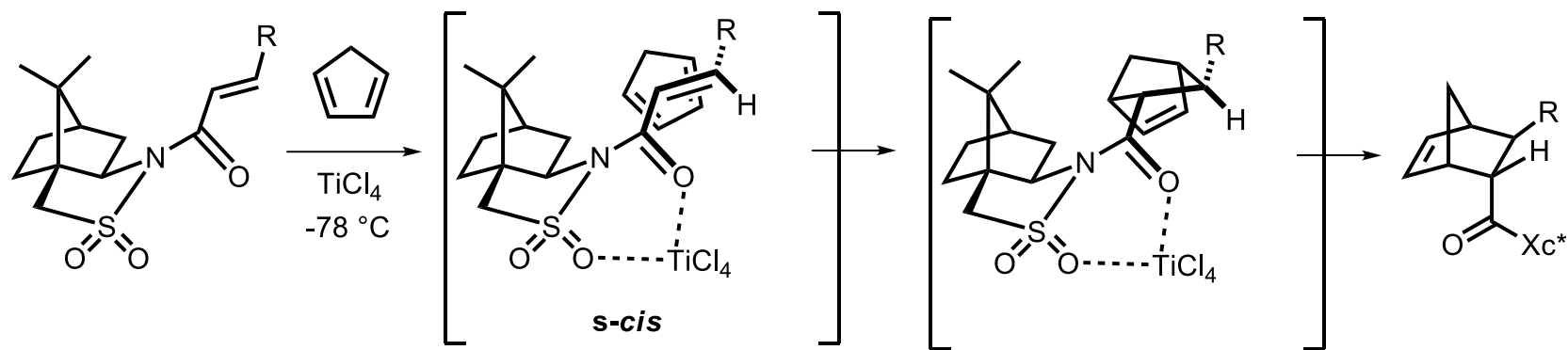


sélectivité endo/exo = 98 : 2

$$\text{éantiosélectivité (pour l'endo)} = \frac{91 - 7}{91 + 7} = \frac{13 - 1}{13 + 1} = 86\%$$

# 2- Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives

## 2.6. Réactions de Diels-Alder



# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

---

## *3.1. Hydroborations d'alcènes*

## *3.2. Réductions asymétriques de cétones*

**3.2.1 Réductions par hydrures métalliques**

**3.2.2. Réductions par transfert d'hydrure**

## *3.3. Déprotonations, protonations asymétriques*

**3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiés**

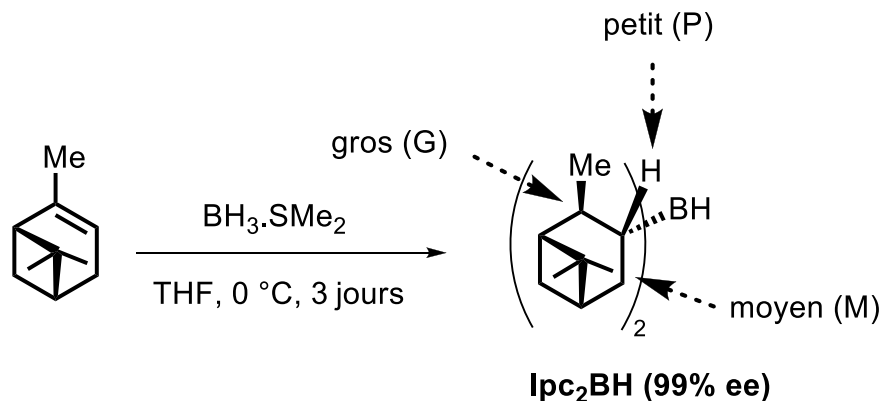
**3.3.2. Déprotonations asymétriques avec les organolithiens**

**3.3.3. Protonations asymétriques d'énolates**

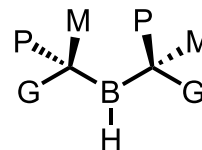
# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.1. Hydroboration d'alcènes

avec le diisopinocamphéylborane  $\text{Ipc}_2\text{BH}$  :

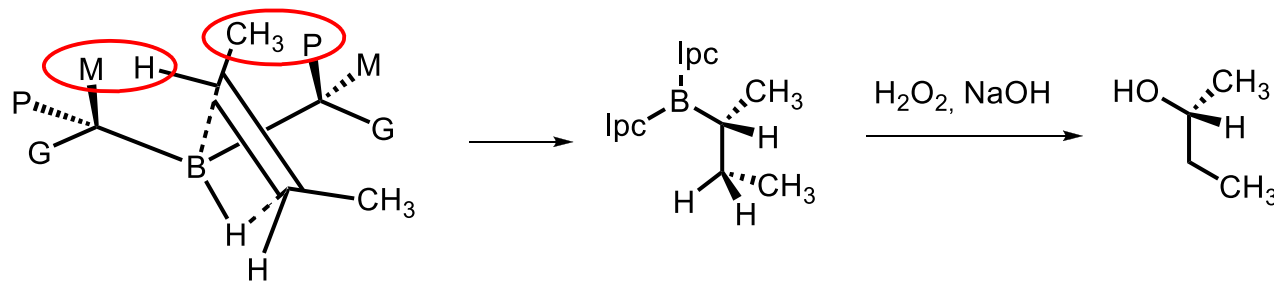


faces homotopes du plan de la feuille



les approches de l'alcène sur chaque face du plan sont équivalentes  
(le borane adopte une conformation à axe de symétrie C2)

Modèle d'induction asymétrique dans l'approche de l'alcène sur la face avant du plan :



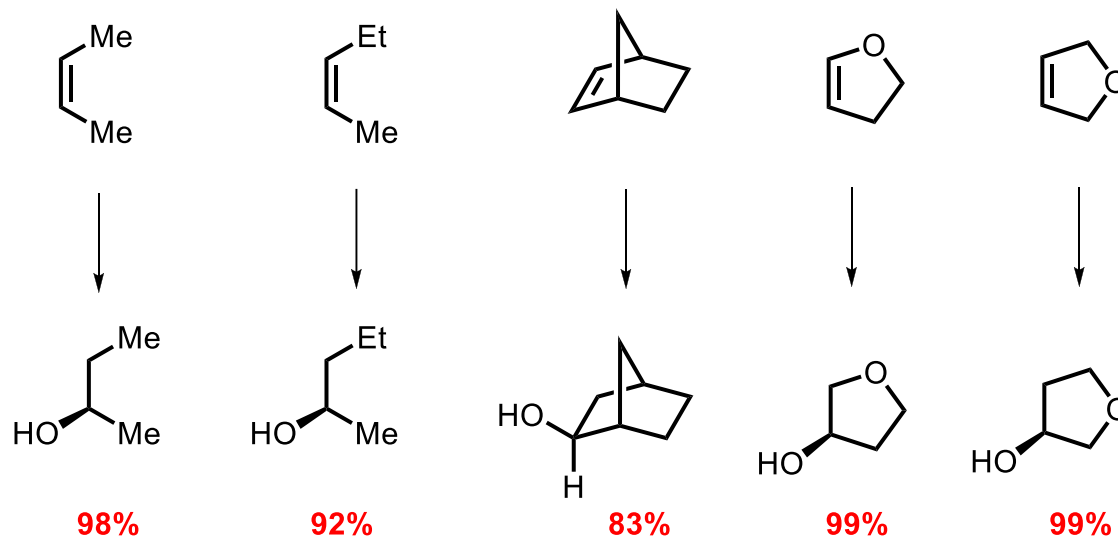
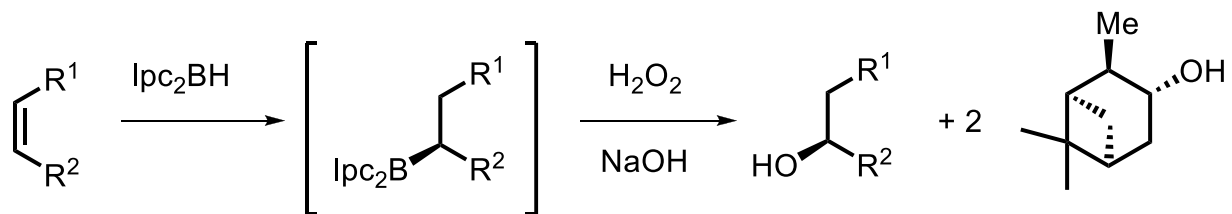
approche favorisée : interactions M-H et CH<sub>3</sub>-P

N.B. : rétention de la configuration du carbone stéréogène lors de l'oxydation.

# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.1. Hydroboration d'alcènes

avec le diisopinocamphéylborane  $\text{Ipc}_2\text{BH}$  :



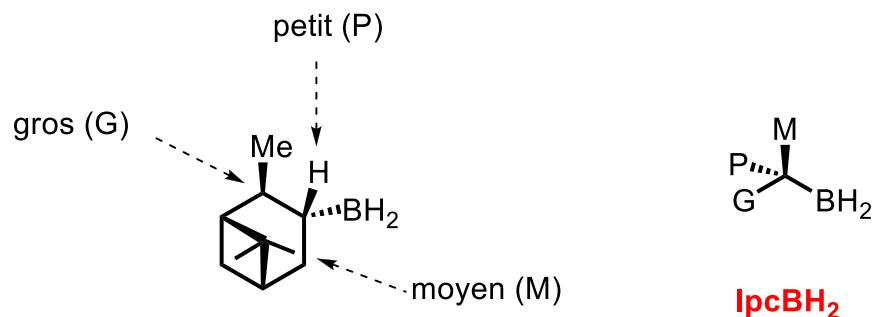
$\text{Ipc}_2\text{BH}$  est un bon réactif pour l'hydroboration des alcènes 1,2-disubstitués *cis*



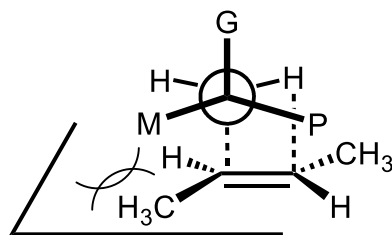
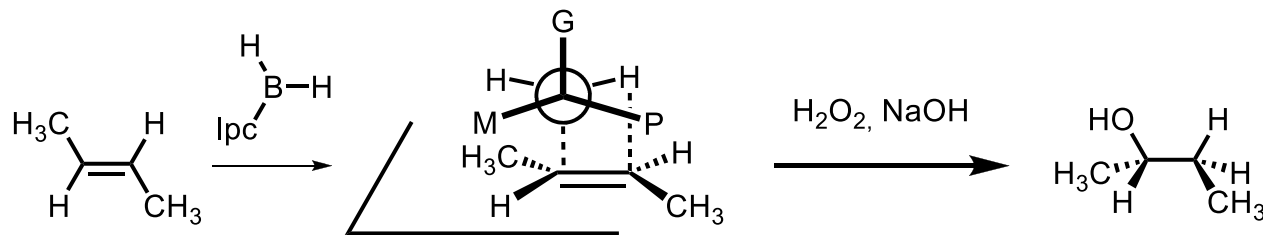
# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.1. Hydroboration d'alcènes

avec le monoisopinocamphéylborane  $\text{IpcBH}_2$



Modèle d'induction asymétrique dans l'approche de l'alcène sur la face avant du plan :

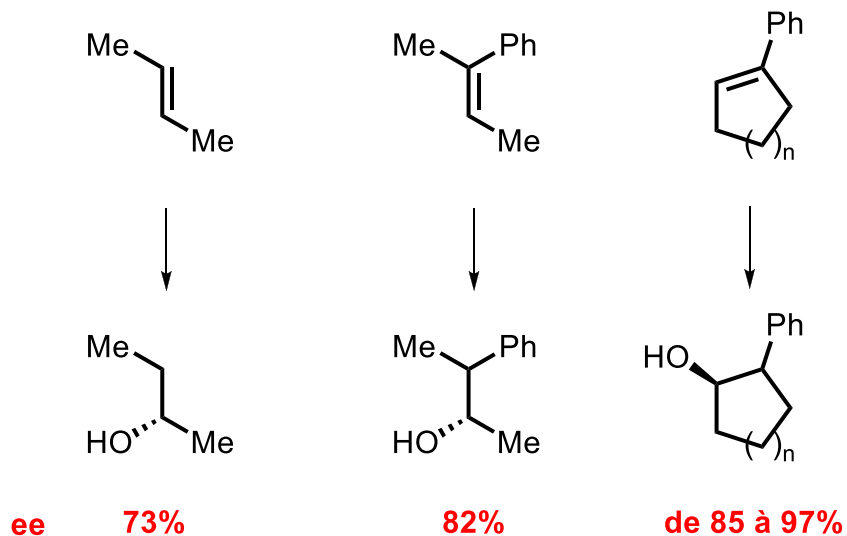


**N.B. :** les faces du but-2-ène sont énantiotopes ;  
les attaques par une face de l'un ou de l'autre carbone  $\text{sp}^2$  sont équivalentes (conduisent à un atome de carbone stéréogène de même configuration)  
les sites (carbones  $\text{sp}^2$ ) d'une même face sont homotopes

# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.1. Hydroboration d'alcènes

avec le monoisopinocamphéylborane  $\text{IpcBH}_2$

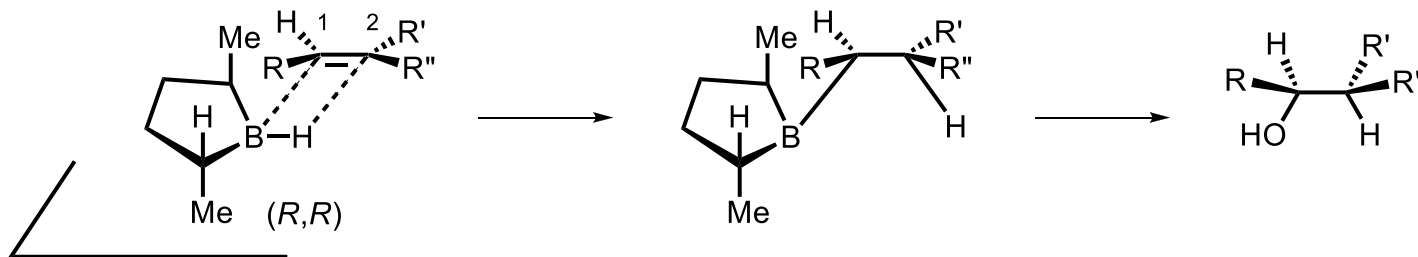


➡  $\text{IpcBH}_2$  est un bon réactif pour l'hydroboration des alcènes 1,2-disubstitués *trans* et trisubstitués

# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

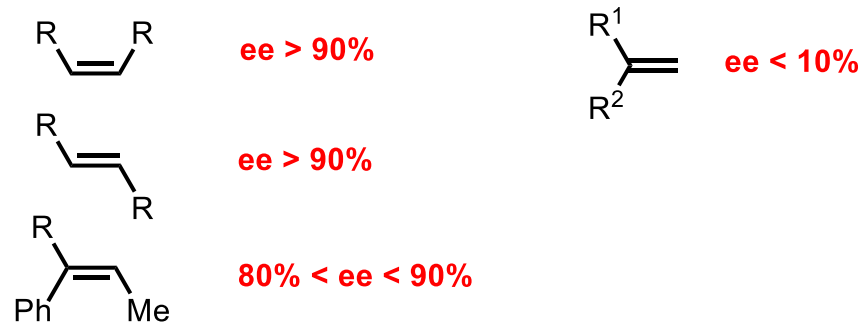
## 3.1. Hydroboration d'alcènes

avec le *trans*-2,5-diméthylborane :



**l'induction asymétrique dépend de la différence d'encombrement entre les substituents en position 1, quels que soient les substituents en position 2.**

**C'est la raison pour laquelle les alcènes disubstitués 1,1' ne donnent que de faibles inductions.**

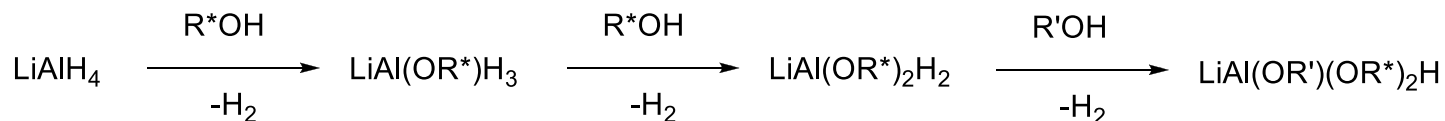


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

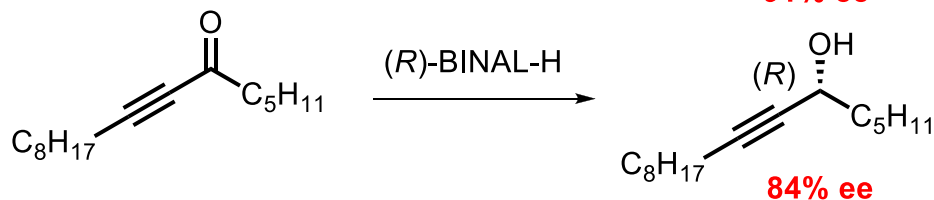
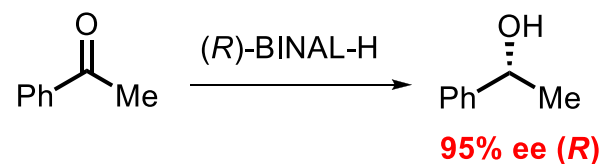
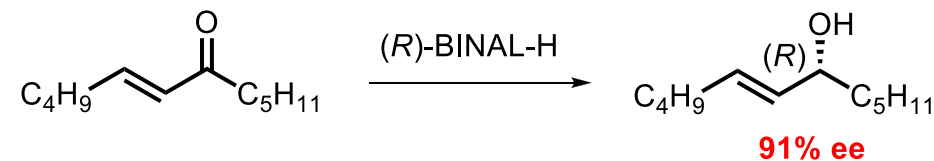
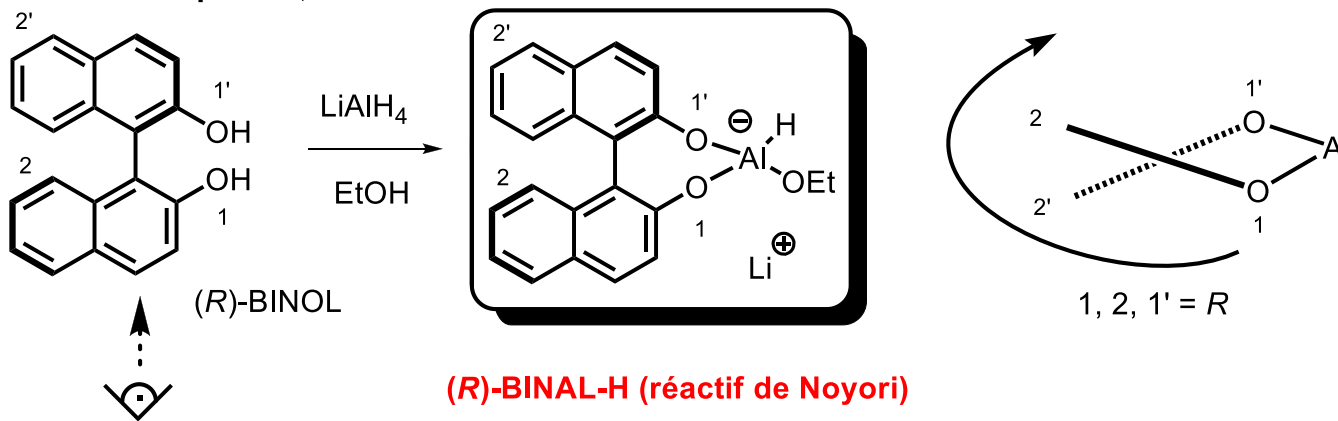
## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.1 Réductions par hydrures métalliques (hétérobimétallique)

hydrures modifiés - BINAL-H (réactif de Noyori) :



auxiliaires chiraux : diphenol, alcool ...

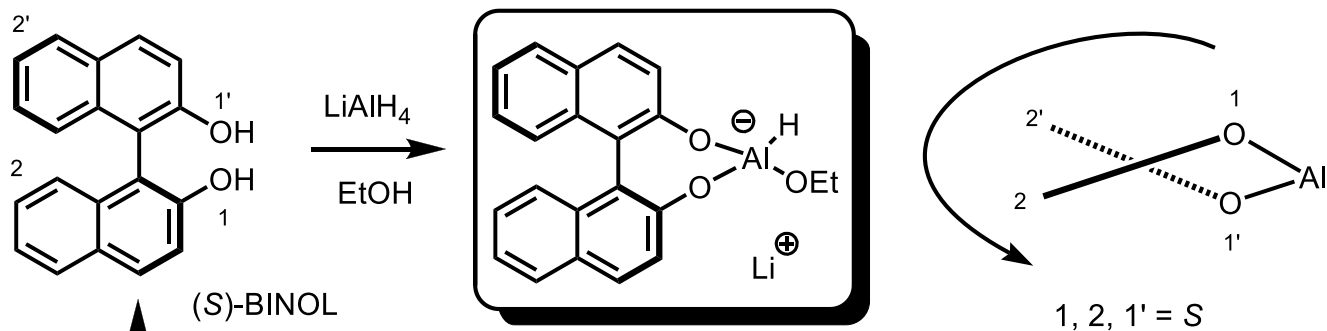


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

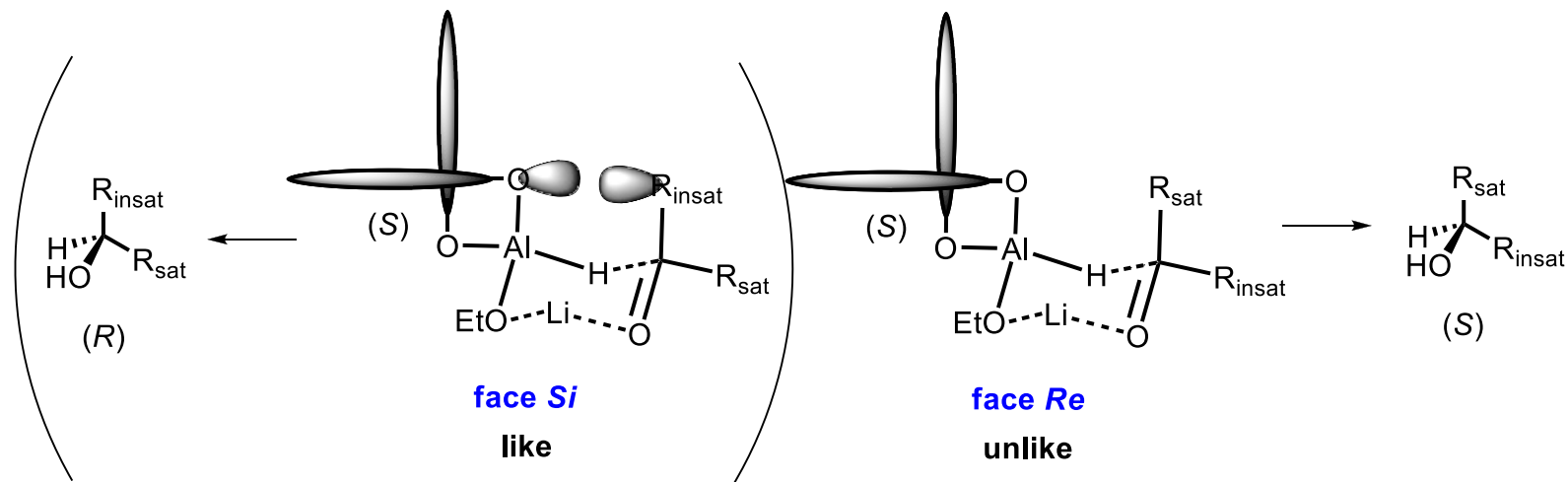
## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.1 Réductions par hydrures métalliques (hétérobimétallique)

hydrures modifiés - BINAL-H (réactif de Noyori) :



### Modèle d'induction asymétrique

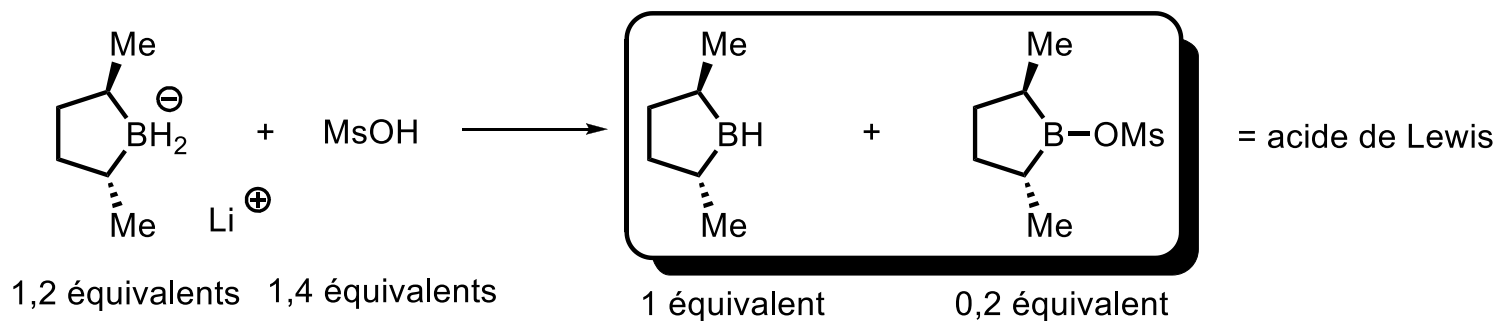


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

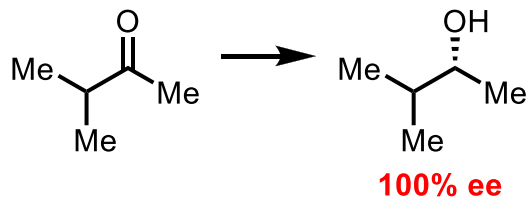
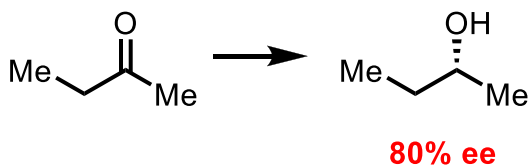
## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.1 Réductions par hydrures métalliques (homobimétallique)

Alkylboranes : 2,5-diméthylborolane (réactif de Masamune)



Exemples de réduction :

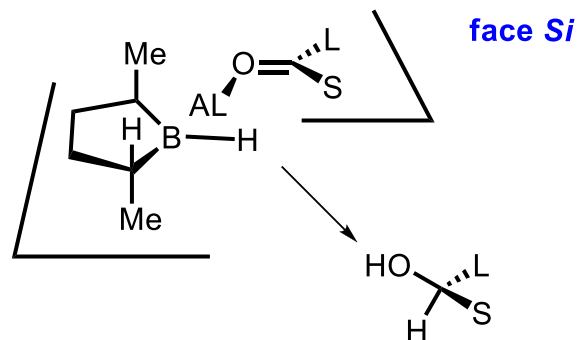
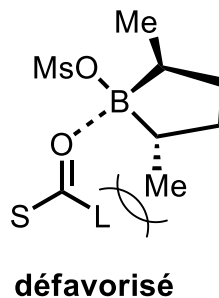
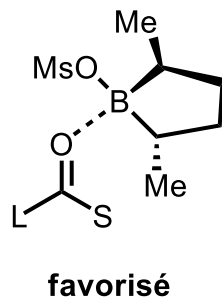


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.1 Réductions par hydrures métalliques (homobimétallique)

Alkylboranes : 2,5-diméthylborolane (réactif de Masamune)

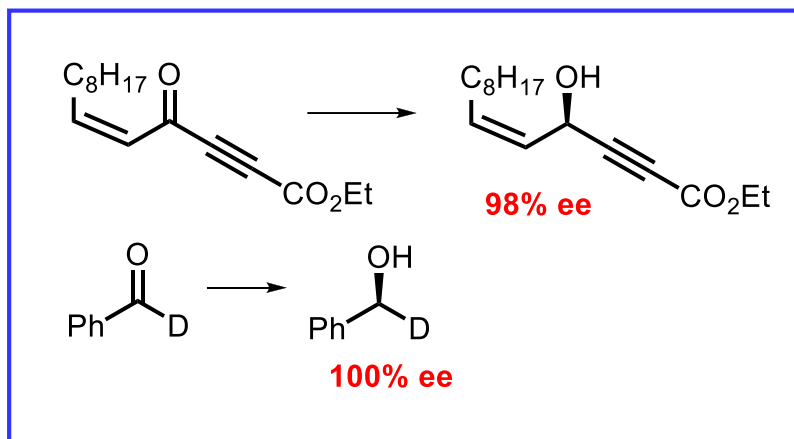
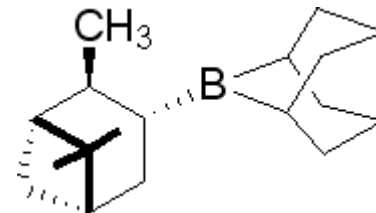
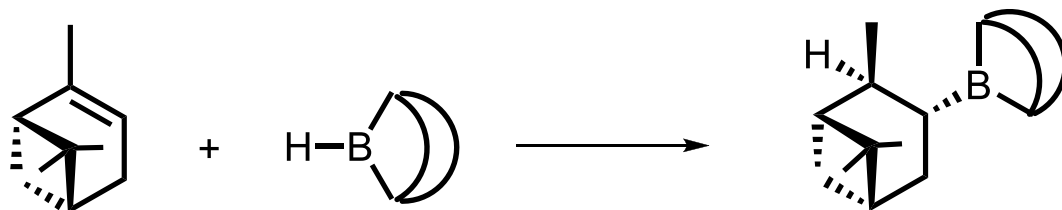


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.2. Réductions par transfert d'hydrure (monométallique)

Alkylboranes : alpine-borane (réactif de Midland)



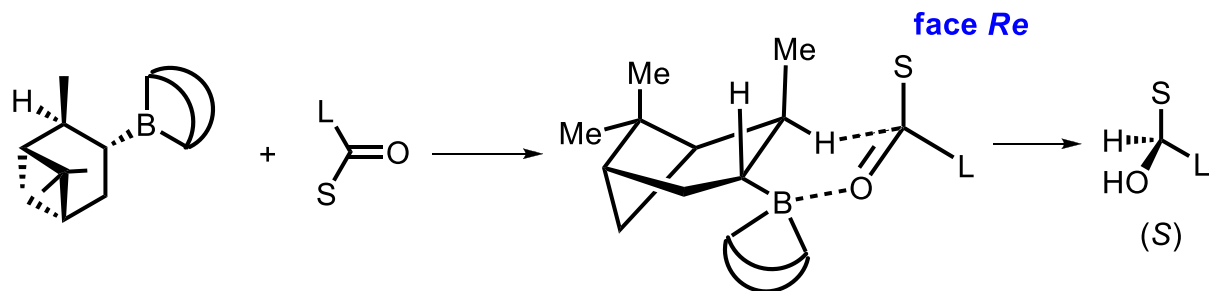


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

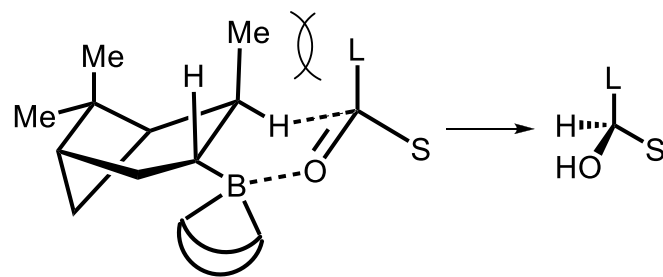
## 3.2. Réductions asymétriques de cétones

### 3.2.2. Réductions par transfert d'hydrure (monométallique)

Alkylboranes : *alpine-borane* (réactif de Midland)



unlike (favorisé)



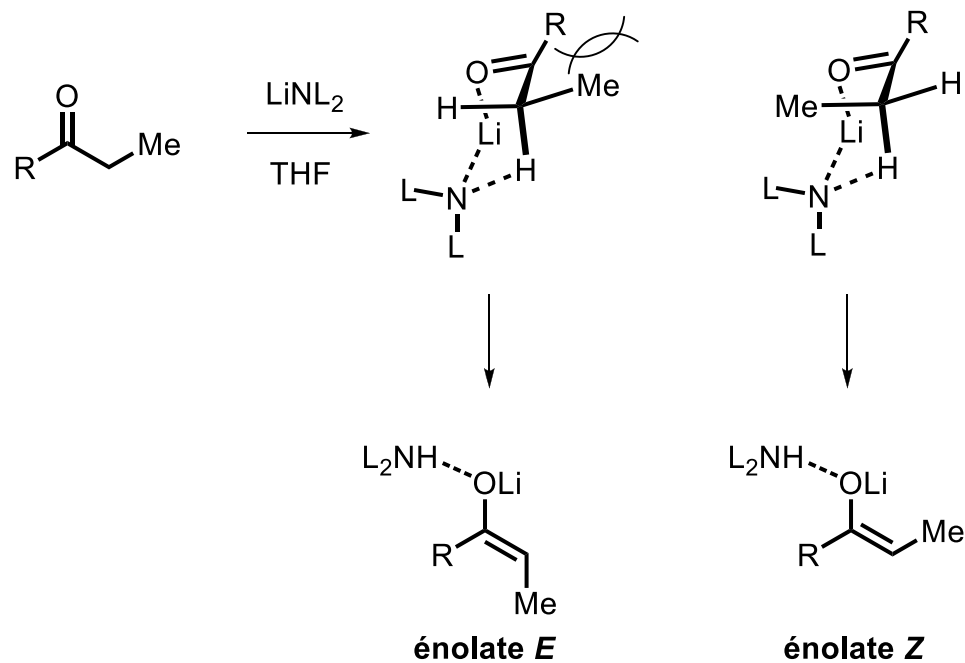
like (défavorisé)

# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiés

Les amidures de lithium forment des complexes avec les composés carbonylés :

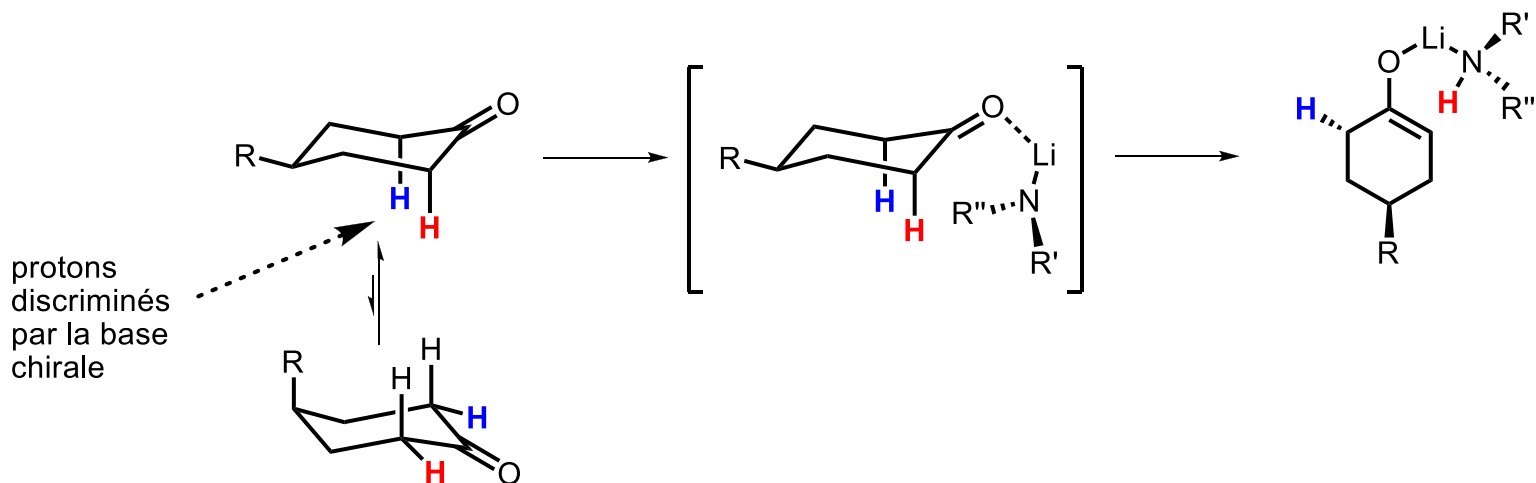
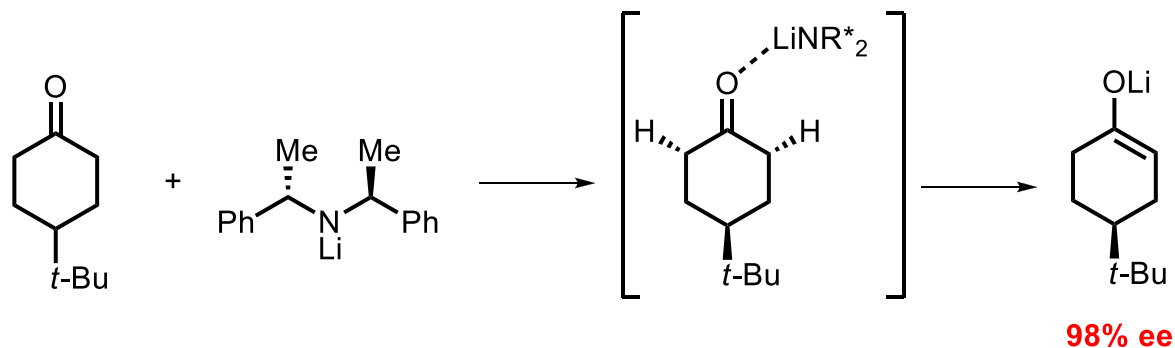


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiés

Déprotonation de cétones :



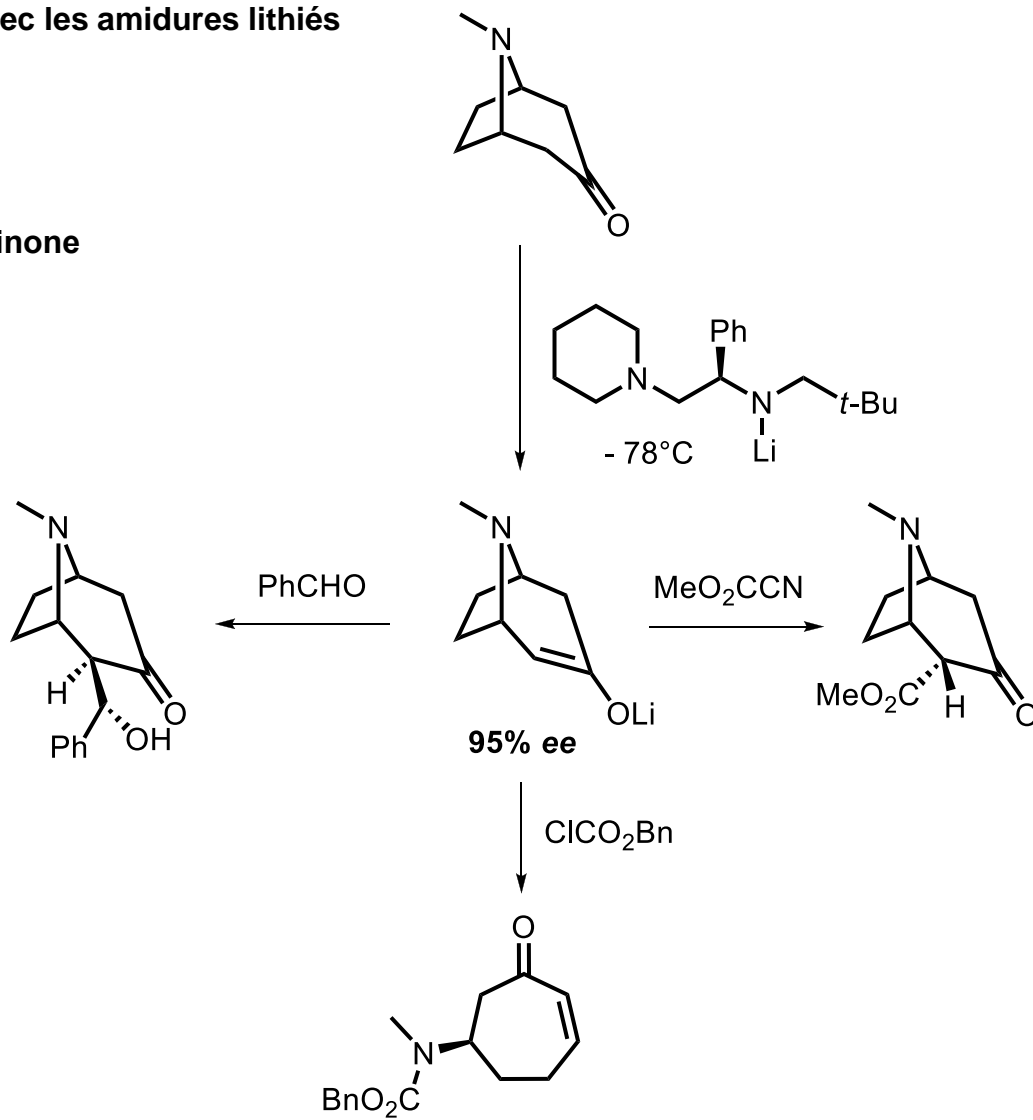
# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiés

Déprotonation de cétones :

Exemples d'applications en série tropinone

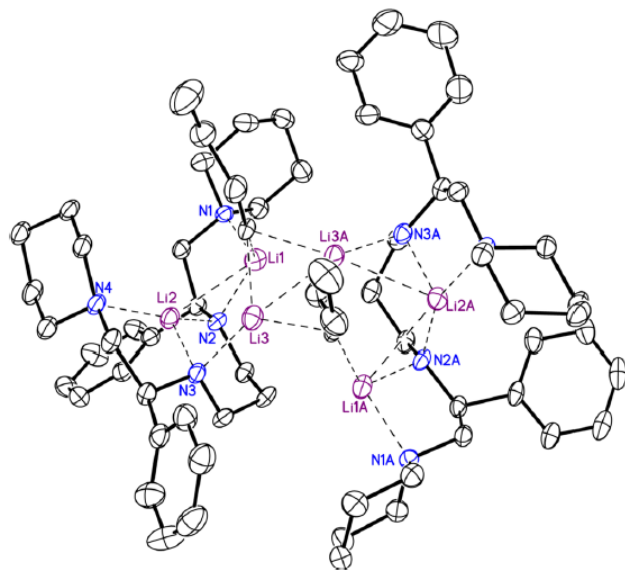
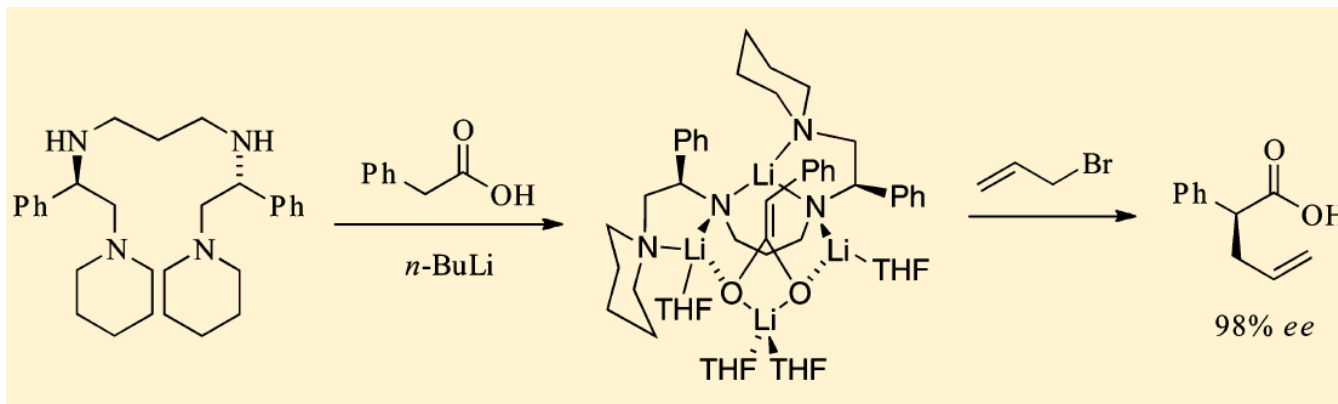


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

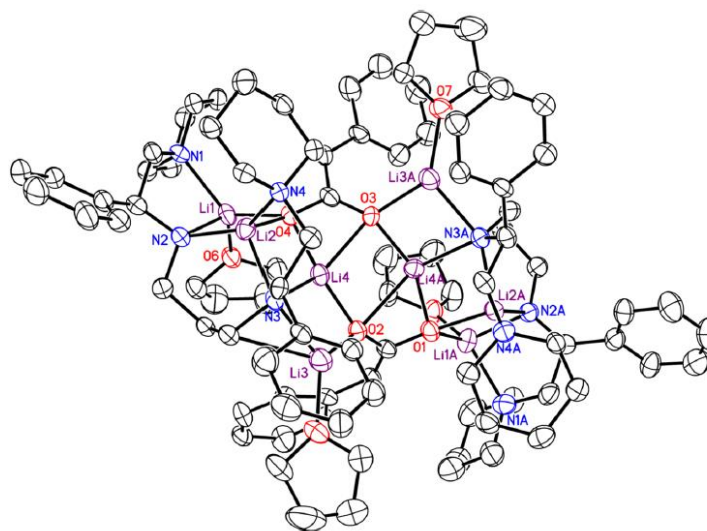
## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiées

Exemple d'application (*JACS* 2013, 135, 16853), le mécanisme est très complexe



L'amidure forme des agrégats ...



... le composé déprotonné aussi.

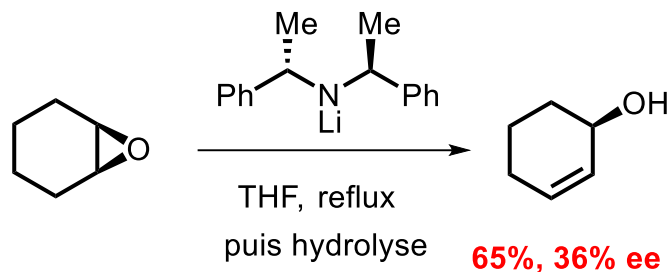
# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

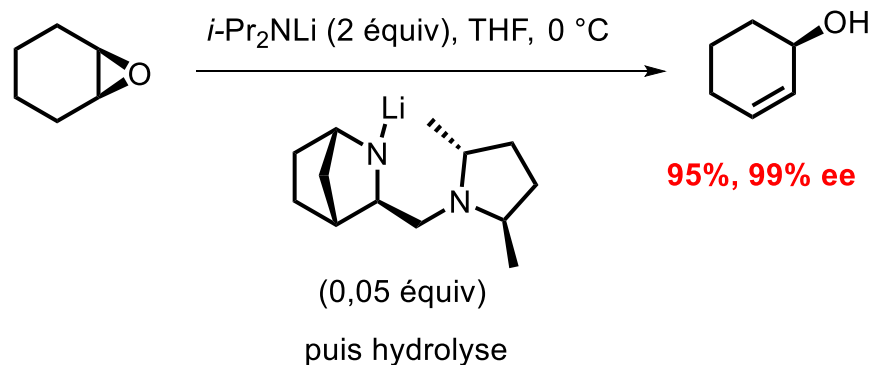
### 3.3.1. Déprotonations asymétriques avec les amidures lithiés

Déprotonation d'époxydes ; isomérisation en alcools allyliques :

« Stoechiométrique » en information chirale :



« Catalytique » en information chirale :

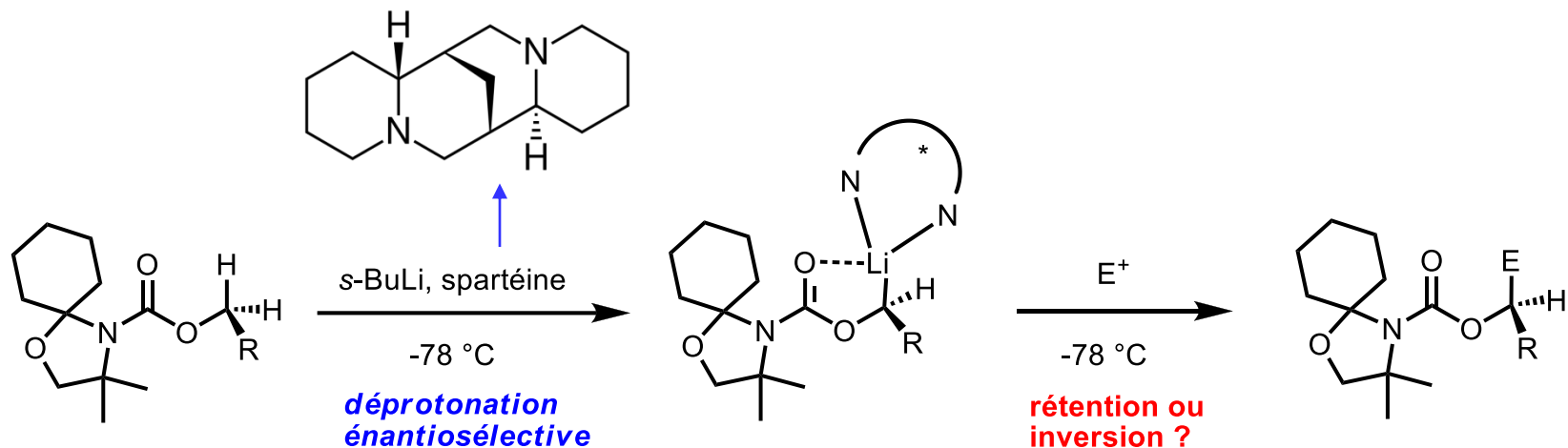


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.2. Déprotonations asymétriques avec les organolithiens

*α*-oxyorganolithiens stabilisés par coordination (chélation)



Rétention :  $\text{E} = \text{RX}$

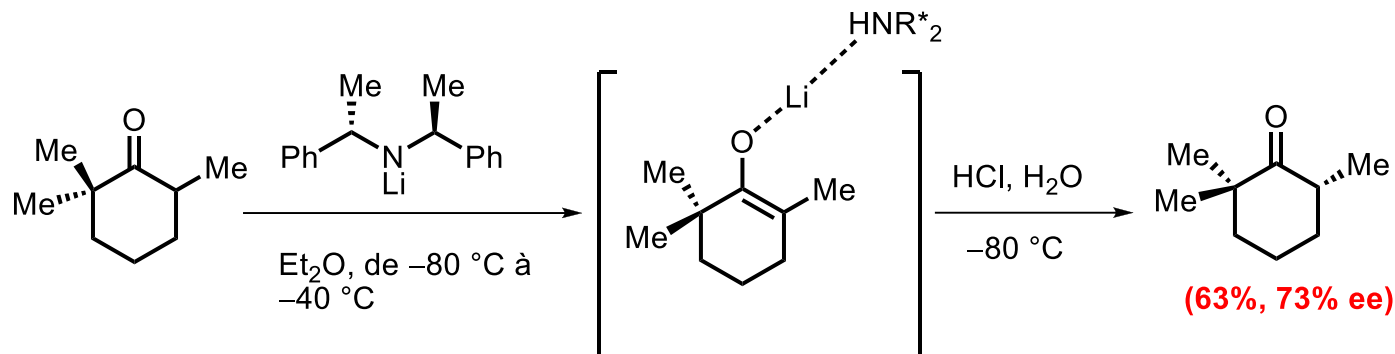
Inversion :  $\text{E} = \text{Me}_3\text{SnCl}, \text{RCOCl}, \text{CO}_2$

# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

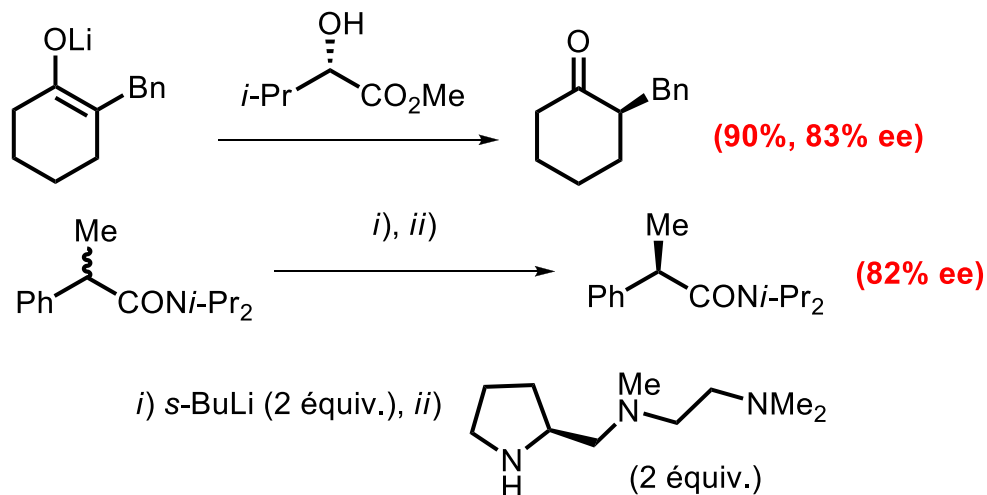
## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.3. Protonations asymétriques d'énolates

Protonation d'énolates chiraux par des donneurs de protons achiraux :



Protonation d'énolates achiraux par des donneurs de protons asymétriques :



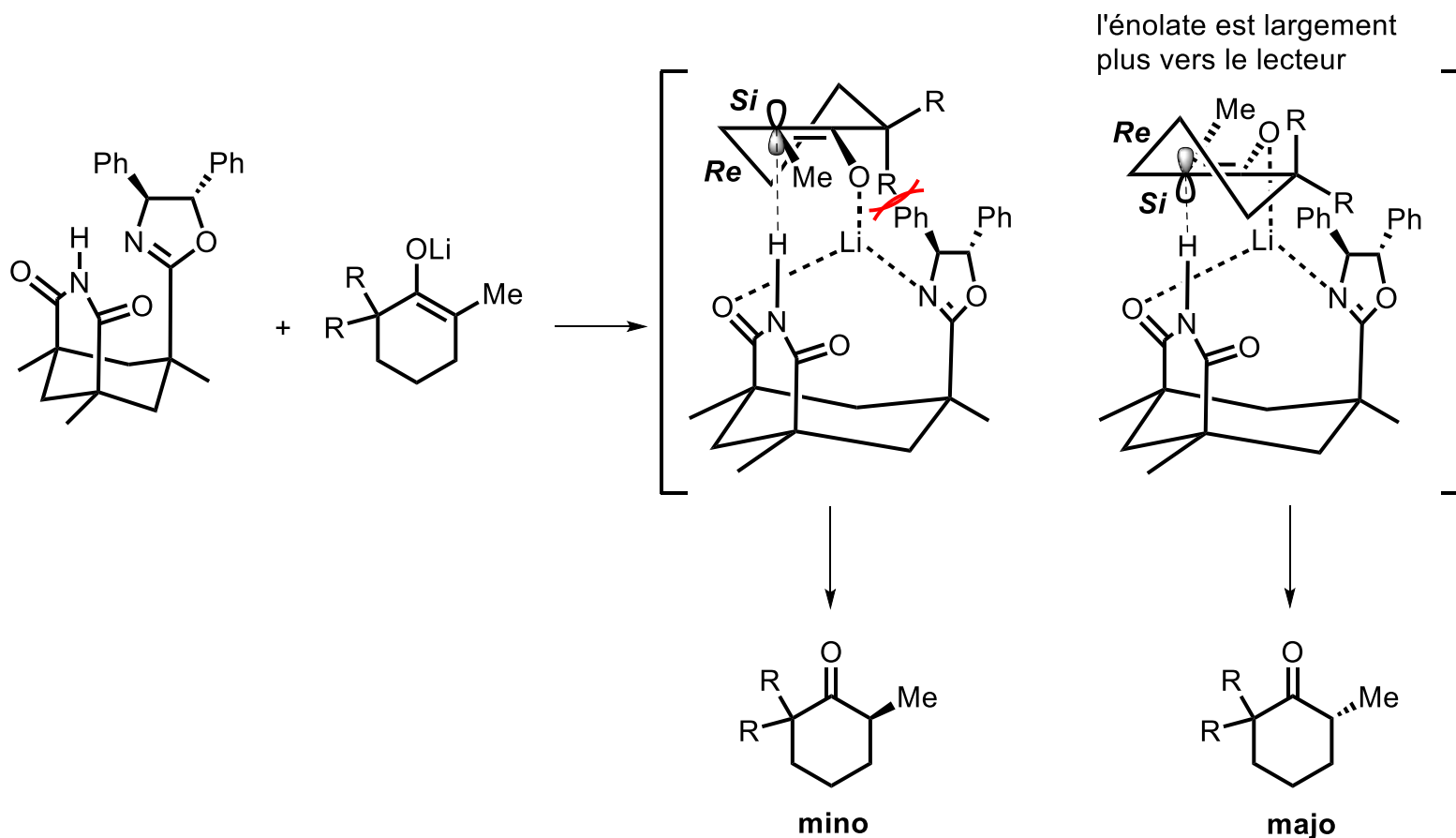


# 3- Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives

## 3.3. Déprotonation, protonation asymétriques

### 3.3.3. Protonations asymétriques d'énolates

Protonation d'énolates achiraux par des donneurs de protons asymétriques : méthode de Yamamoto





# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

---

## *4.0. Introduction*

## *4.1. Hydrogénation de liaisons C=C et C=N*

## *4.2. Réduction de cétones par les boranes*

## *4.3. Hydrogénation de cétones*

## *4.4. Isomérisation d'allylamine*

## *4.5. Époxydation d'alcools allyliques*

## *4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés*

## *4.7. Époxydation d'alcènes cis non fonctionnalisés*

## *4.8. Dédoublage cinétique d'époxydes*

## *4.9. Réactions de couplage*

## *4.10. Organocatalyse*

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiométriques

## 4.0. Introduction

### Les premiers cas de réactions énantiométriques catalytiques



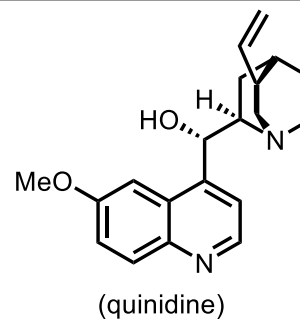
L. Rosenthaler, 1908.

Emulsin: ~ 95% ee

G. Bredig, P. S. Fiske, 1912.

Quinidine: ~ 8% ee

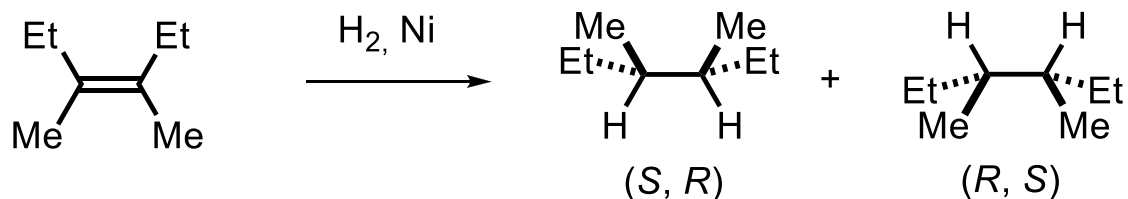
Emulsin = enzyme



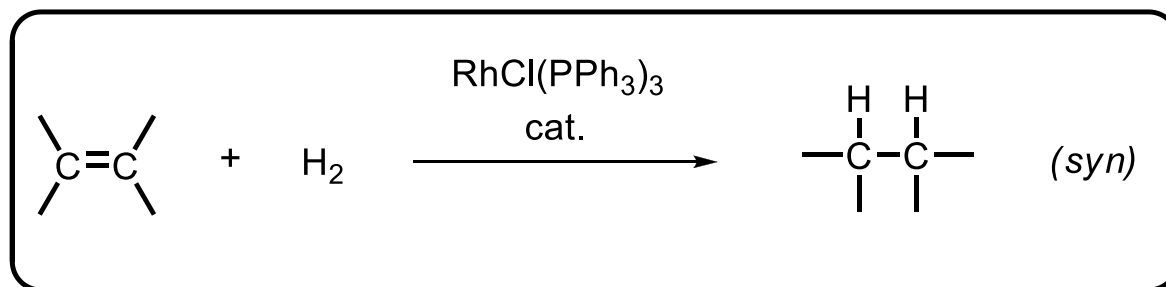
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

Jusqu'en 1966, on pensait que l'hydrogénation des alcènes nécessitait un support (Pd/C, Ni ...).  
Difficile d'envisager une version asymétrique dans ces conditions hétérogènes.



En 1966, Wilkinson rapporte le premier catalyseur soluble en milieu organique hautement actif  
Pour l'hydrogénation des alcènes (phase homogène).  
(prix Nobel en 1973).

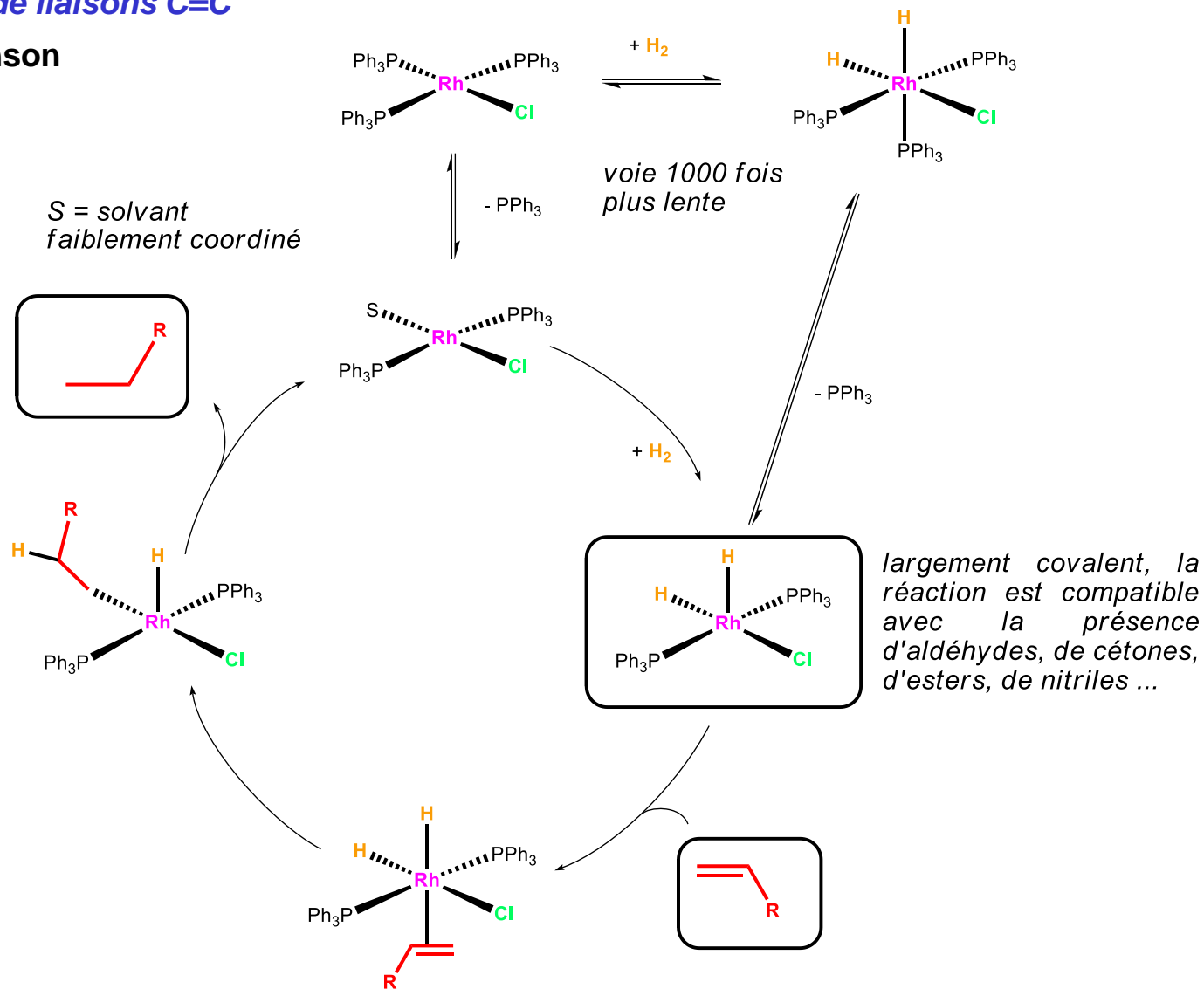


Est-il possible de préparer une version chirale du catalyseur de Wilkinson ? Il faudrait utiliser un analogue chirale de la triphénylphosphine ...

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

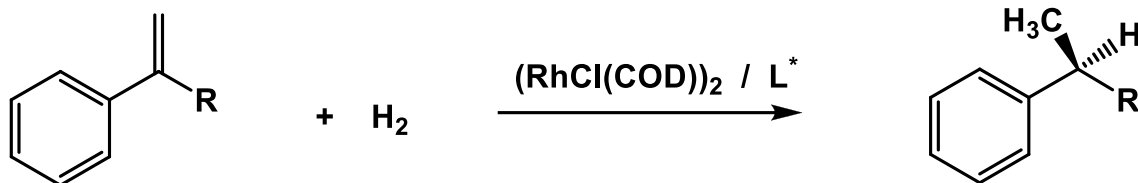
### Catalyseur de Wilkinson



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

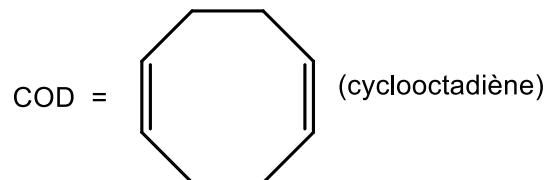
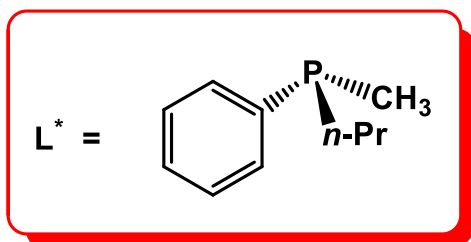
### Premiers exemples d'hydrogénations homogènes asymétriques



R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 8% ee (Horner, 1968)

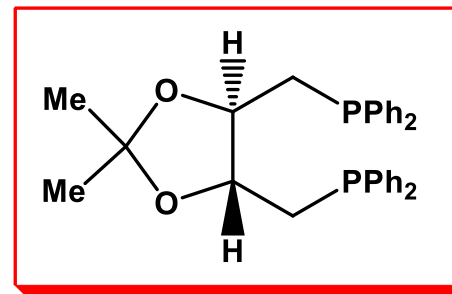
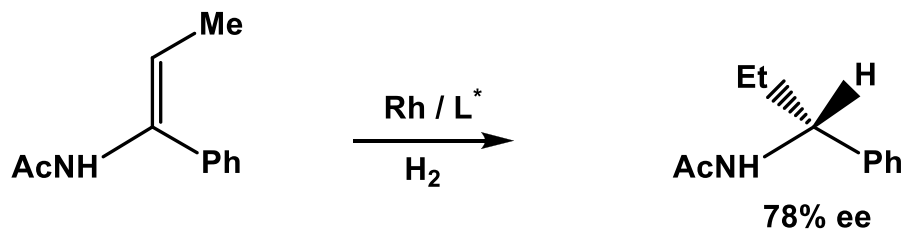
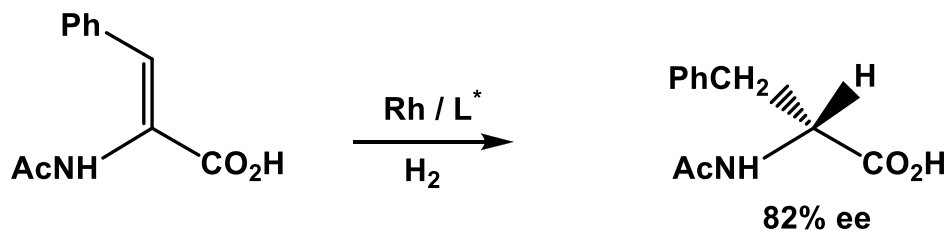
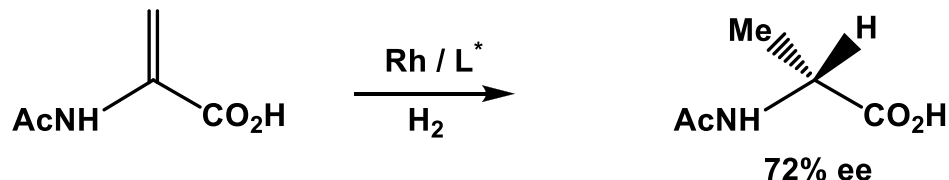
R = CO<sub>2</sub>H : 15% ee (Knowles, 1968)

↓  
Nobel 2001



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C



DIOP

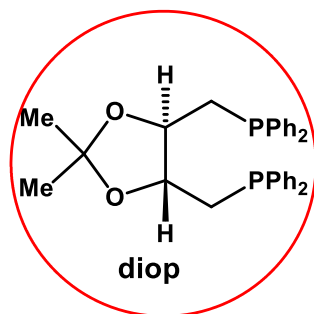
H. B. Kagan, 1971



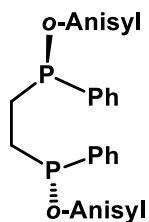
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

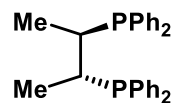
DIPHOSPHINES CHIRALES PREPAREES DEPUIS 1971



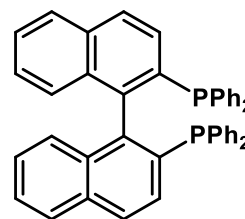
Kagan et al., 1971



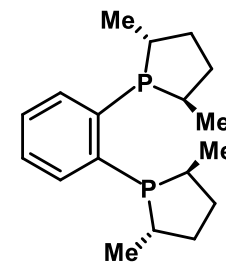
Knowles et al., 1975



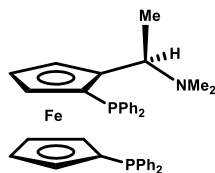
Bosnich et al., 1977



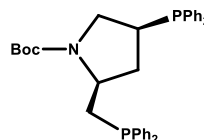
Noyori et al., 1980



Burk et al., 1991

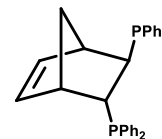


Hayashi, Kumada, 1974



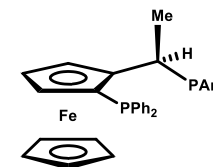
bppm

Achiwa, 1976



norphos

Brunner et al., 1979



josiphos

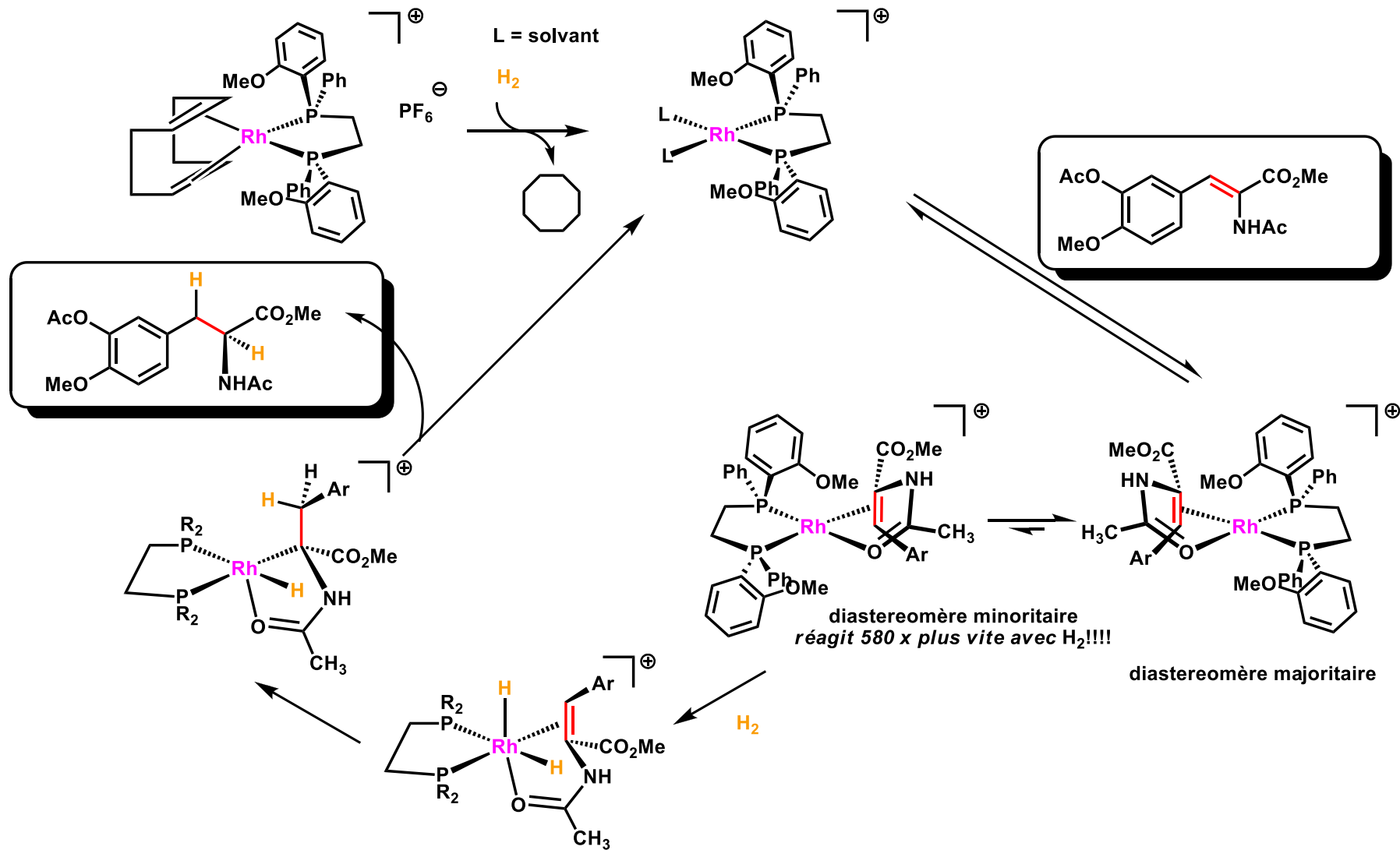
Togni et al., 1994



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

(mécanisme élucidé par Halpern)



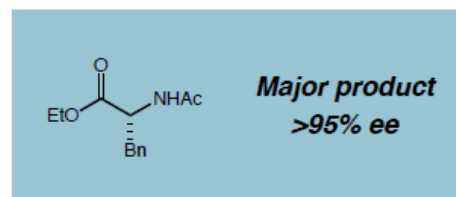
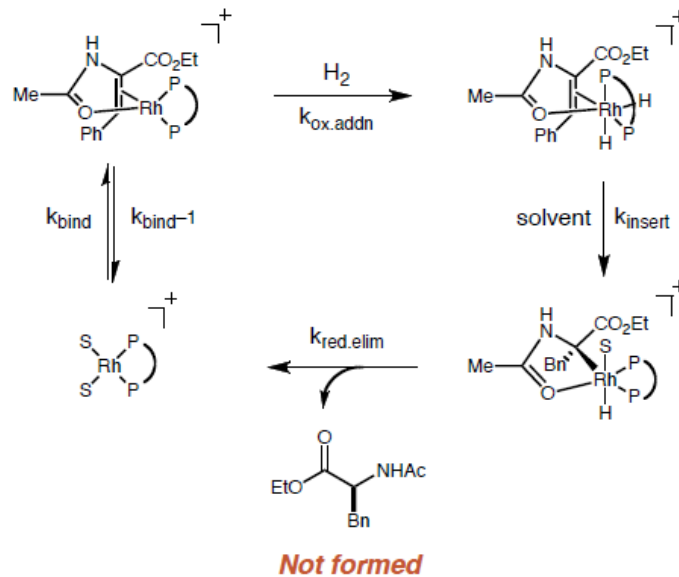
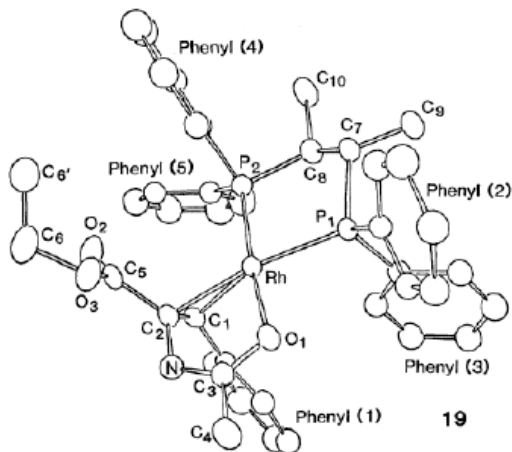
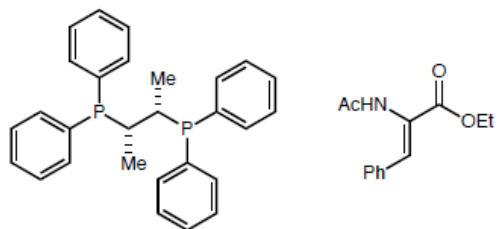
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

(mécanisme élucidé par Halpern)

### Halpern's X-Ray Structure

■ Halpern solves structure of related complex

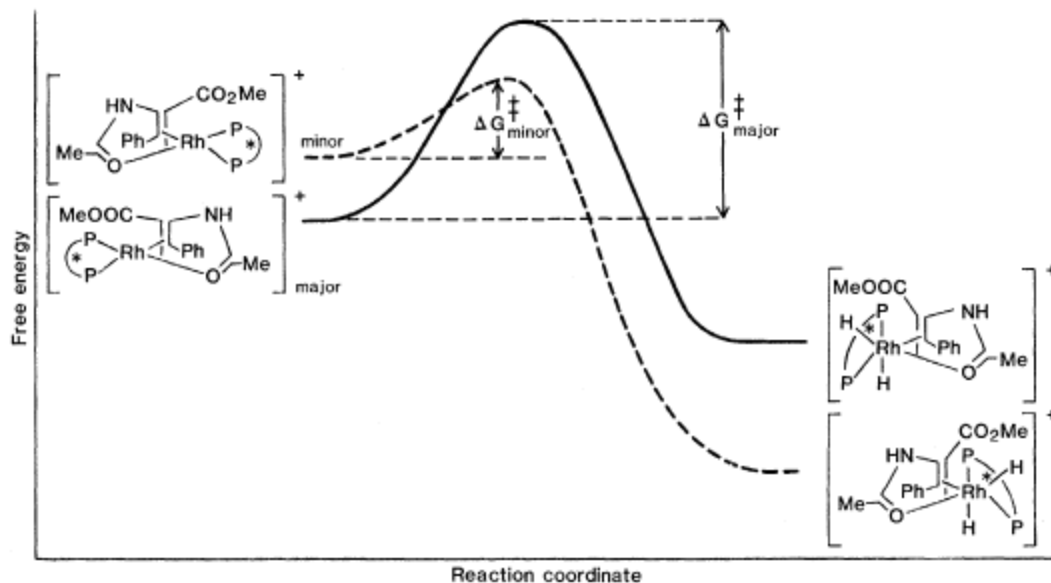


Halpern, J. *Science*, **1982**, 217, 401.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

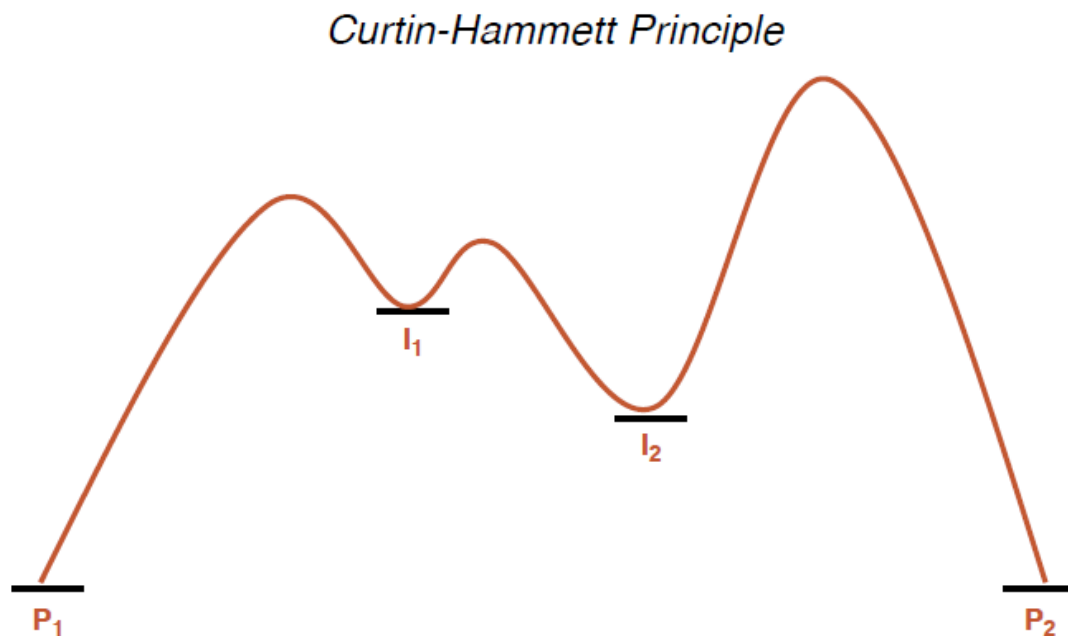
(mécanisme élucidé par Halpern)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

(mécanisme élucidé par Halpern)

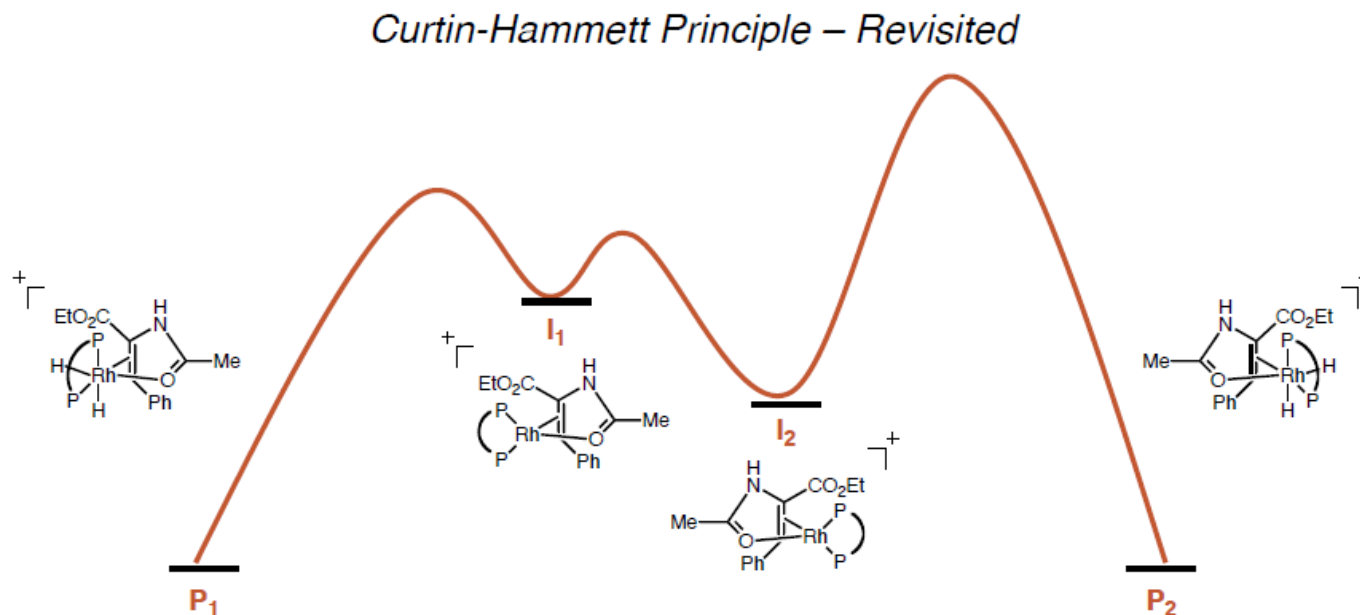


- A kinetic (mathematical) concept
- If  $I_1/I_2$  interconversion is rapid, selectivity is determined by I to P transition state
- To what extent would this affect important catalytic systems?

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

(mécanisme élucidé par Halpern)

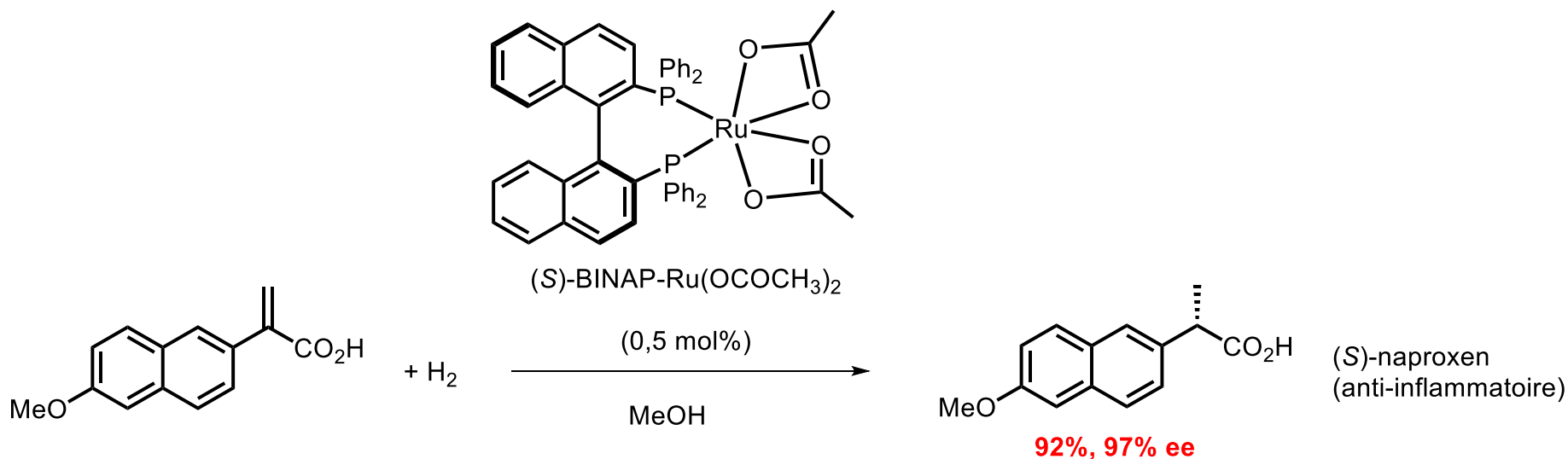
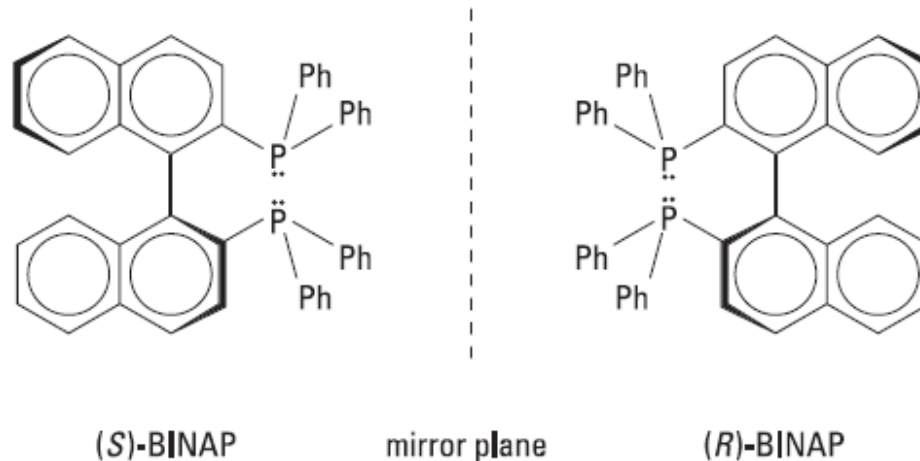


	$p_{H_2}$ (atm)	%ee (S,S-BPPM)
■ Predicted effect of increasing $p_{H_2}$ ?	1	84
■ Eventually, outcompete isomerization	5	62
	20	21
■ Inverse temperature effects	50	5
	100	8

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

### Ligands de Noyori (BINAP)



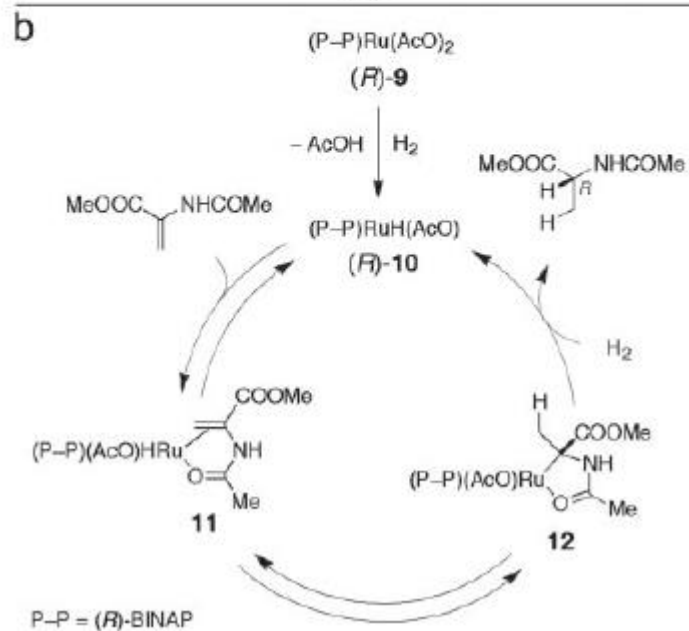
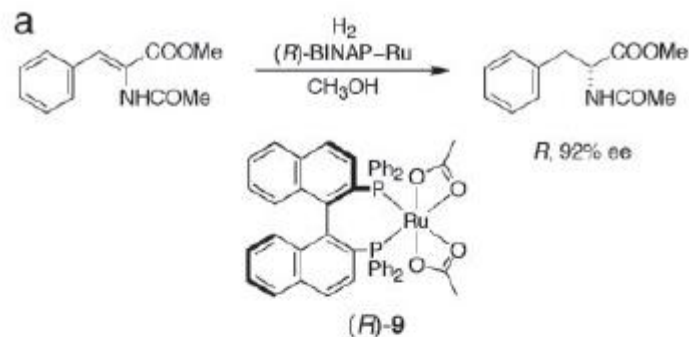
En France, Naprosyne®



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

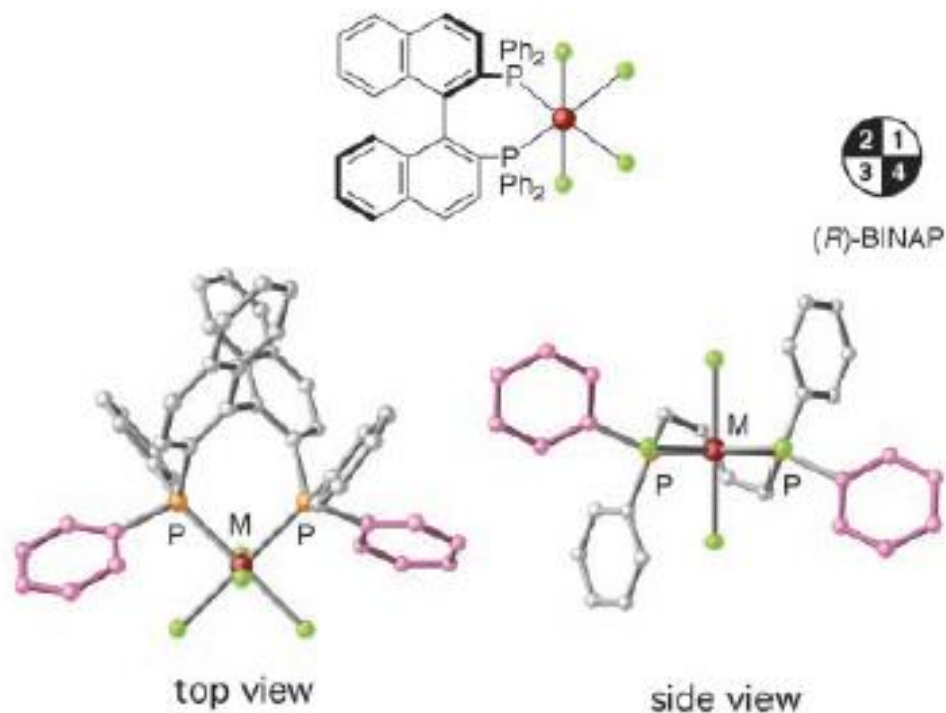
### Ligands de Noyori (BINAP)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

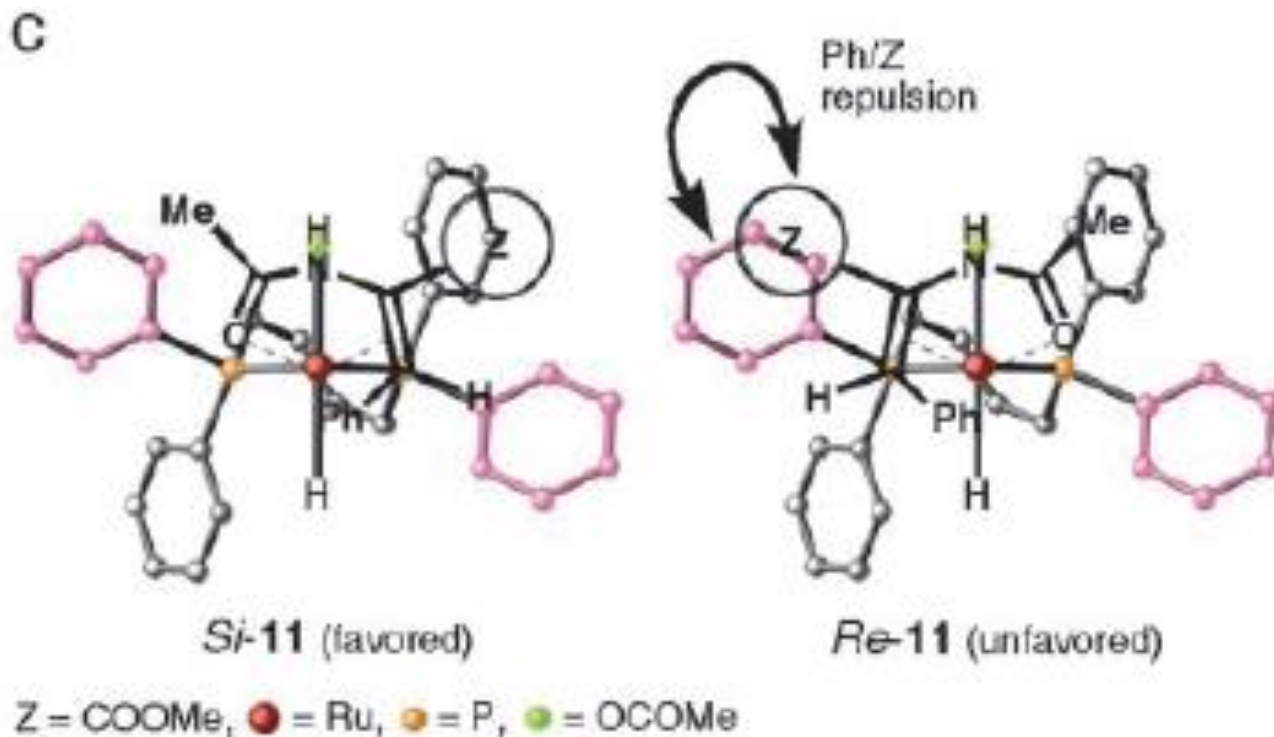
Ligands de Noyori (BINAP)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

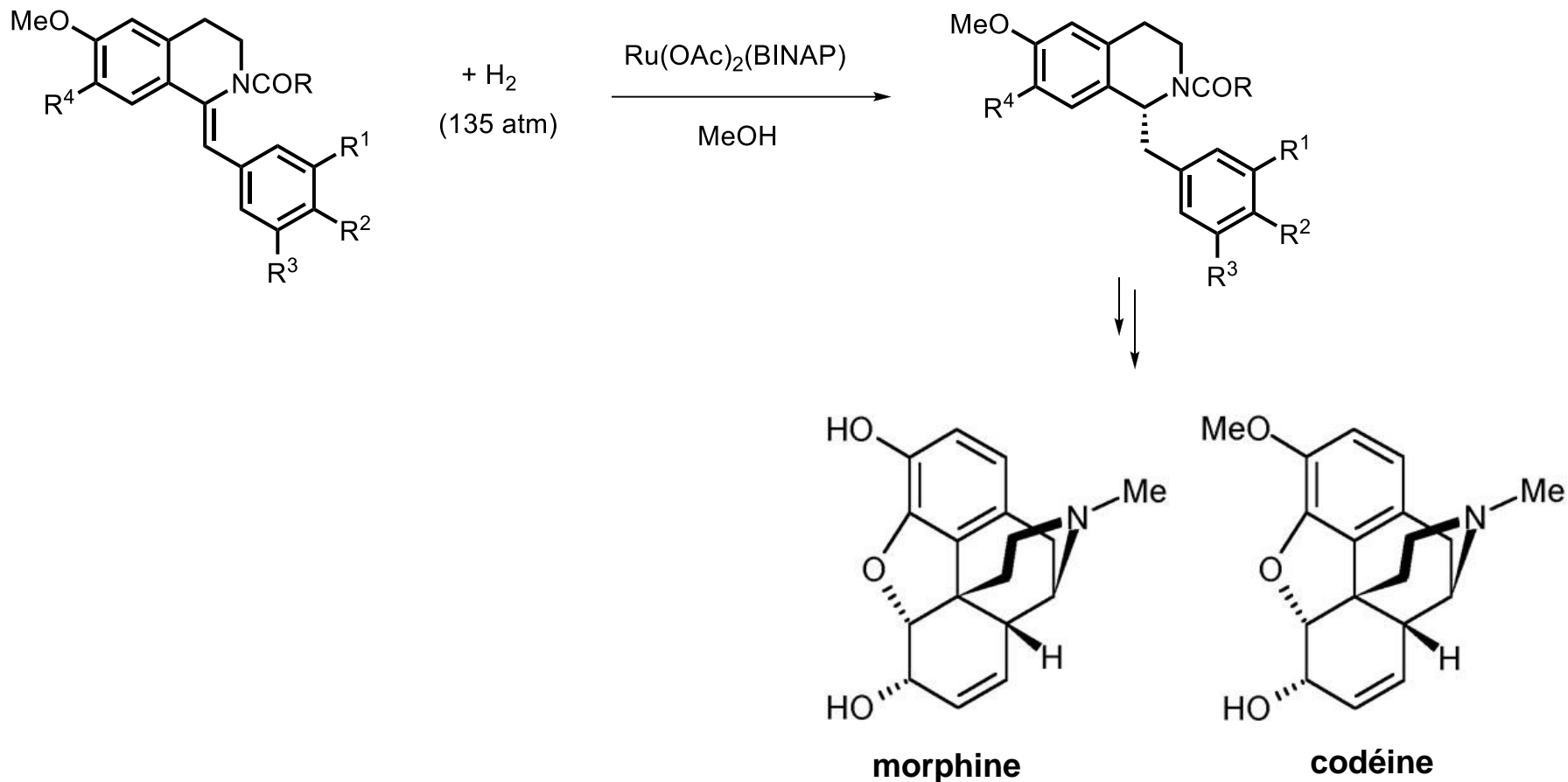
Ligands de Noyori (BINAP)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

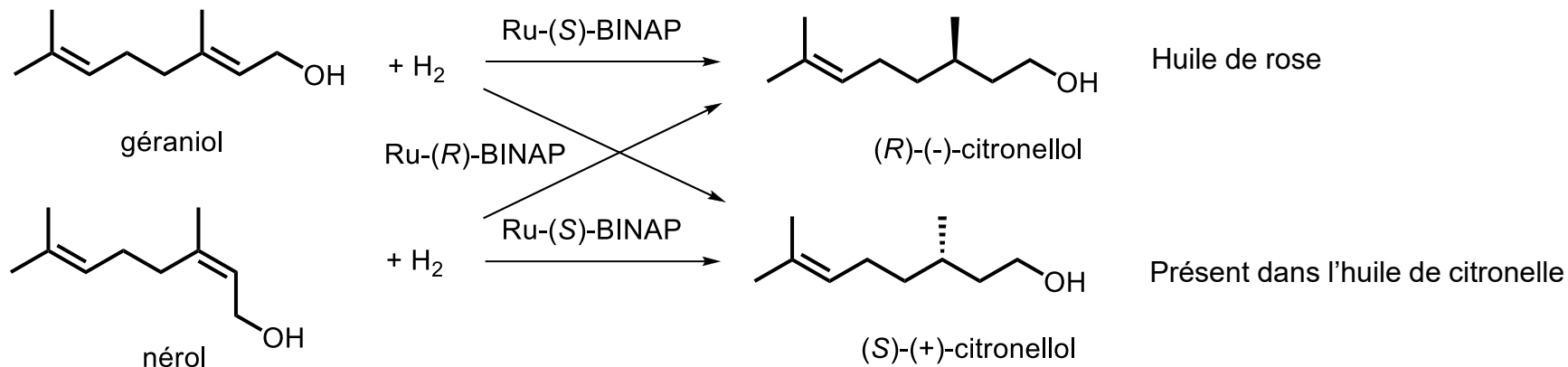
### Ligands de Noyori (BINAP)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C

Synthèse industrielle de parfums et répulsifs d'insectes

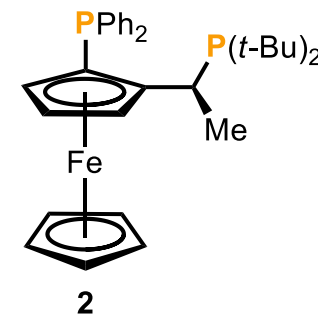
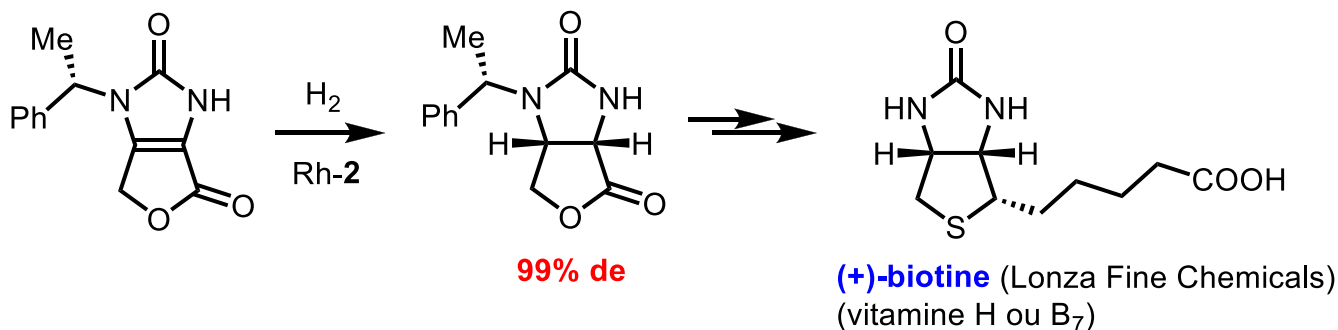
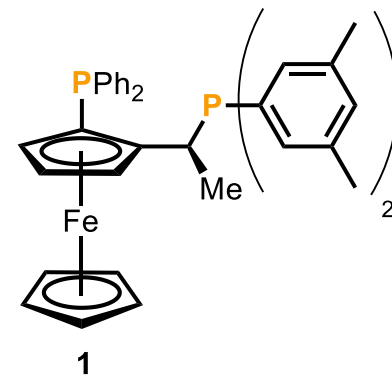
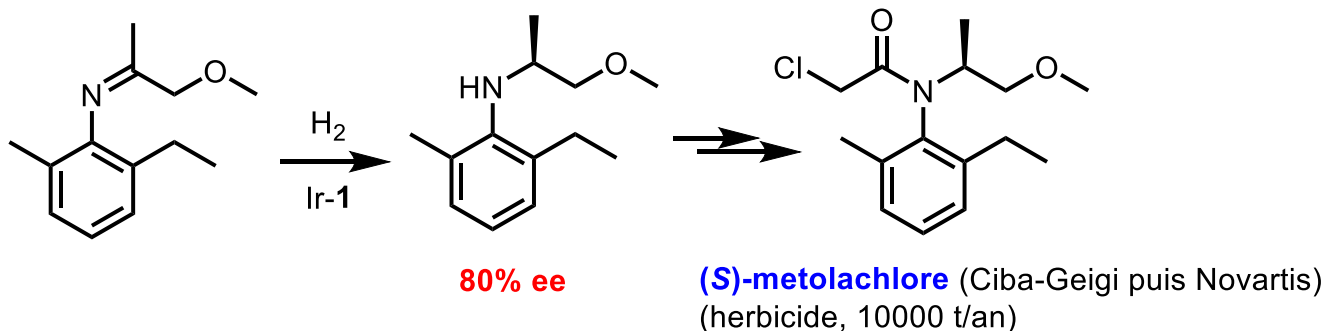


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C et C=N

### Ligands de Togni (JOSIPHOS)

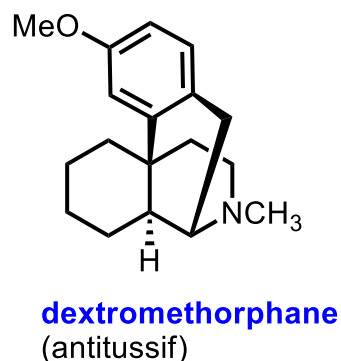
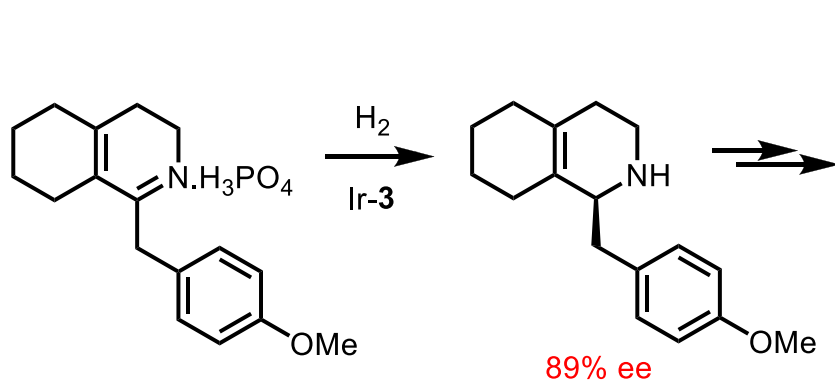
“largest volume application of asymmetric homogenous catalysis”



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

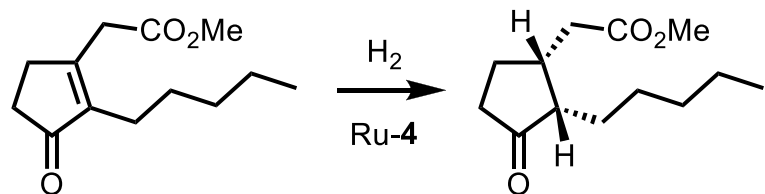
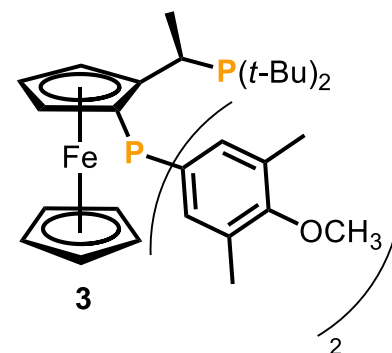
## 4.1. Hydrogénation de liaisons C=C et C=N

### Ligands de Togni (JOSIPHOS)



Aucune activité d'opioïde contrairement à l'énantiomère (levomethorphan)

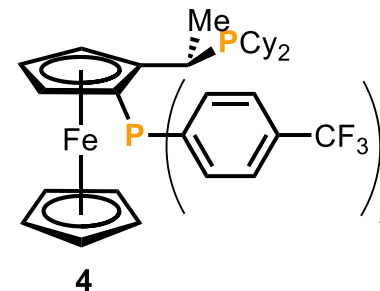
En France, Humex, Vicks, Clarix, Drill®



methyl dehydrojasmonate

**(+)-cis-Hedione®** ou **Paradisonne** en fonction du ee (Firmenich)

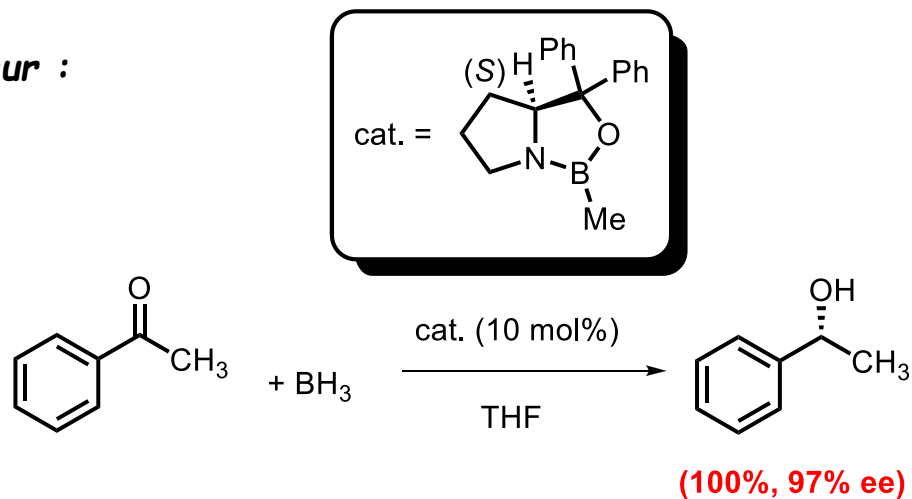
(ingrédient de parfum)

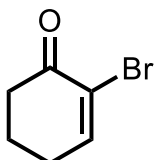
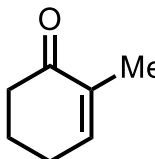


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.2. Réduction de cétones par les boranes

*Oxazaborolidines comme catalyseur :*



cétone	ee %
PhCOCH <sub>2</sub> Cl	98
	95
	96

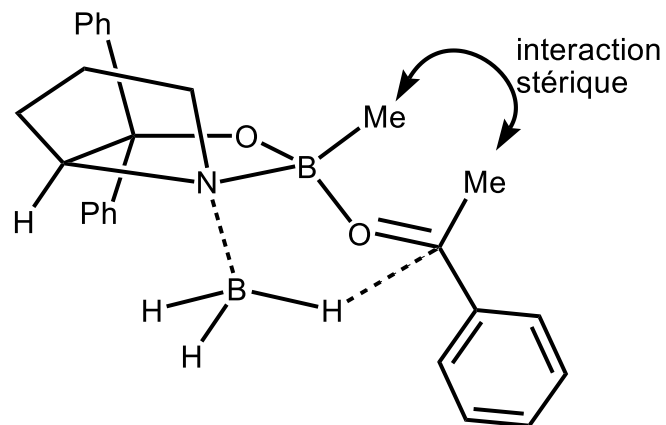
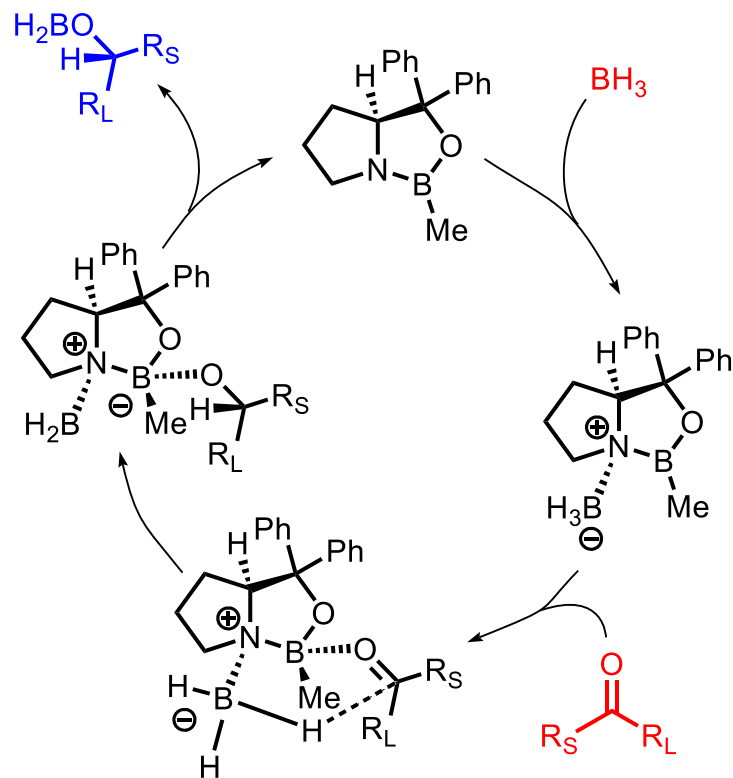


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.2. Réduction de cétones par les boranes

*Oxazaborolidines comme catalyseur :*

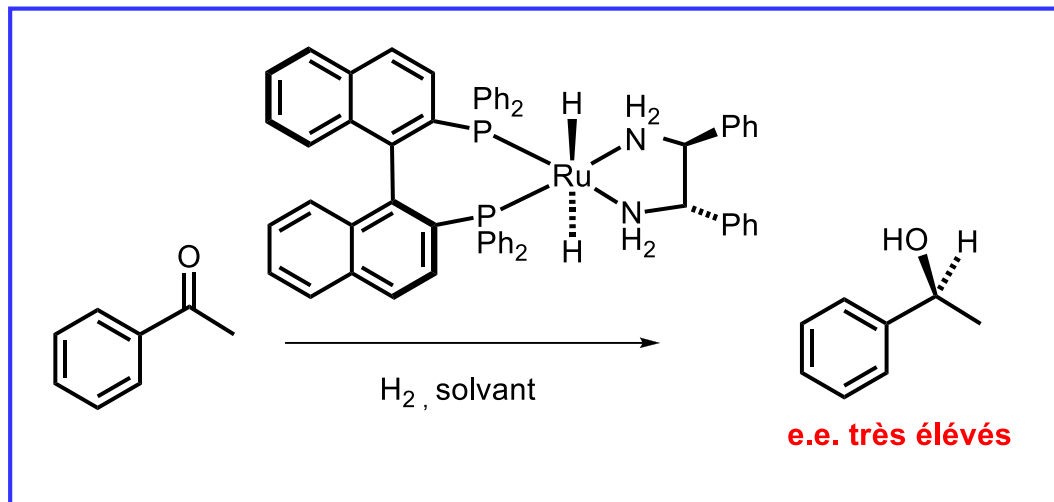
*Mécanisme ; modèle d'induction asymétrique :*



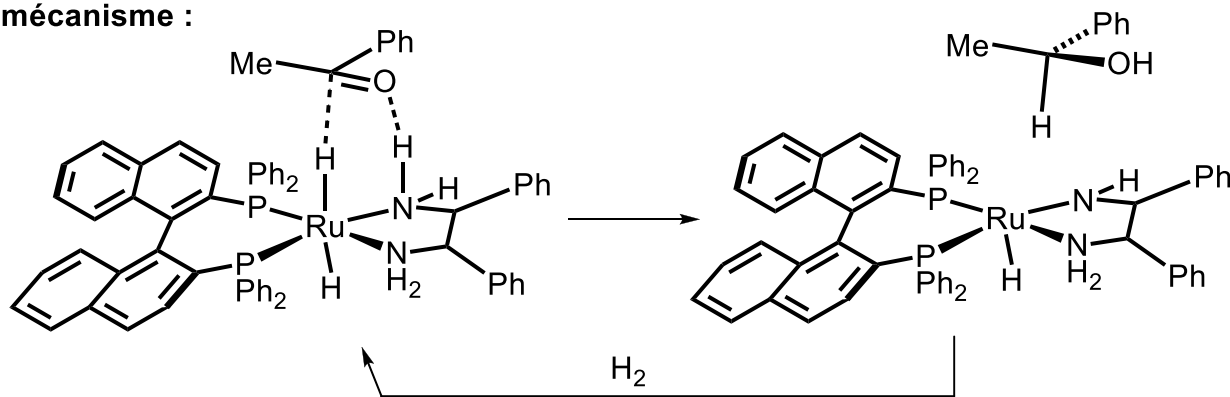
**NB : Un phényle est plus « large » qu'un méthyle**

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.3. Hydrogénation de cétones

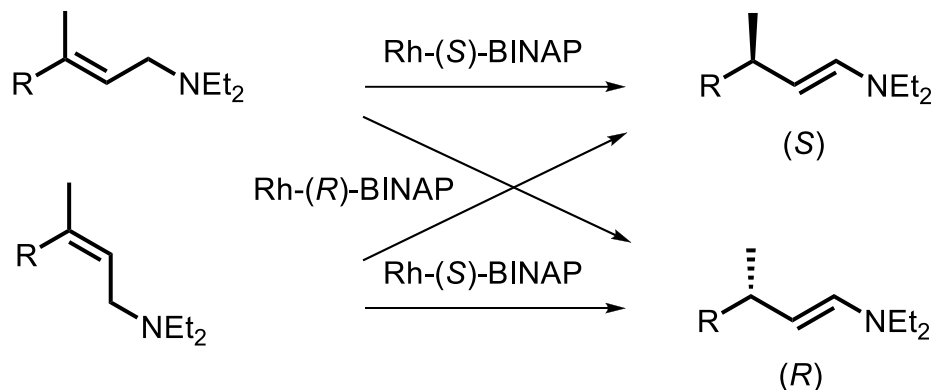


mécanisme :

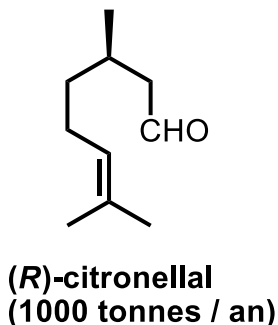
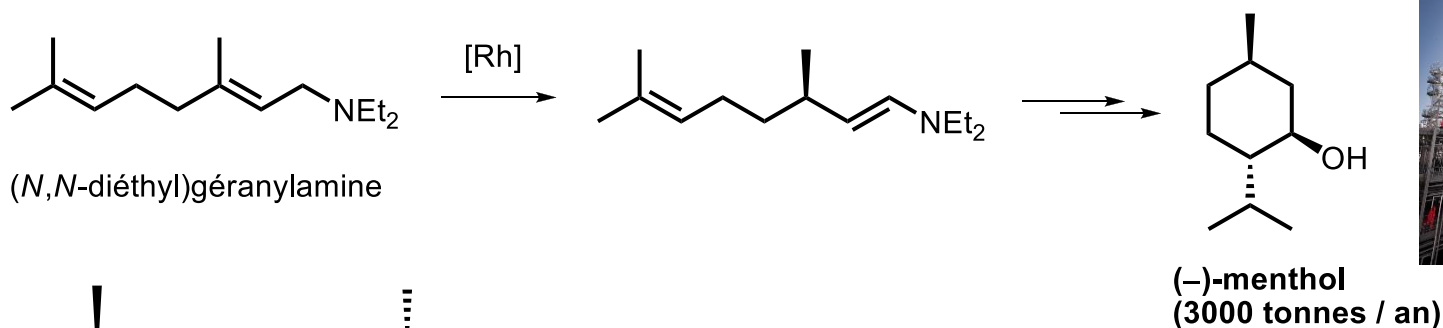


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

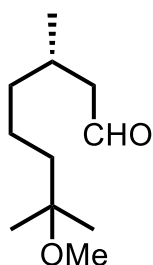
## 4.4. Isomérisation d'allylamine (synthèse du menthol)



Avec les complexes du rhodium : synthèse du (-)-menthol :



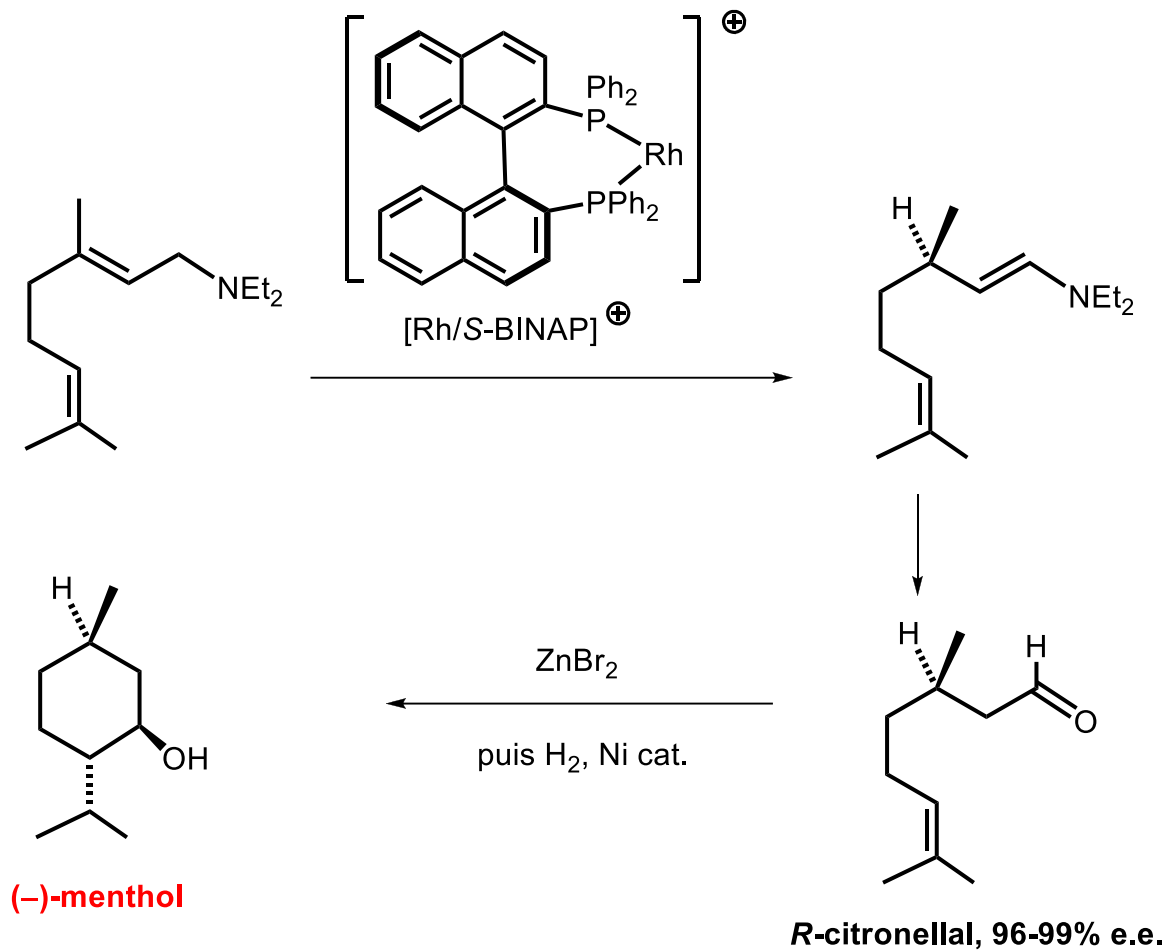
Huile essentielle de citronnelle



(10 tonnes / an, régulateur de croissance d'insectes)

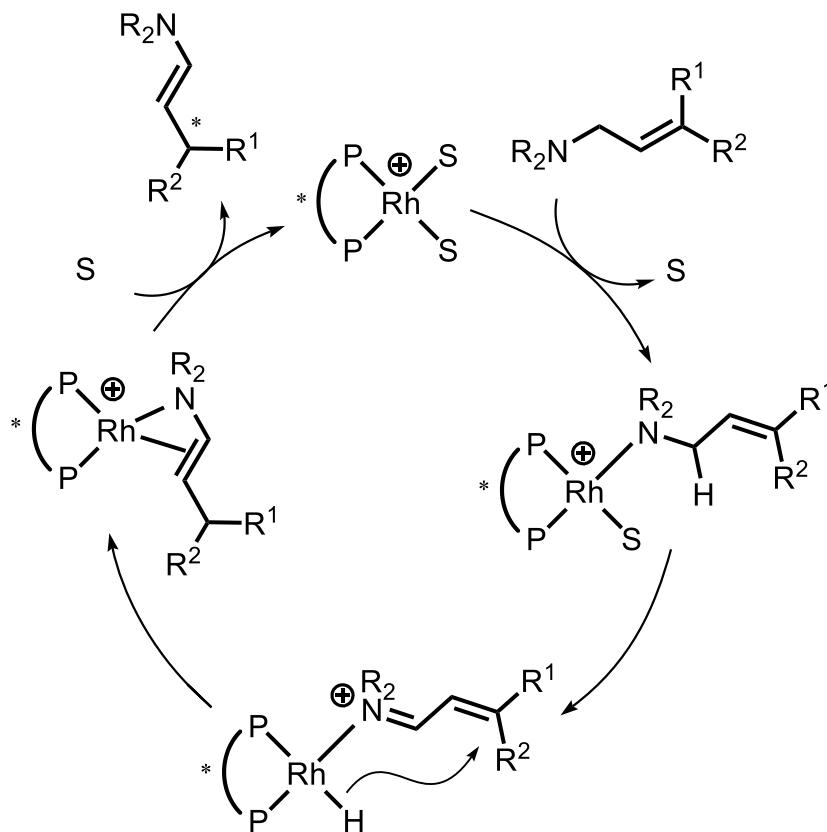
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.4. Isomérisation d'allylamines (synthèse du menthol)



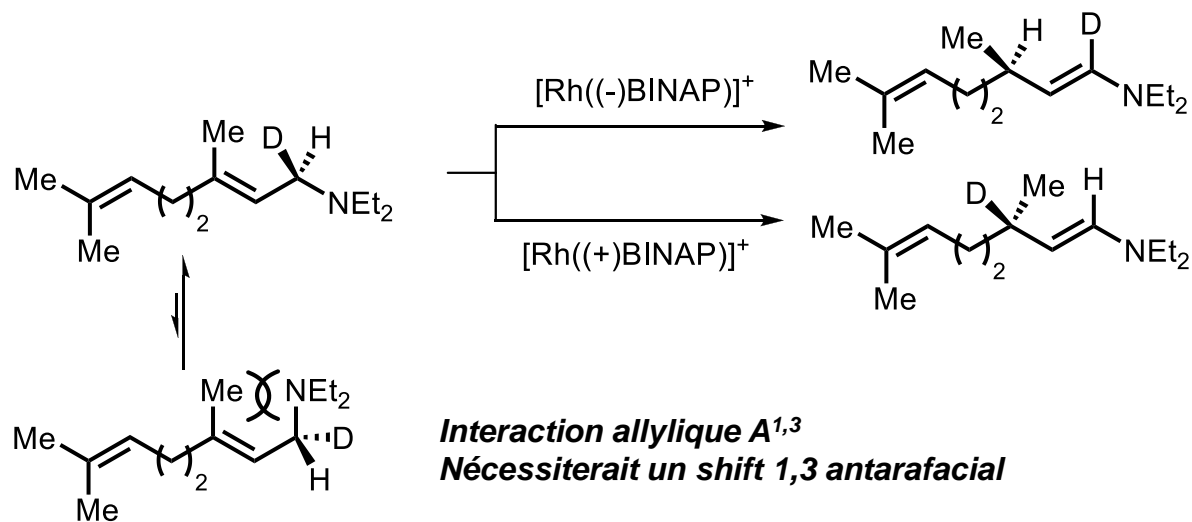
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.4. Isomérisation d'allylamines (synthèse du menthol)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.4. Isomérisation d'allylamines (synthèse du menthol)



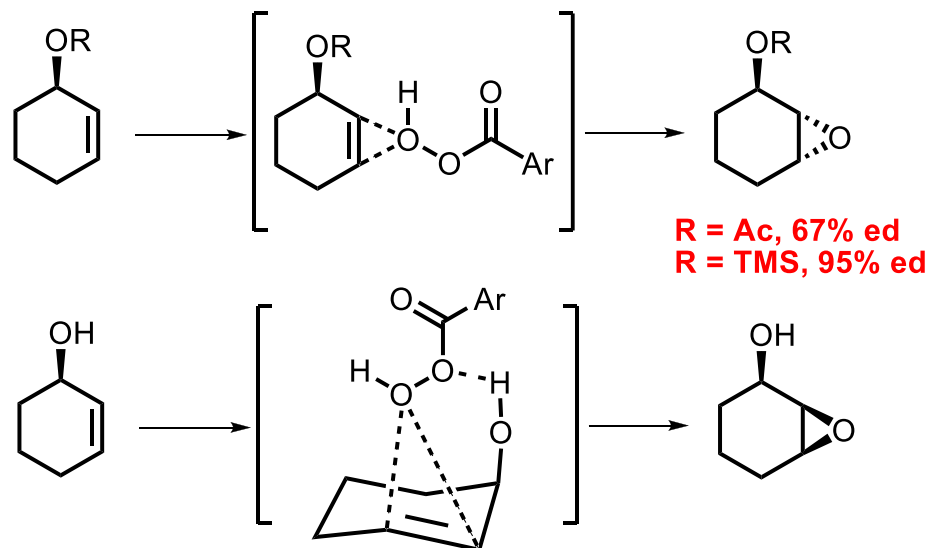
**Shift 1,3 de H suprafacial**  
**Pas d'effet isotopique sur la cinétique**

**Interaction allylique A<sup>1,3</sup>**  
**Nécessiterait un shift 1,3 antarafacial**

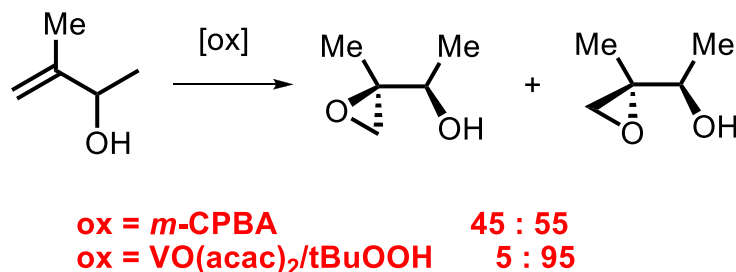
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (rappels)

Le groupement hydroxyle dirige l'époxydation :



L'utilisation d'un système catalytique modifie la stéréosélectivité :



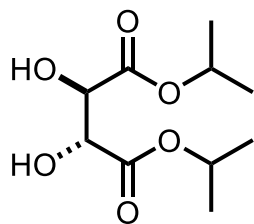
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

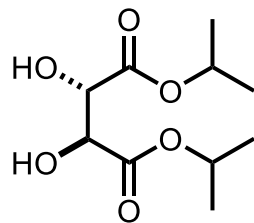
### Epoxydation de Sharpless (Nobel 2001)

Cette réaction est spécifique des alcools allyliques. Elle utilise une quantité stoechiométrique d'oxydant, généralement le *tert*-butyl hydroperoxyde, et une quantité catalytique d'isopropoxyde de titane et de diisopropyl (ou diéthyl) tartrate pour générer l'espèce catalytique active (5-10 mol%).

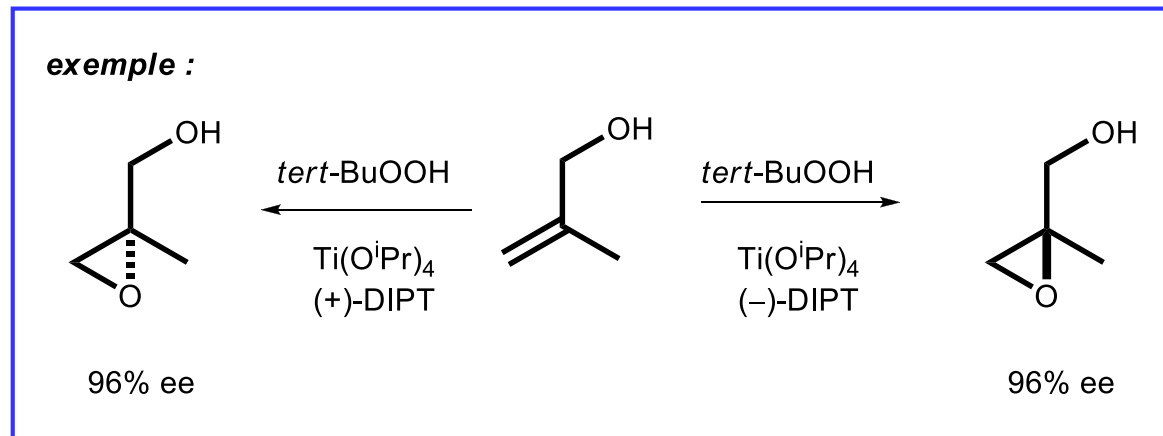
Les ligands chiraux :



(2*R*,3*R*)-(+)-di-isopropyl tartrate  
depuis le (L)-tartrate naturel



(2*S*,3*S*)-(-)-di-isopropyl tartrate



Nombreuses applications dont la synthèse industrielle de l'érythromycine (antibiotique), que l'on trouve dans l'érythrologel®, l'érythrogram®, l'érythromycine® ...)



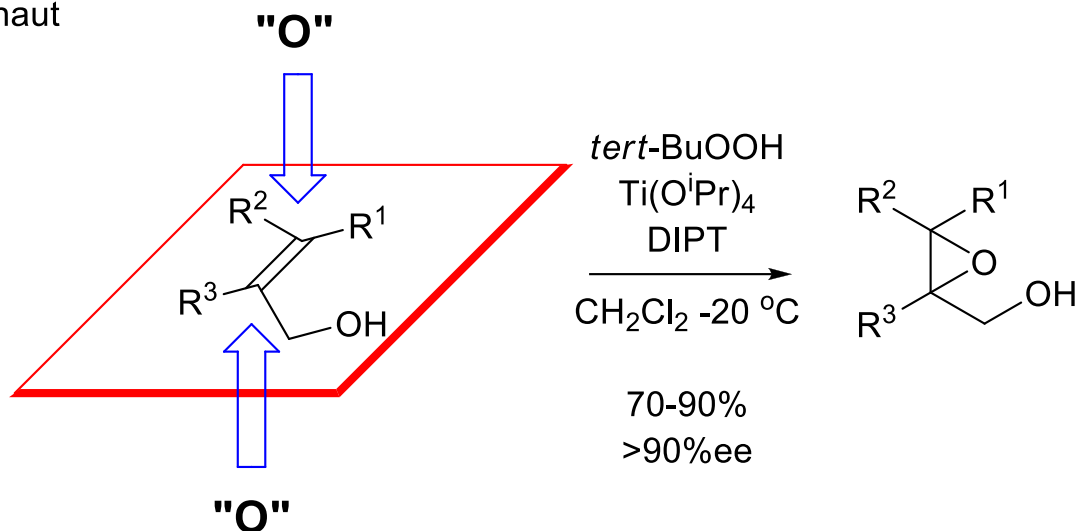
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

Comment prédire le résultat ?

écrire l'alcool allylique exactement comme ci-dessous

le (-)-diisopropyl tartrate (ou le (-)-diethyl tartrate) amène "O" par le haut

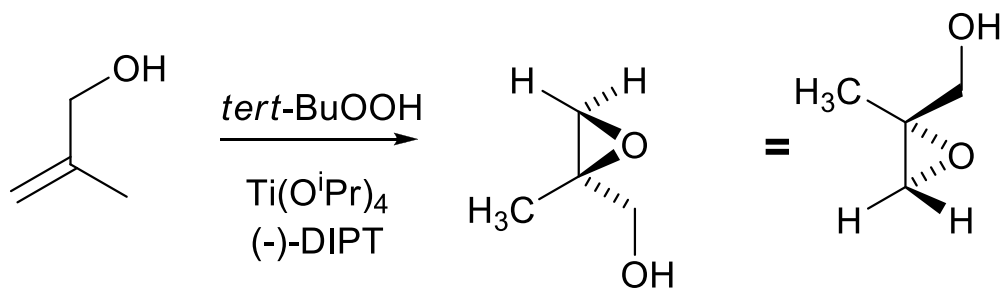


le (+)-diisopropyl tartrate (ou le (+)-diethyl tartrate) amène le "O" par le bas

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

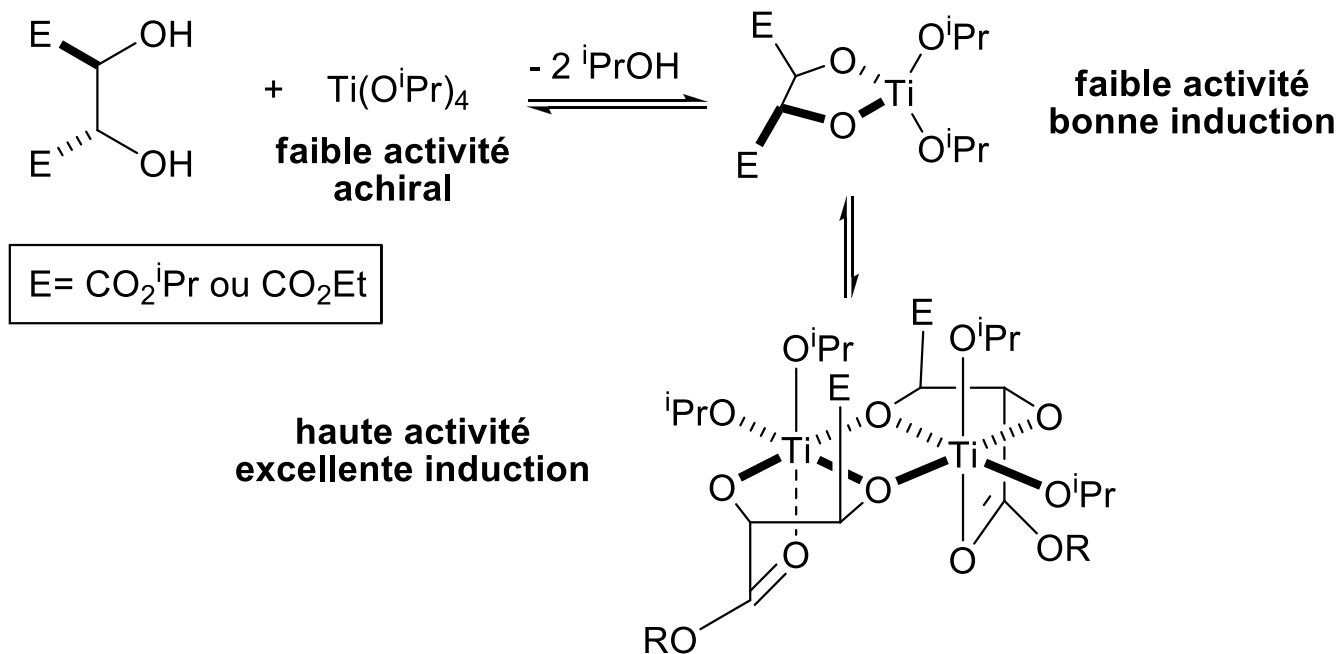
exemple :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

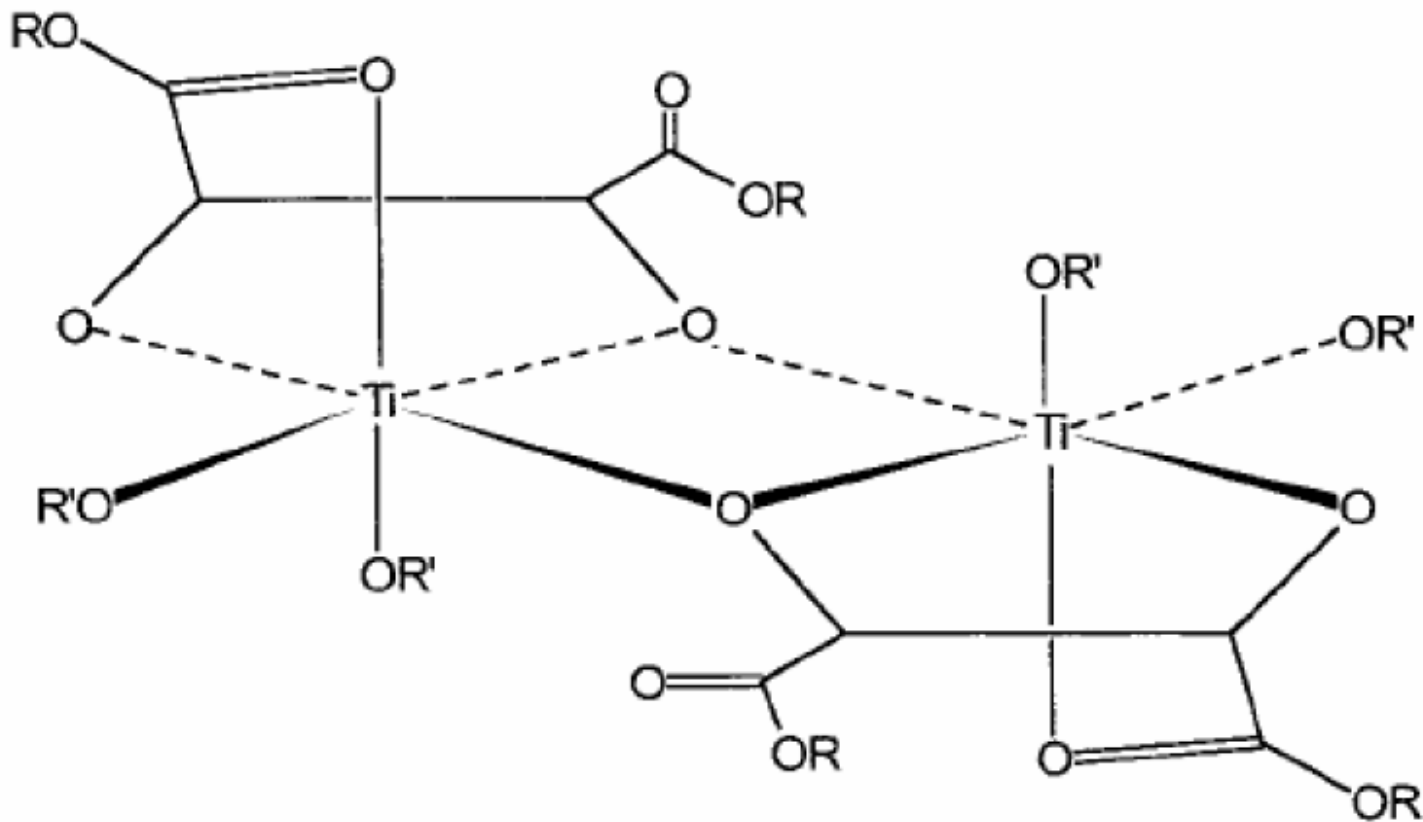
## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

Mécanisme : **catalyse accélérée par le ligand**



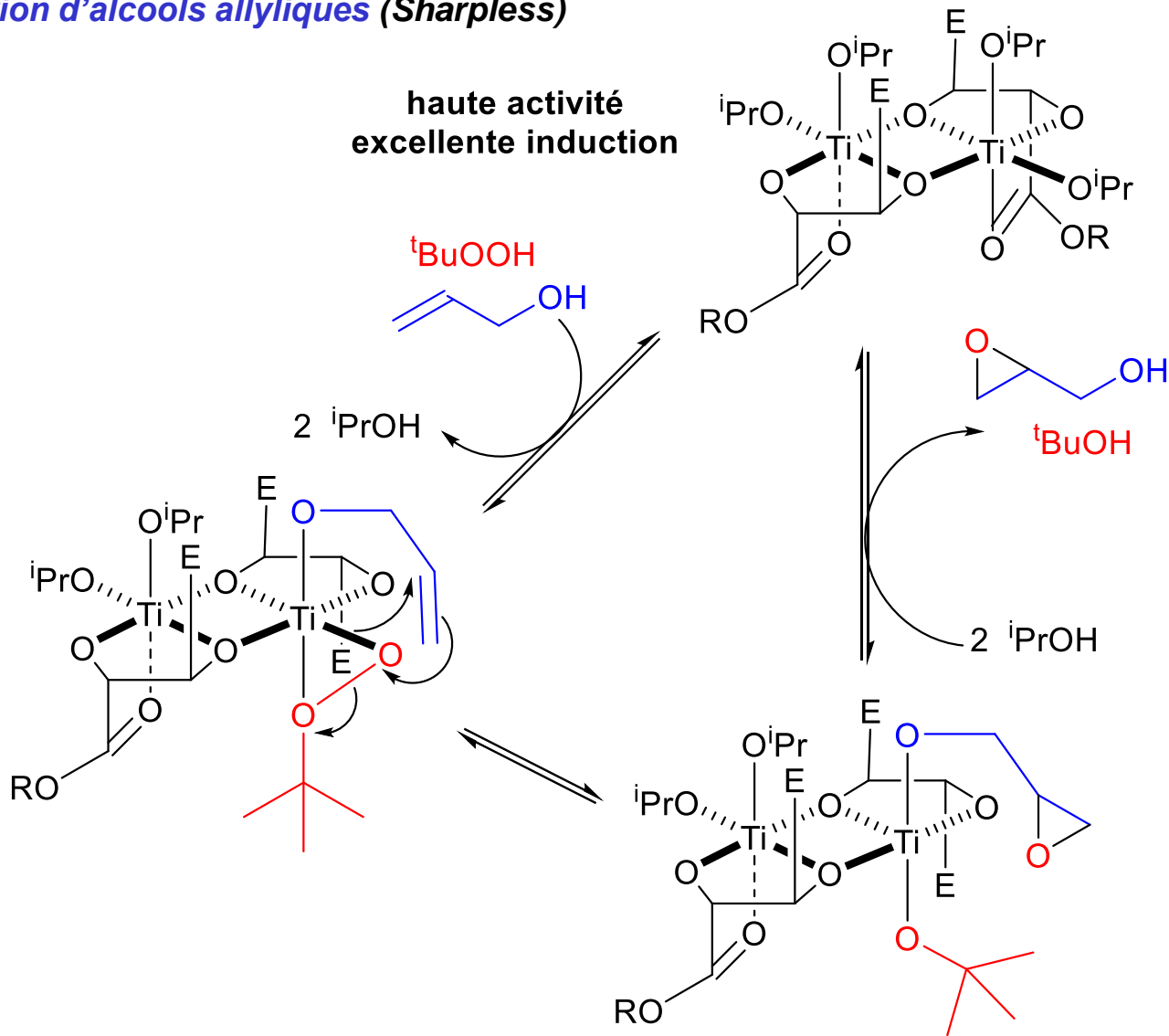
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)



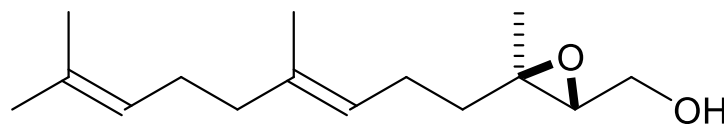
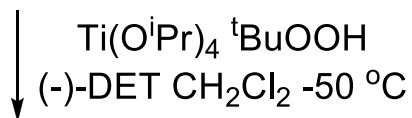
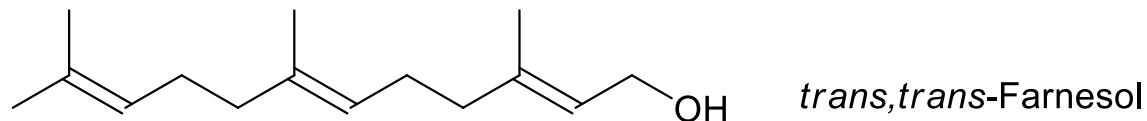
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)



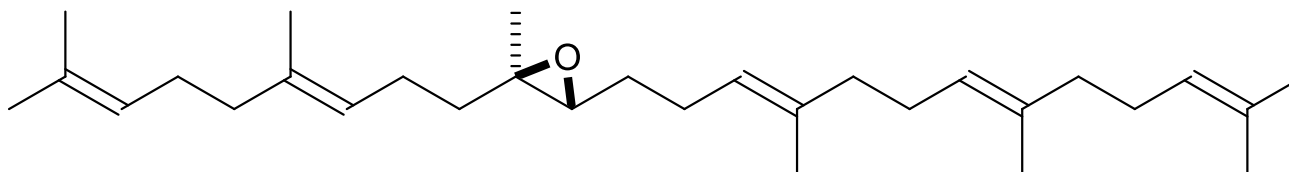
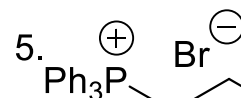
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)



1. TsCl pyridine
2. NaI acétone
3. <sup>t</sup>BuO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Li

4. DIBALH



(10*R*, 11*R*)-(+)-squalène-10,11-époxyde

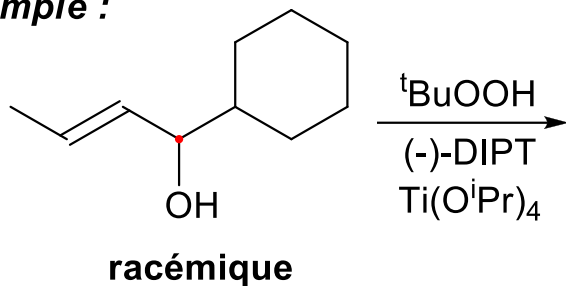
\* produit naturel issu de l'algue rouge *Laurencia okamurai*

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

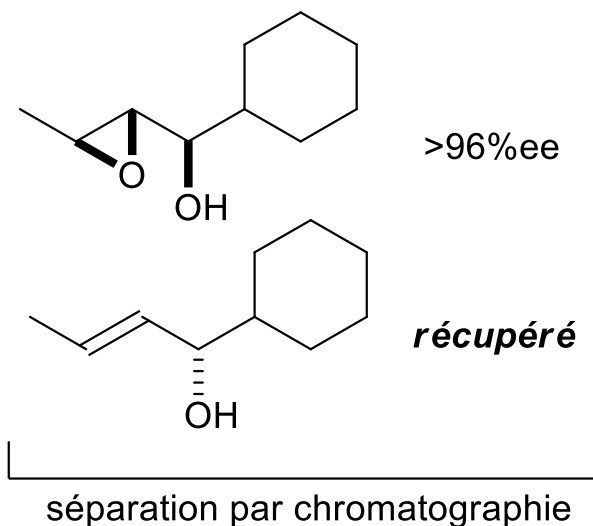
## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

Dédoublement cinétique d'alcools secondaires :

exemple :



NB rendement maximum possible 50%

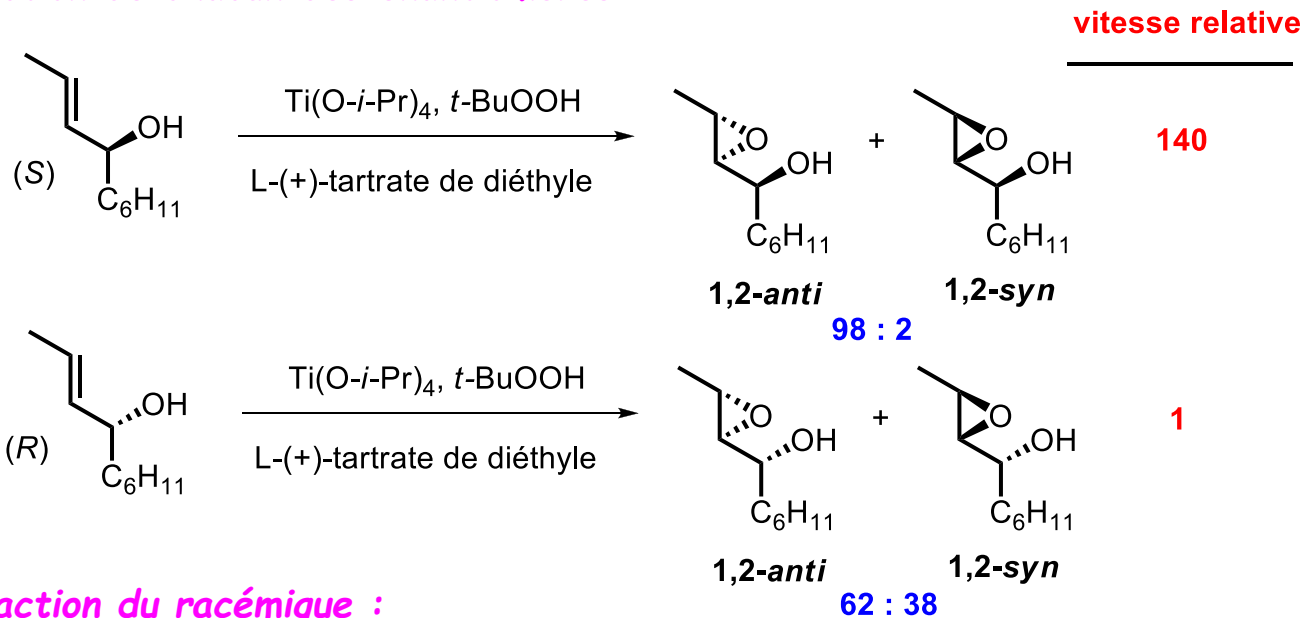


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

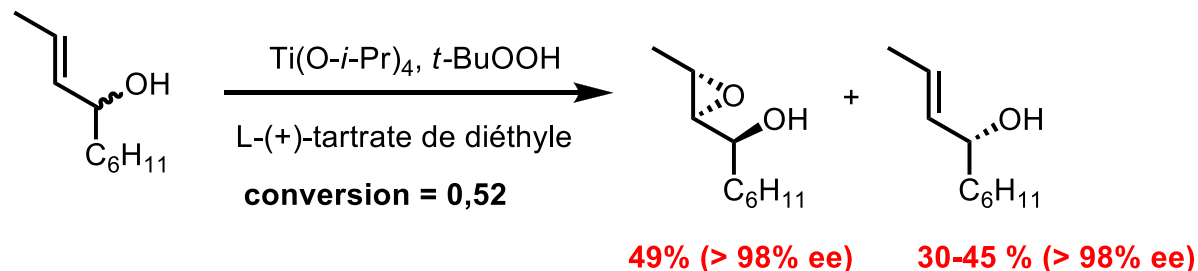
## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques (Sharpless)

Dédoublement cinétique d'alcools secondaires :

i) réaction de chacun des énantiomères :



ii) réaction du racémique :



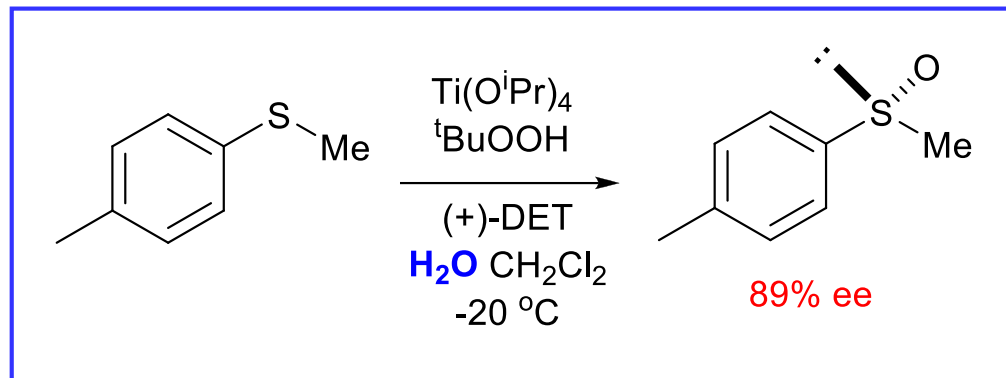


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

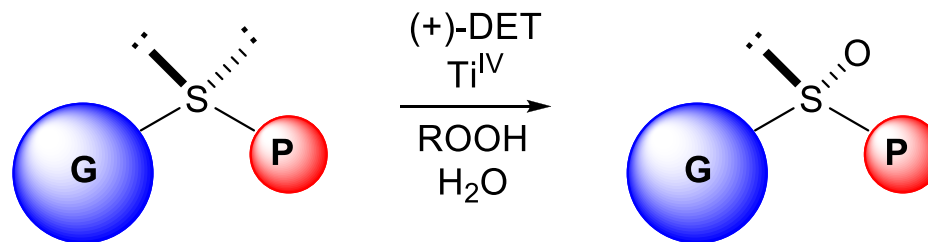
## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques

Extension à  
l'oxydation des  
sulfures

(Kagan)



modèle prédictif :



**G** = Ar, <sup>t</sup>Bu, C=C

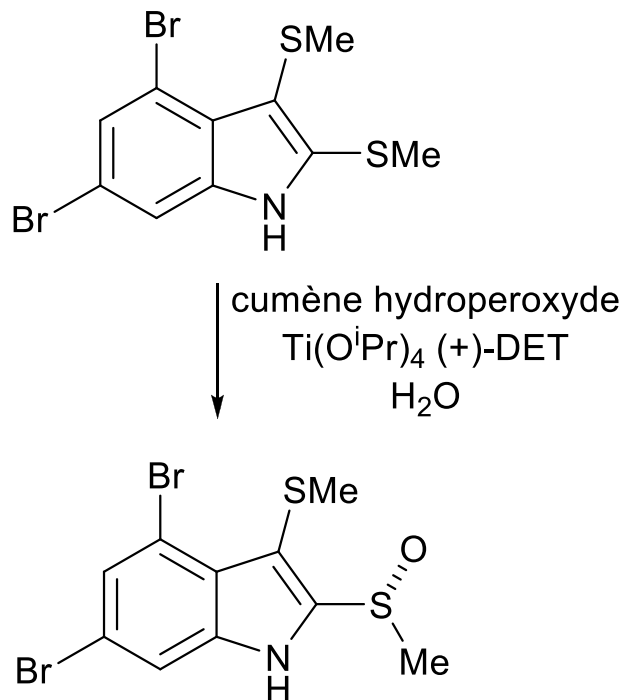
**P** = alkyl, *n*-alkyl, Me

La présence d'eau est nécessaire  
(Ti/DET/H<sub>2</sub>O/<sup>t</sup>BuOOH 1/2/1/1)

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques

Extension à  
l'oxydation des  
sulfures

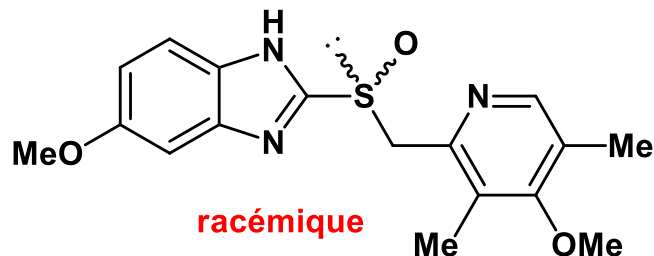


**itomanindole A**  
\* produit naturel

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques

Extension à l'oxydation des sulfures



racémique

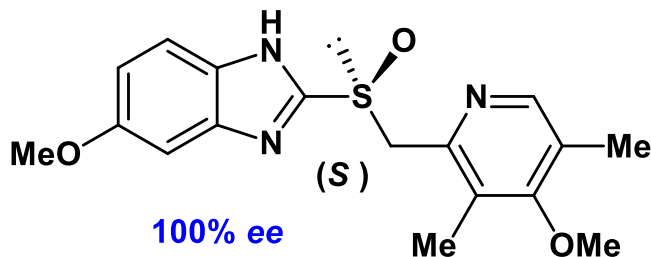
Omeprazole (Prilosec)  
(AstraZeneca)

inhibiteur de sécrétions  
gastriques

blockbuster

vente en 2005 : 1.8 milliard de \$

↓ "chiral switch" (2000)



100% ee

Esomeprazole (Nexium)  
(AstraZeneca)

En France, Inexium®

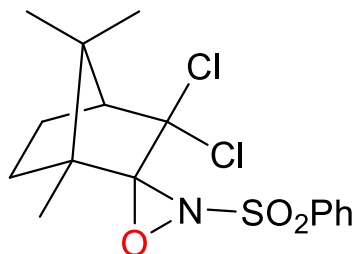
2007-2008: drug n°3  
ventes : 7.7 milliard \$

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

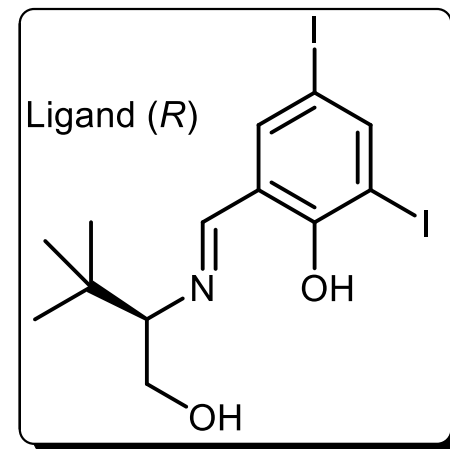
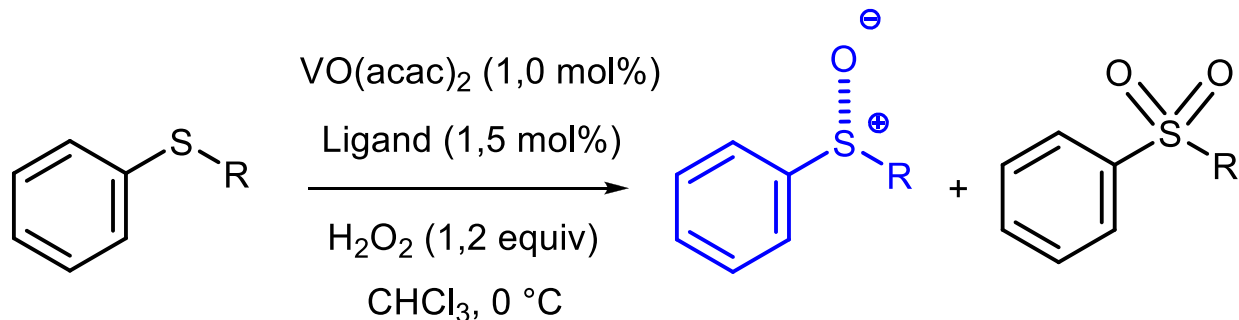
## 4.5. Époxydation d'alcools allyliques

Autres méthodes d'oxydation énantiosélectives des sulfures :

➔ oxaziridine de Davis (stoechiométrique)



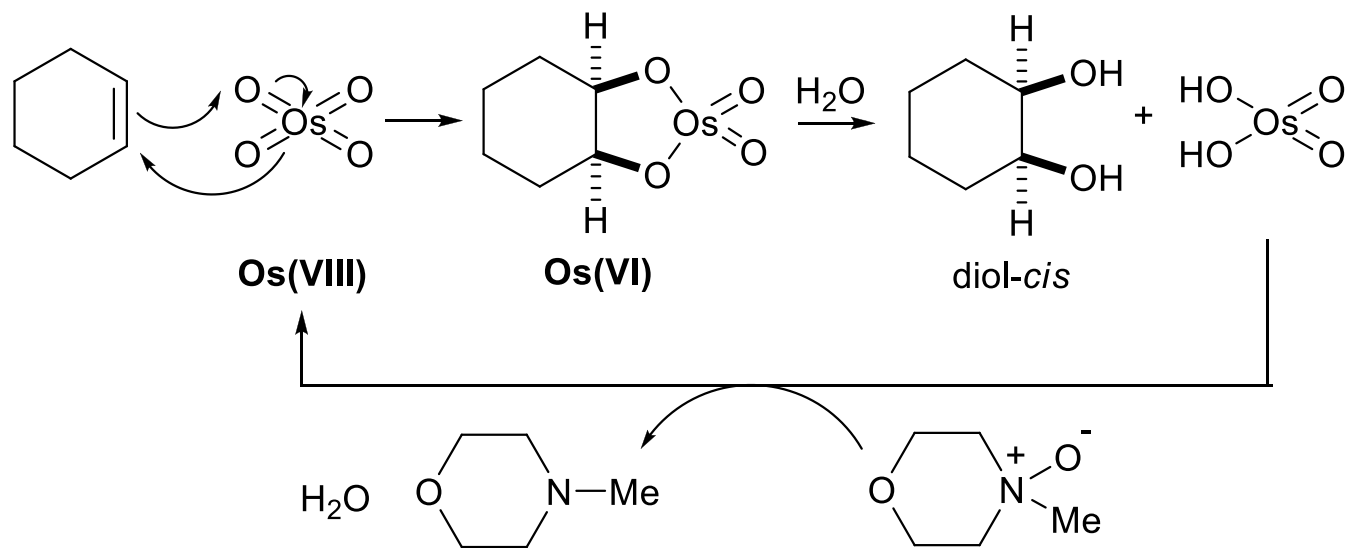
➔ oxydation au vanadium (catalytique)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Rappels)

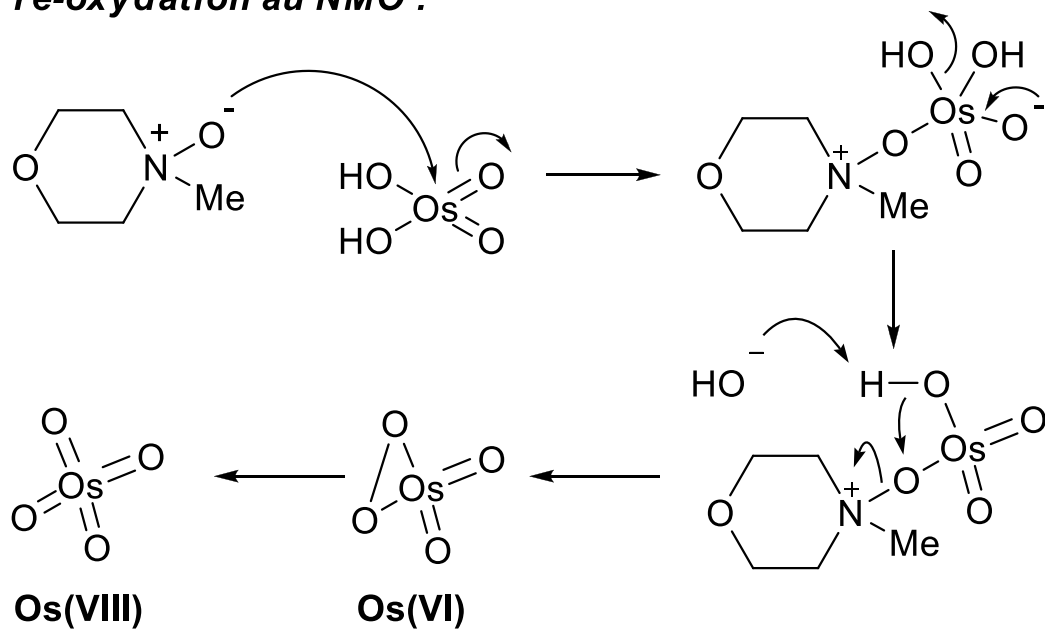
Peut être catalytique en osmium grâce au NMO



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Rappels)

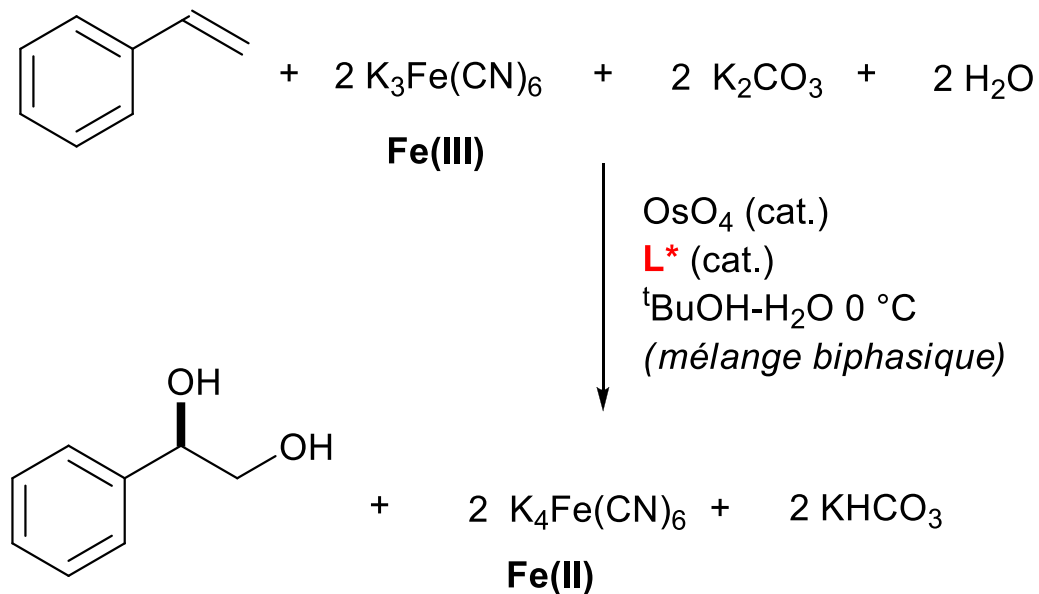
*re-oxydation au NMO :*



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)

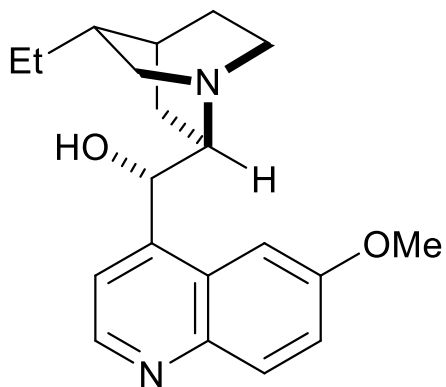
Sharpless a remplacé le NMO par  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  et a introduit un ligand chiral :



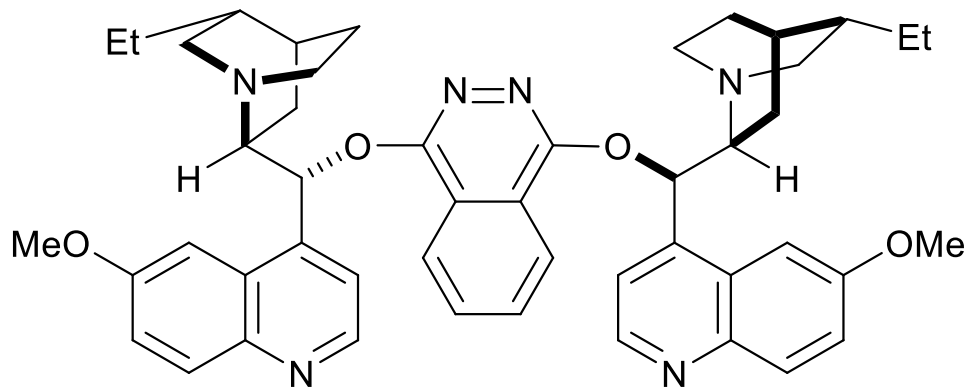
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)

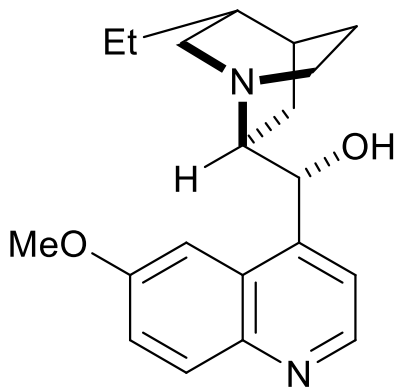
L\* =



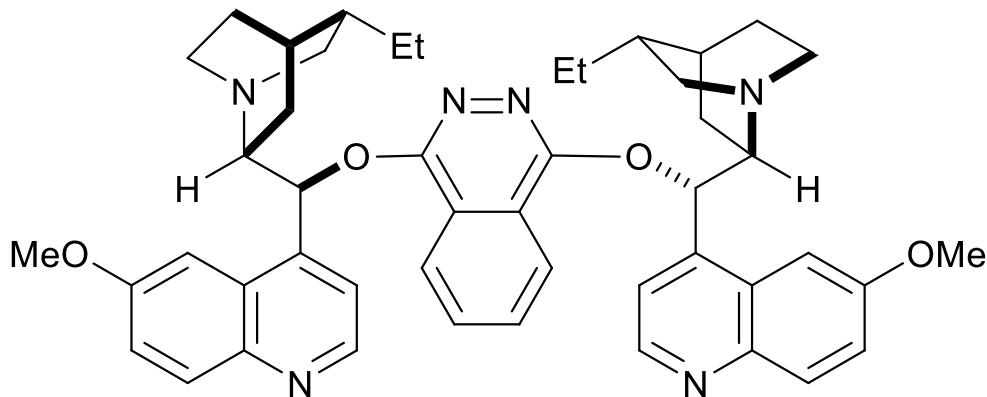
dihydroquinidine (DHQD)



(DHQ)<sub>2</sub>-PHAL



dihydroquinine (DHQ)



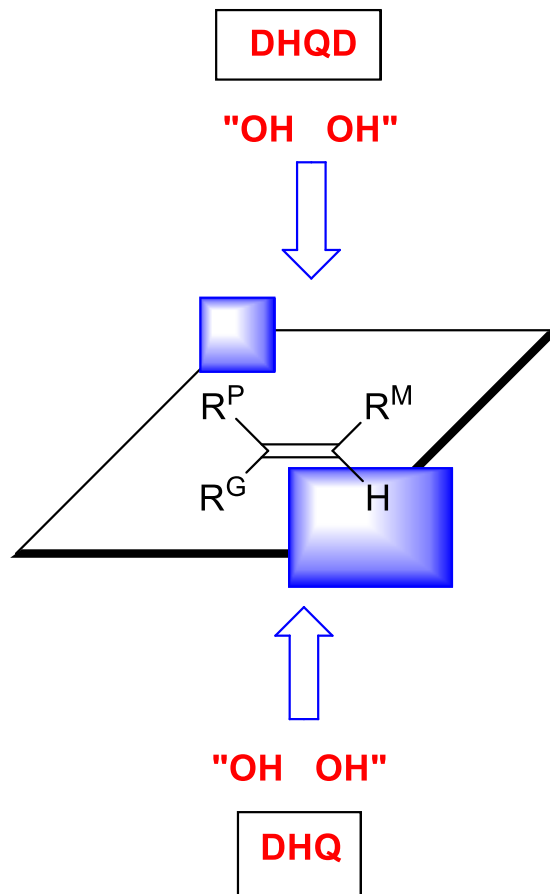
(DHQD)<sub>2</sub>-PHAL



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

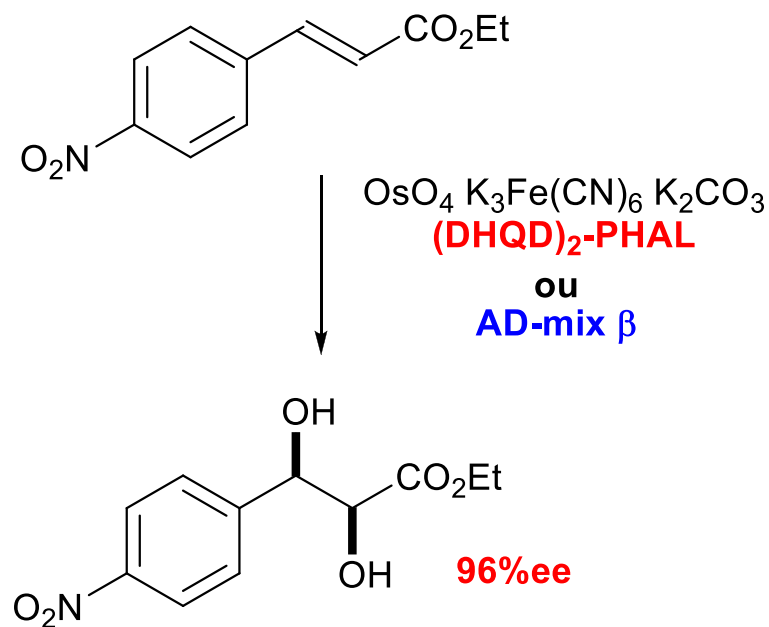
## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)

modèle prédictif :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

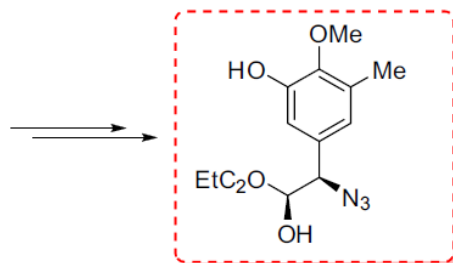
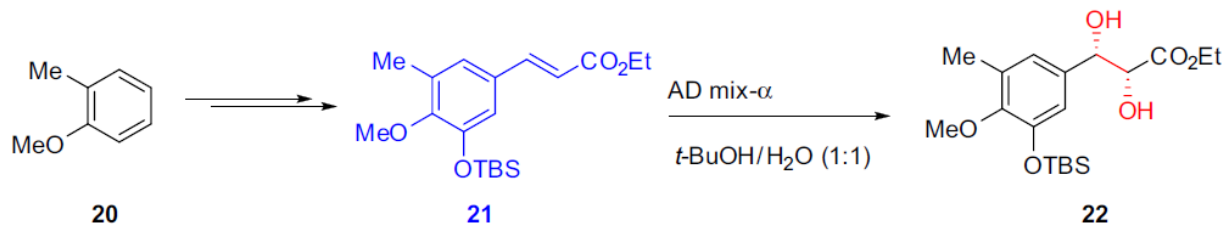
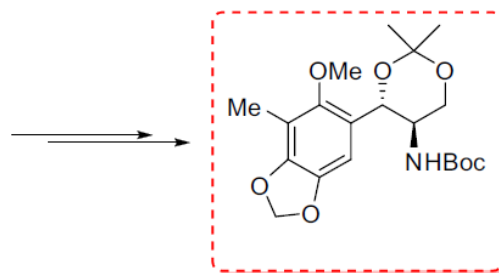
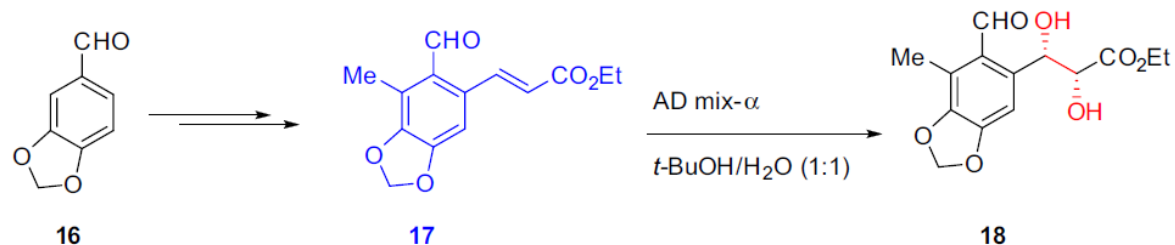
## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)

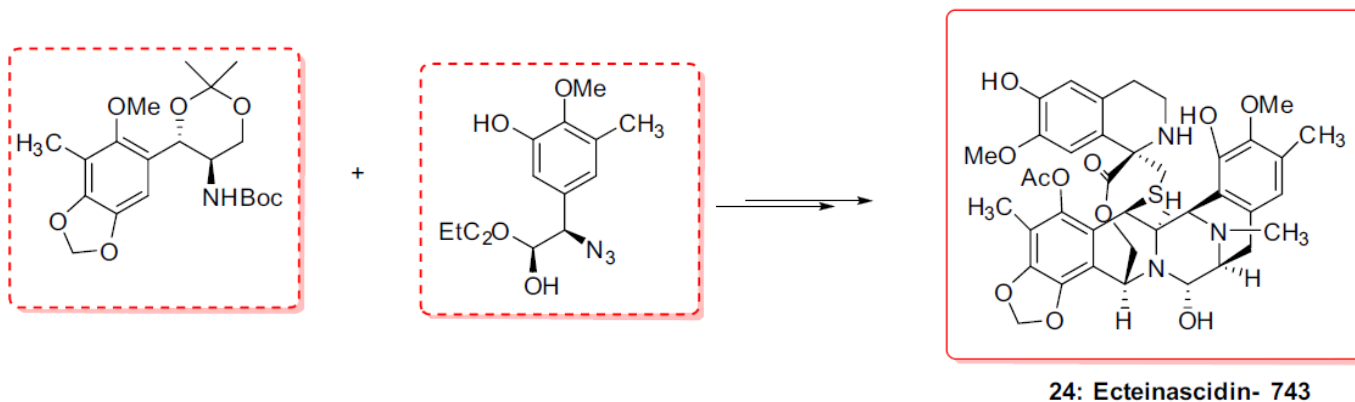
Application :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

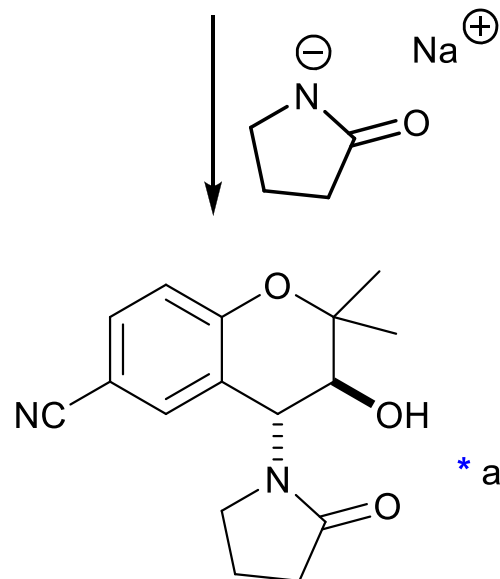
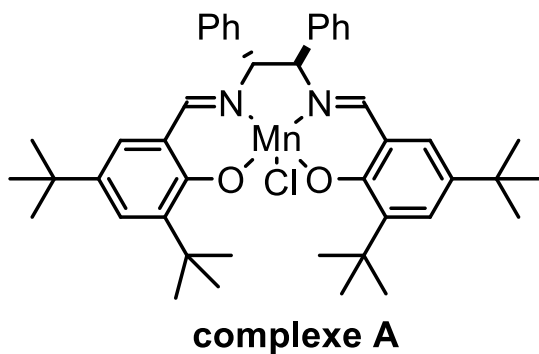
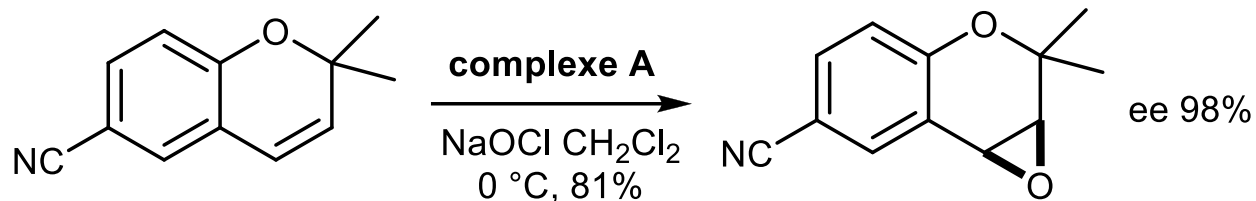
## 4.6. Dihydroxylation d'alcènes non fonctionnalisés (Sharpless)

Application :



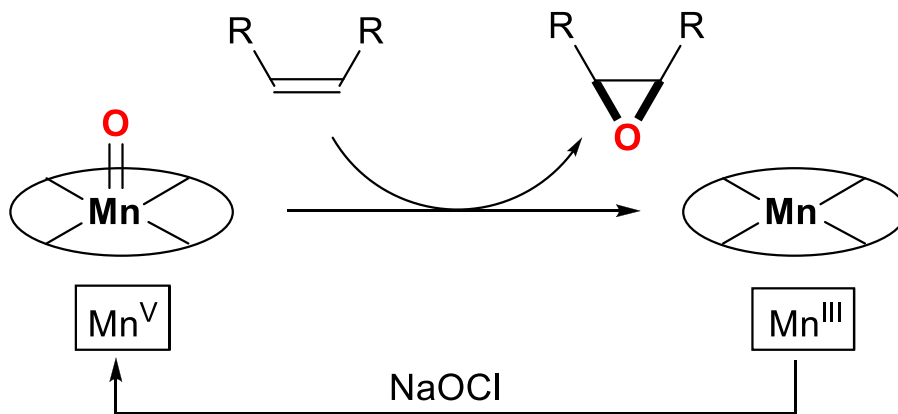
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

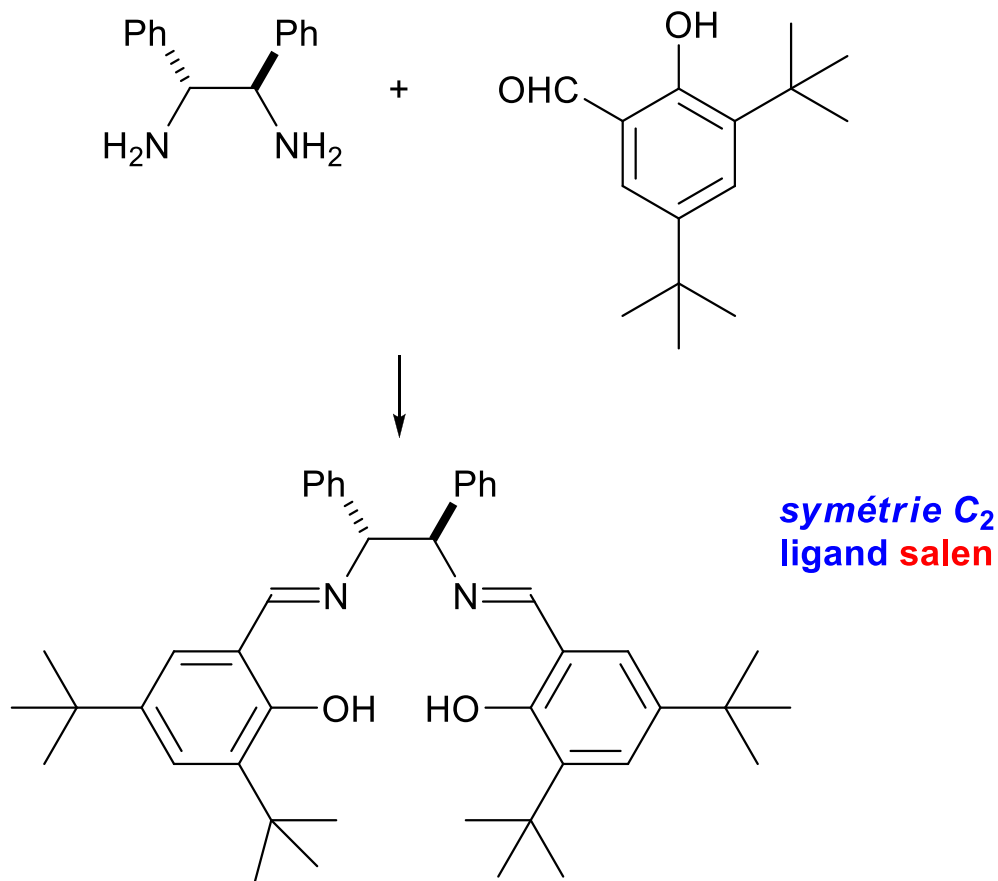
## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

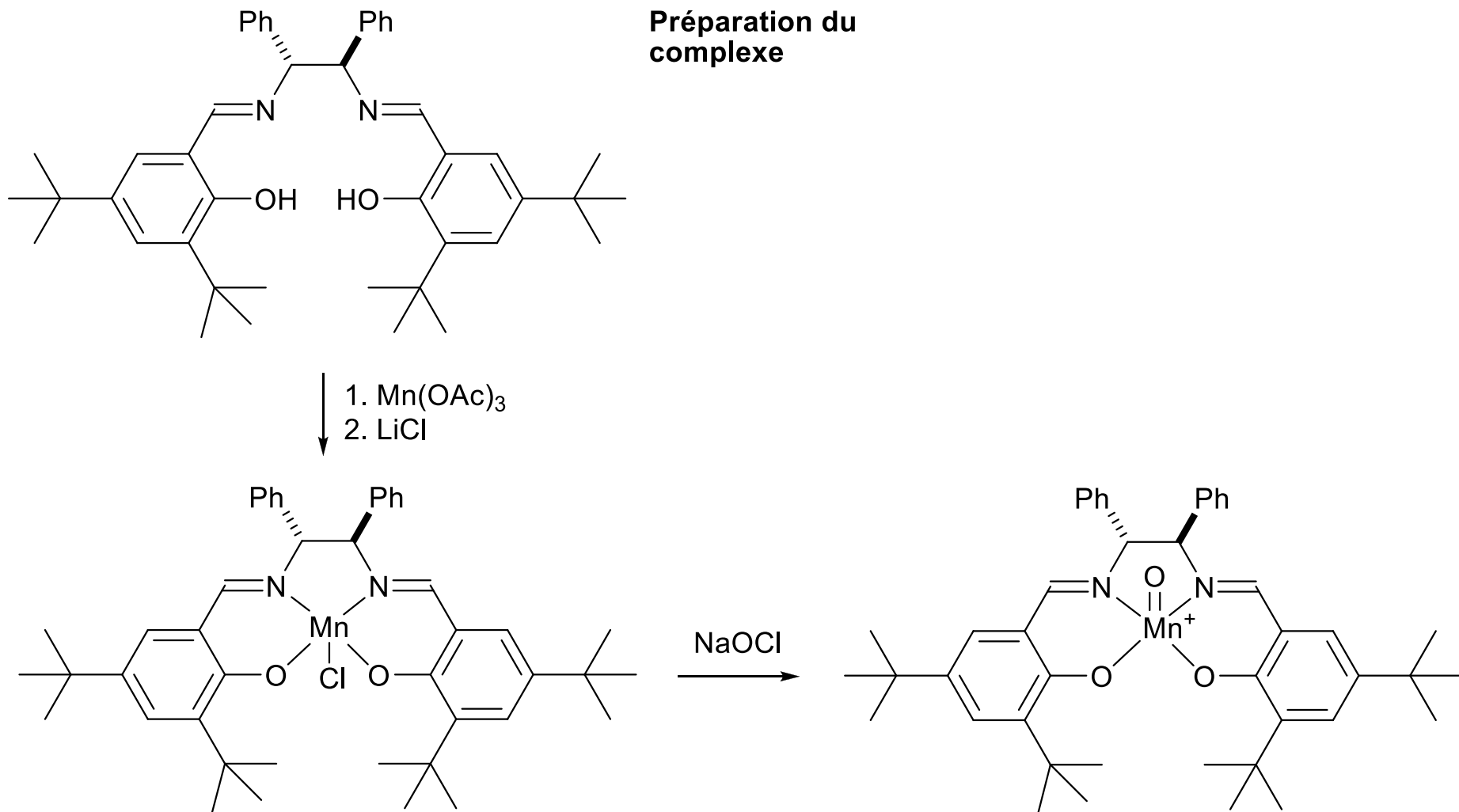
## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

Préparation du ligand



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

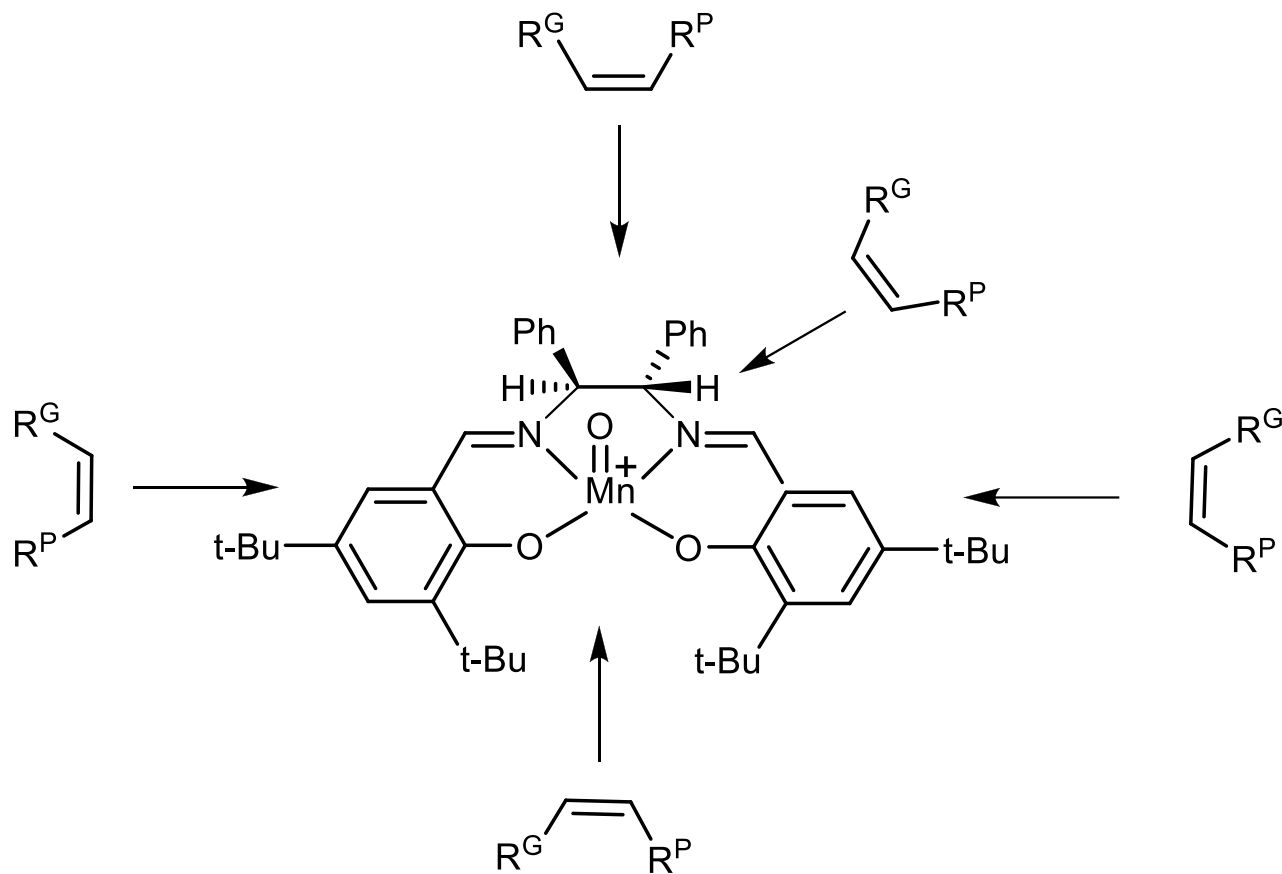




# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

Quel type d'approche ?

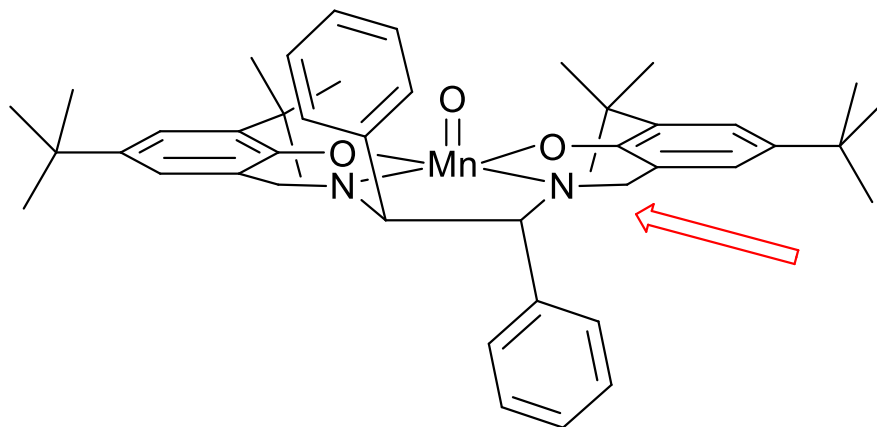


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

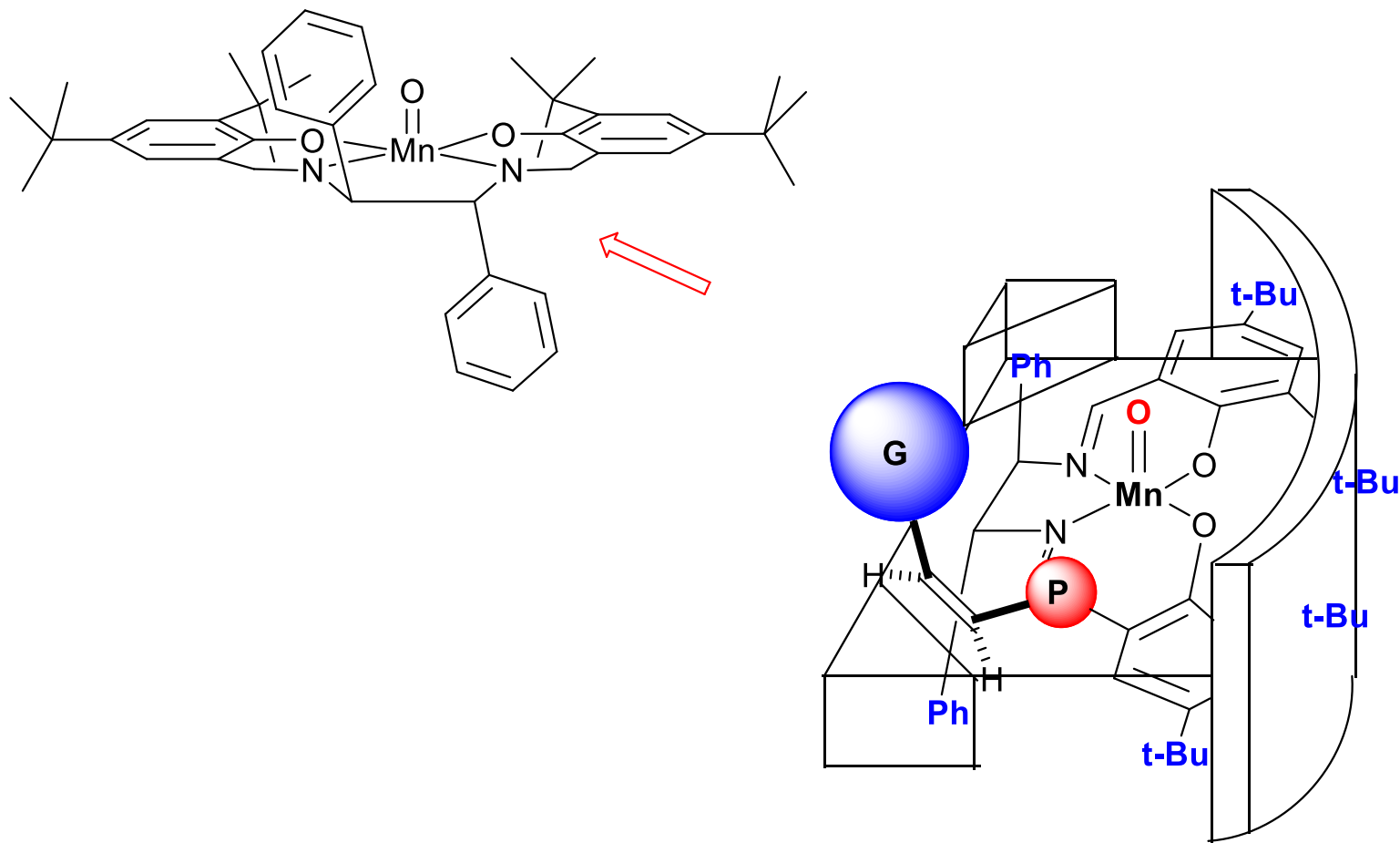
modèle prédictif :

- \* Les 4 *t*-butyles forment un mur qui bloque une face du Mn=O
- \* L'alcène approche de face, là où le phényle passe sous le plan du complexe.
- \* le petit groupement P de l'alcène se place côté mur



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

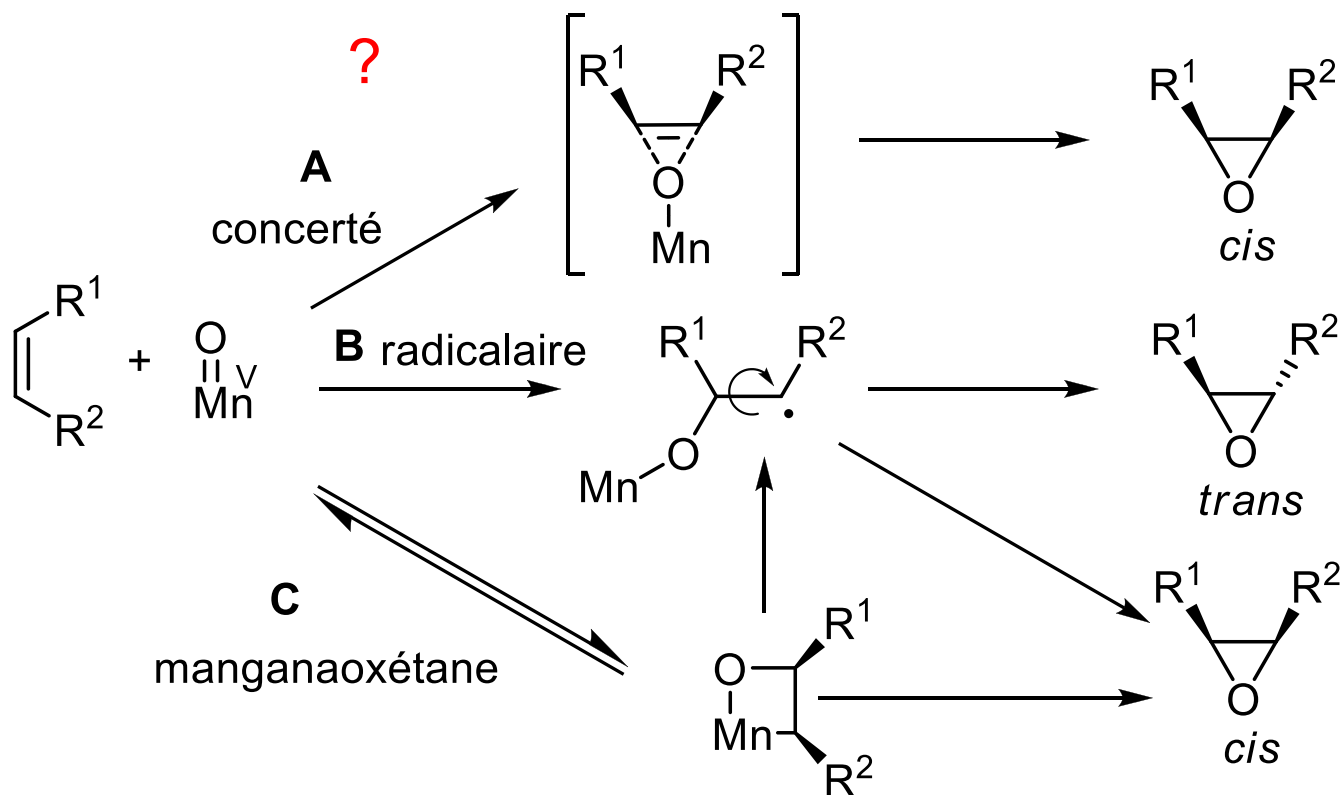
## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

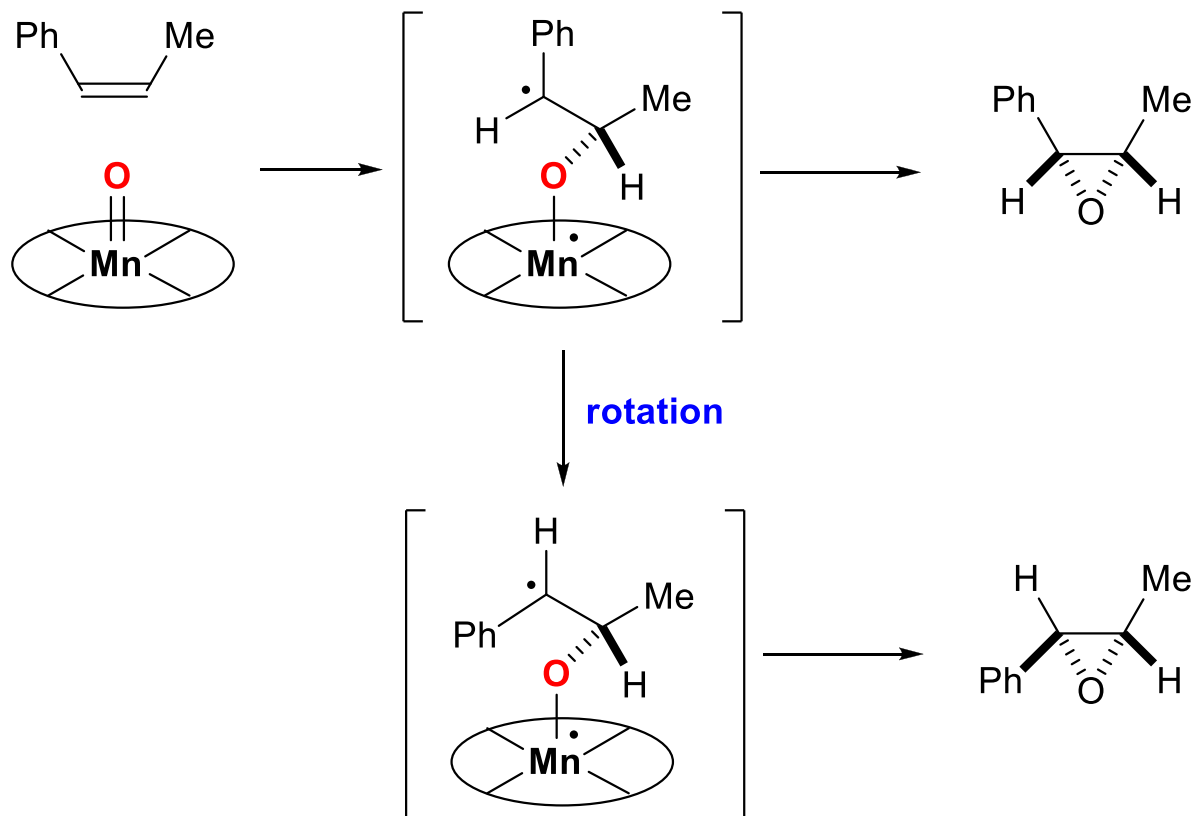
**Mécanisme de l'oxydation :** Parfois, les époxydes *cis* et *trans* sont formés à partir d'alcènes purement *cis*. La réaction n'est donc pas stéréospécifique. Le ratio *cis/trans* des époxydes dépend fortement de la nature de l'alcène.



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

Le mécanisme radicalaire semble prépondérant pour les **alcènes conjugués**



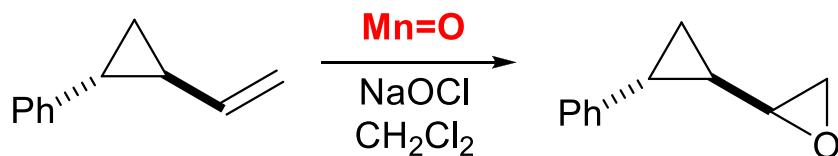
Plus le radical est stable, plus la probabilité de rotation est élevée

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

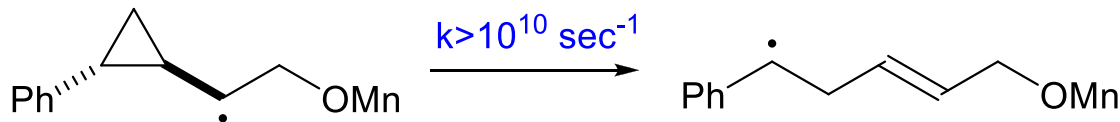
## 4.7. Époxydation d'alcènes *cis* non fonctionnalisés (Jacobsen - Katsuki)

Pour les alcènes simples en revanche, un mécanisme concerté semble dominer

Preuve :



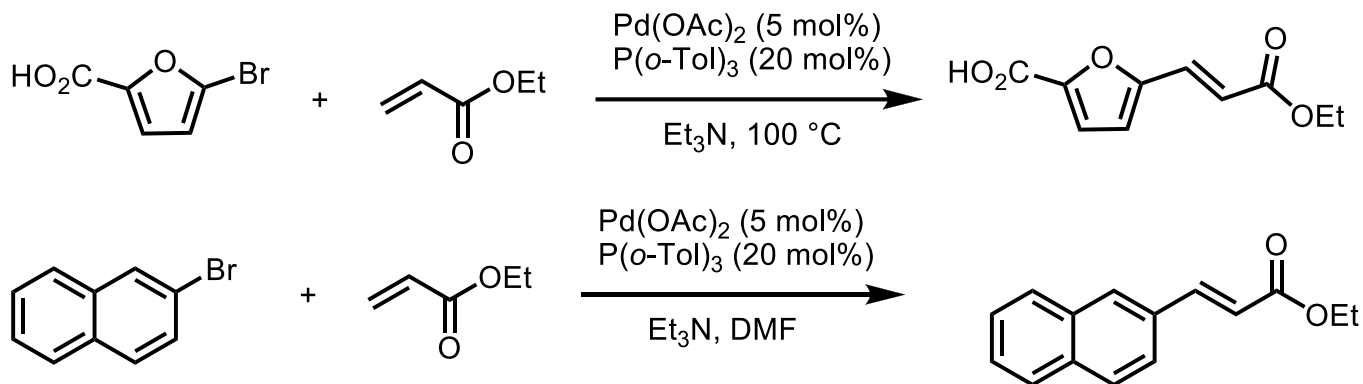
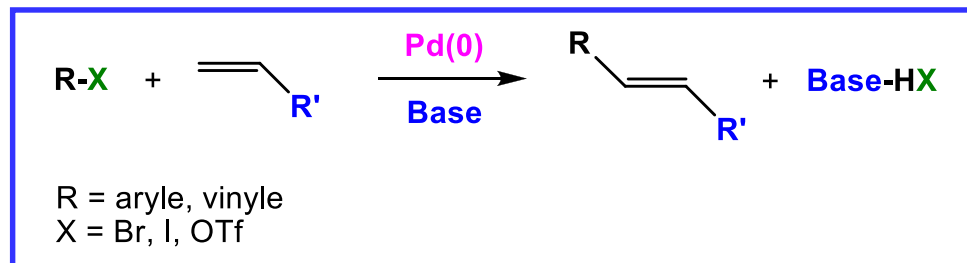
*si on passait par un radical, on aurait :*



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.9. Réactions de couplage

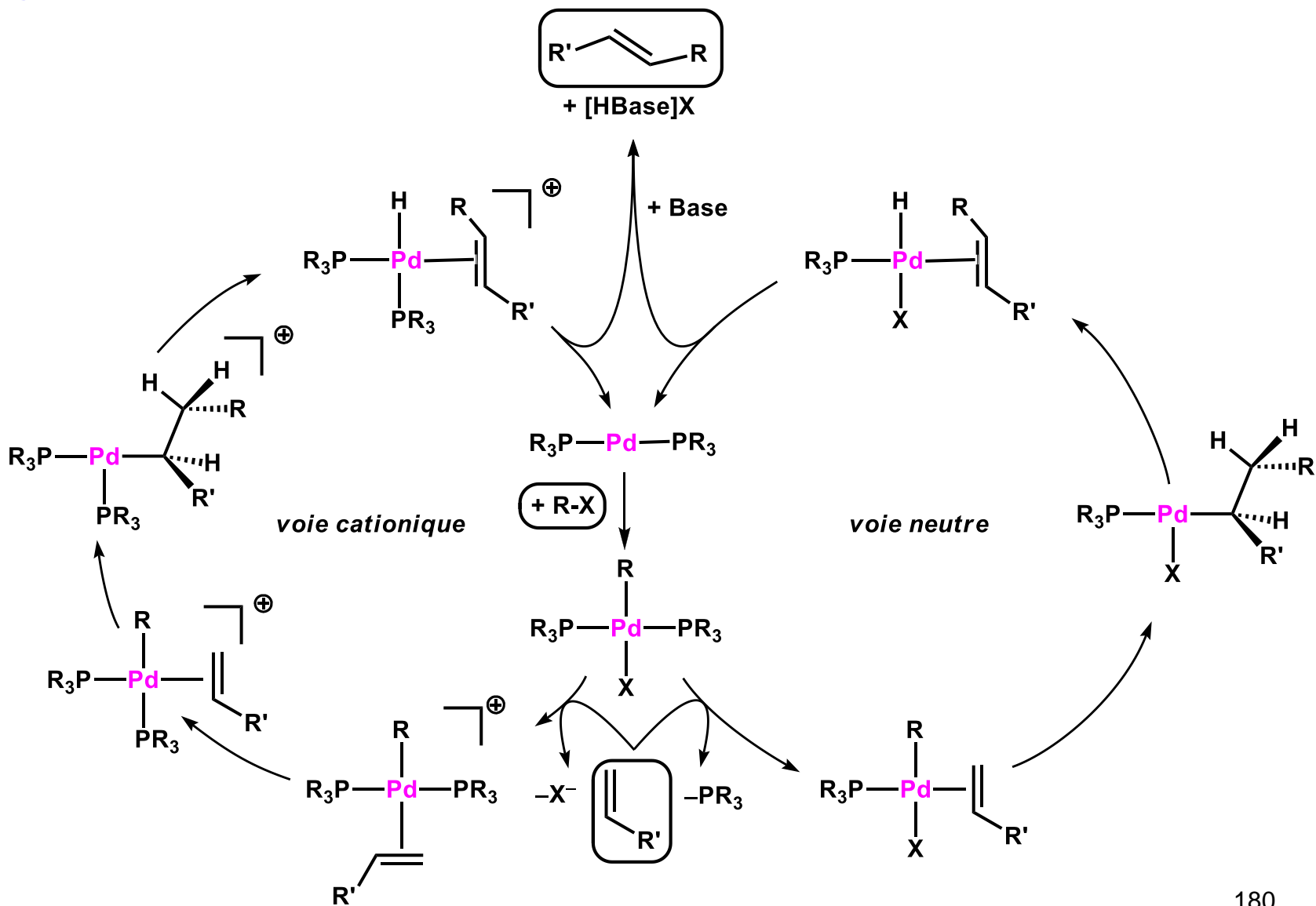
### 4.9.1. Réaction de Heck



Une variante énantiosélective ?? On ne crée pas de centre stéréogène ....

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

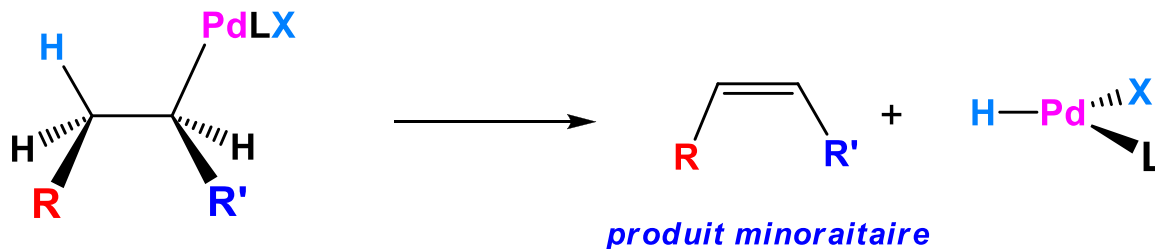
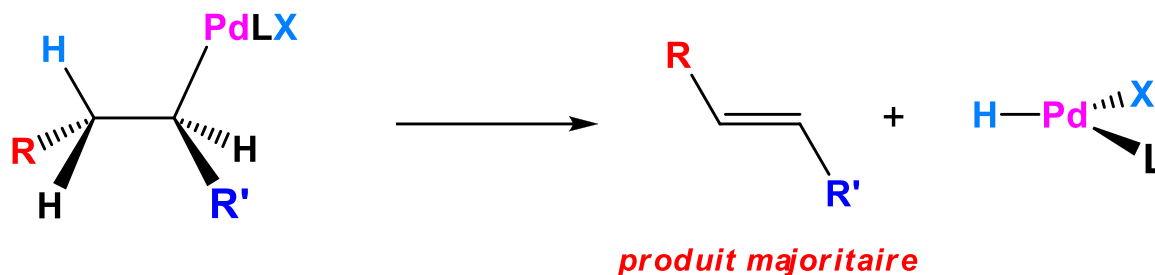
## Couplage de Mizoroki-Heck :





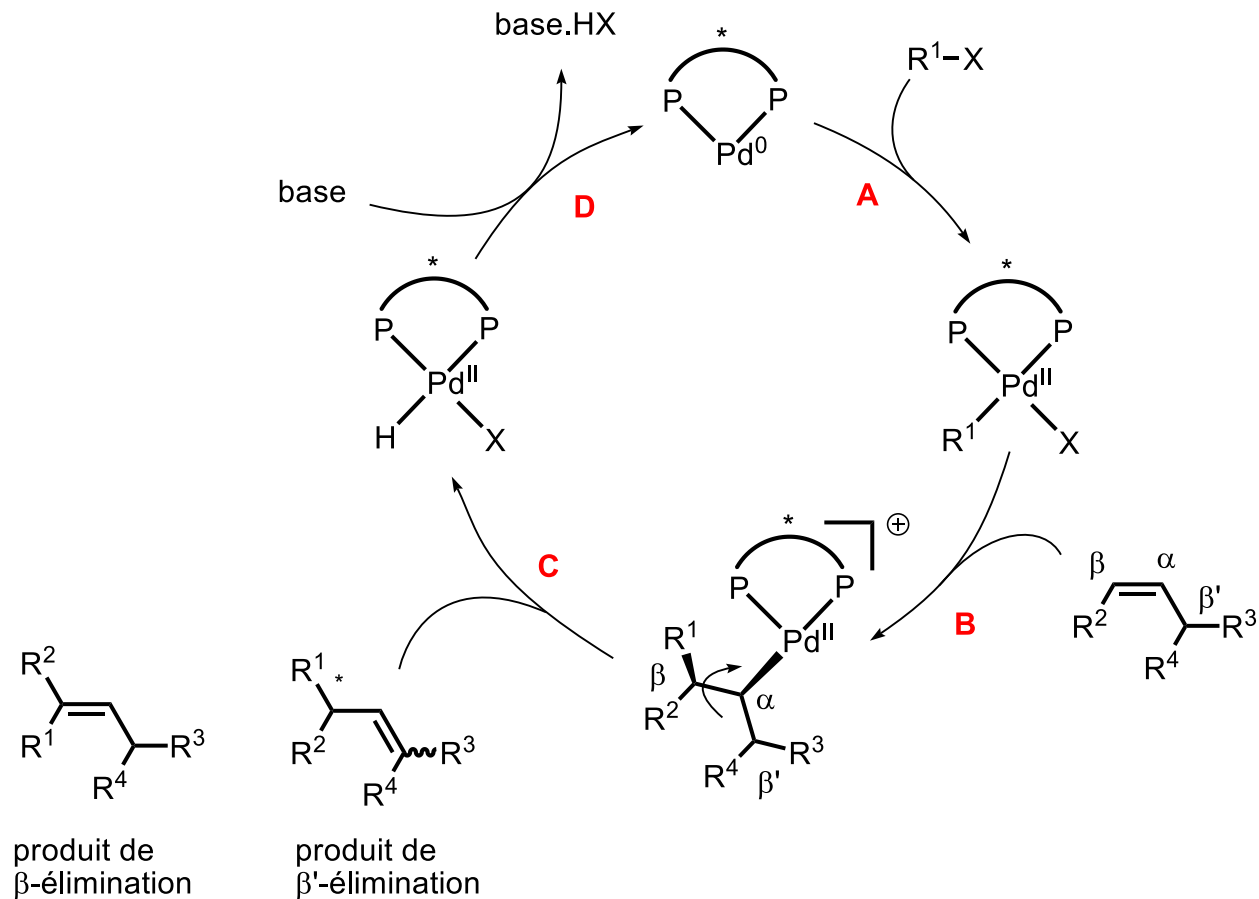
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Couplage de Mizoroki-Heck : étape clé de $\beta$ -élimination



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme



**B** : étape fondamentale de création du centre stéréogène

**C** : étape fondamentale car le centre stéréogène peut être perdu

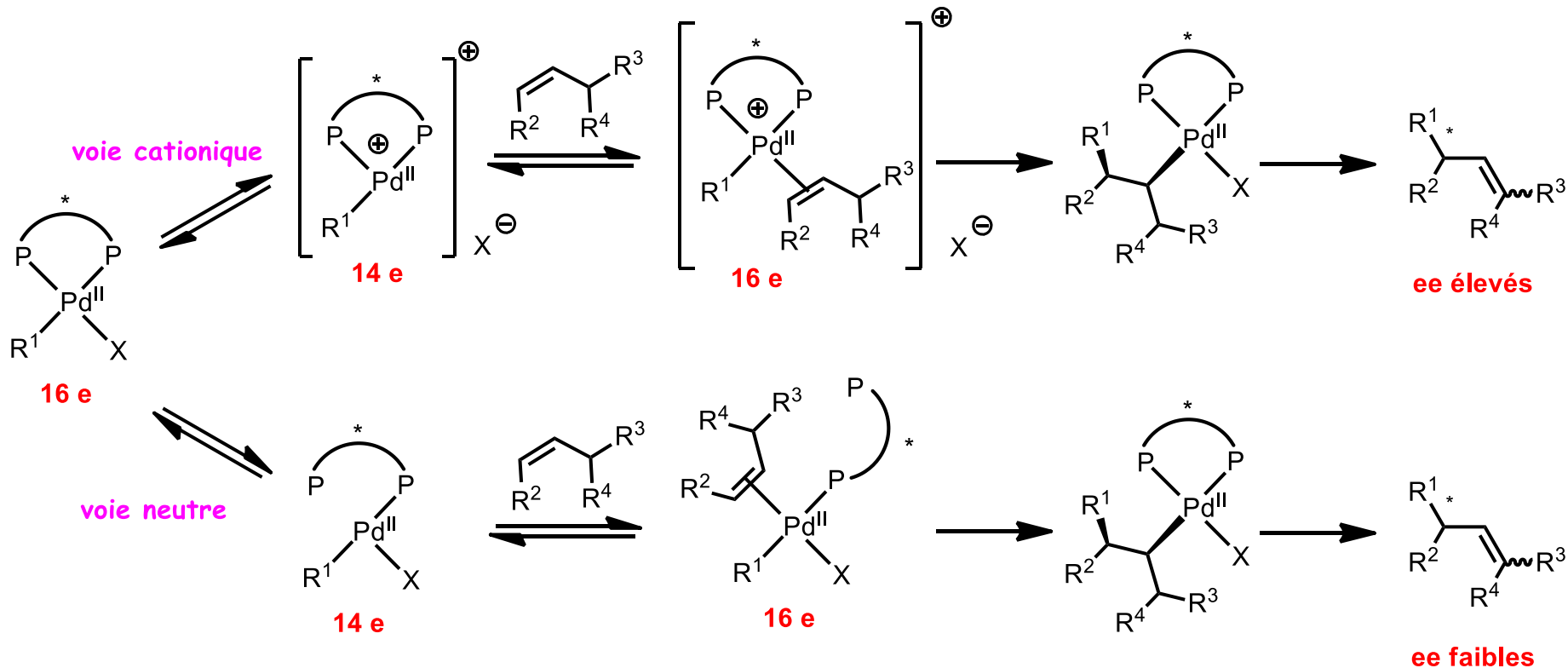


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Contrôle de l'étape B :

Rappel : les complexes plan carrés du Pd ne dépassent généralement pas 16 électrons.

L'entrée de l'alcène dans la sphère de coordination du Pd nécessite donc la dissociation d'un ligand (P ou X)



Suivant la voie cationique, le ligand bidentate reste entièrement chélaté au Pd, maximisant l'induction asymétrique.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

---

## Contrôle de l'étape **B** :

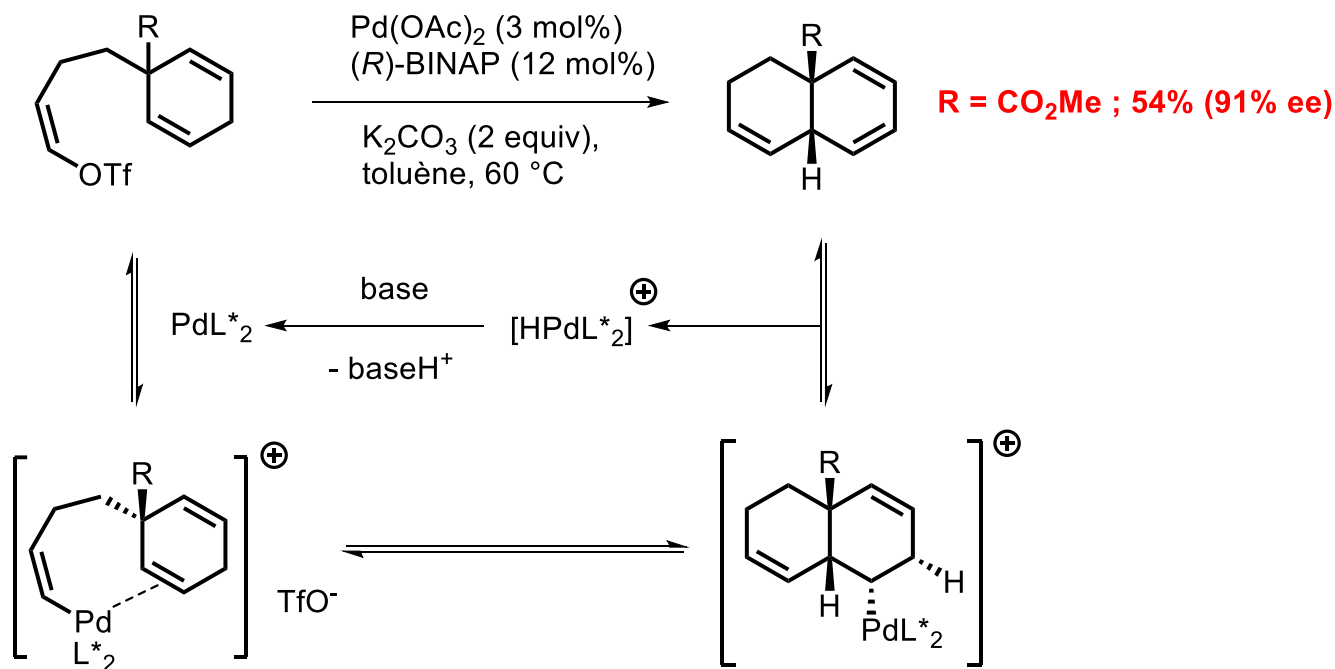
### On la favorise de la manière suivante :

- L'énergie de la liaison Pd–OTf est relativement faible, les triflates ont donc naturellement envie de suivre la voie cationique.
- On peut favoriser l'ionisation des complexes Pd–X (X = halogène), par adjonction de sels d'Ag<sup>+</sup> ou de Tl<sup>+</sup>
- Les oléfines riches en électrons favorisent également la voie cationique

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Réactions intramoléculaires (décalsines, alcènes endocycliques)

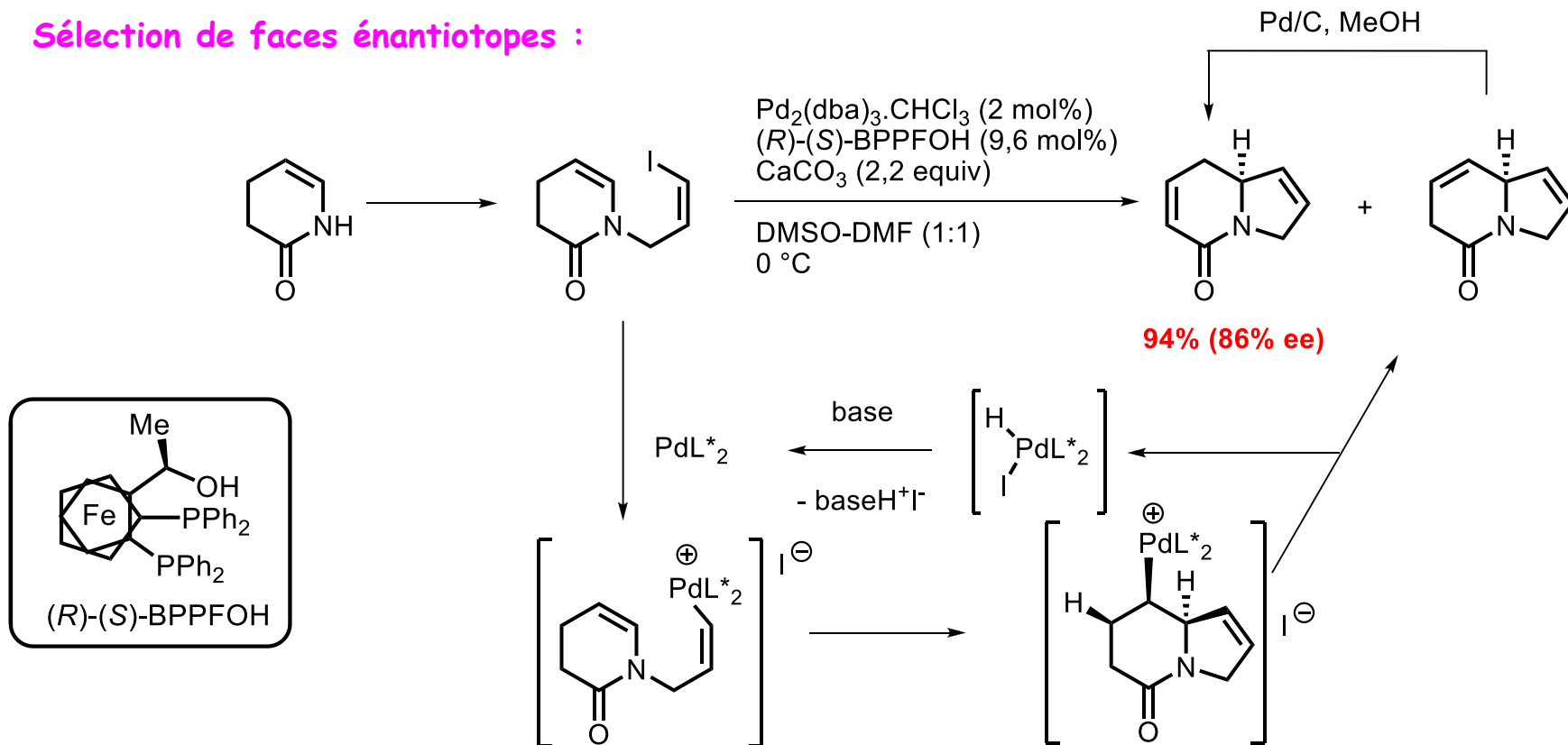
Sélection de sites énantiotopes :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Réactions intramoléculaires (indolizidines, alcènes endocycliques)

Sélection de faces énantiotopes :

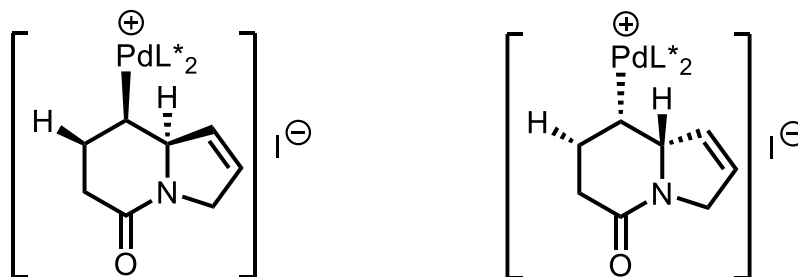


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Réactions intramoléculaires (indolizidines, alcènes endocycliques)

Sélection de faces énantiotopes :

C'est ici que se joue la catalyse asymétrique : on peut former 2 complexes, malgré les apparences, ce ne sont pas des énantiomères car  $L^*$  ne change pas. Ce sont des diastéréoisomères.

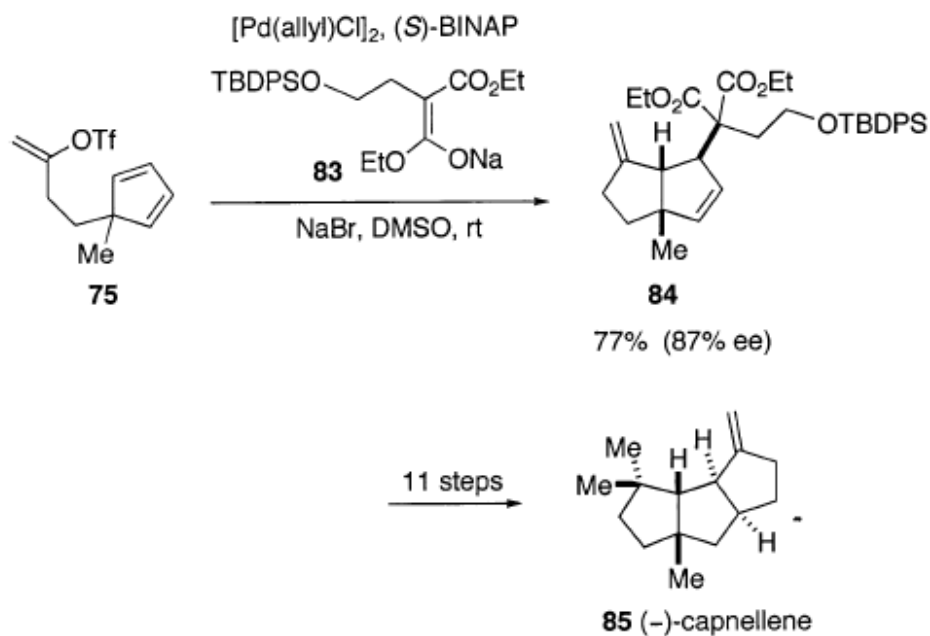




# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Réactions intramoléculaires (diquinanes, alcènes endocycliques)

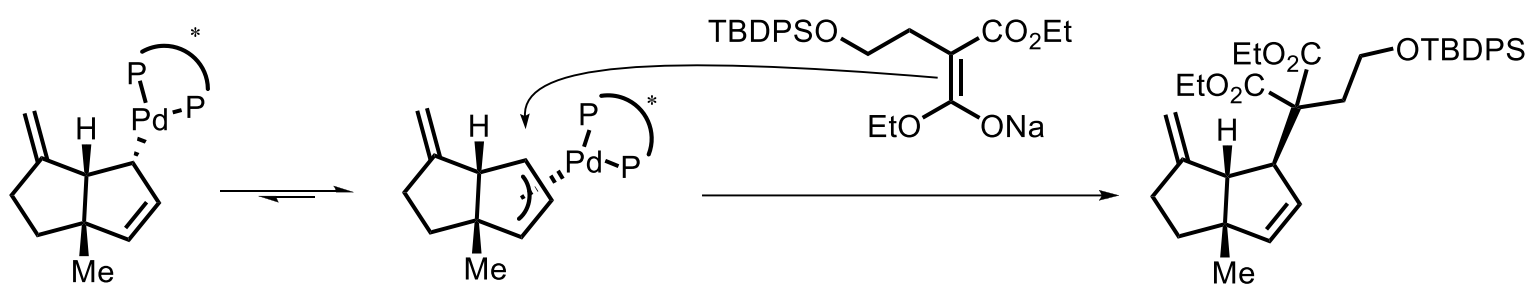
Scheme 22



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

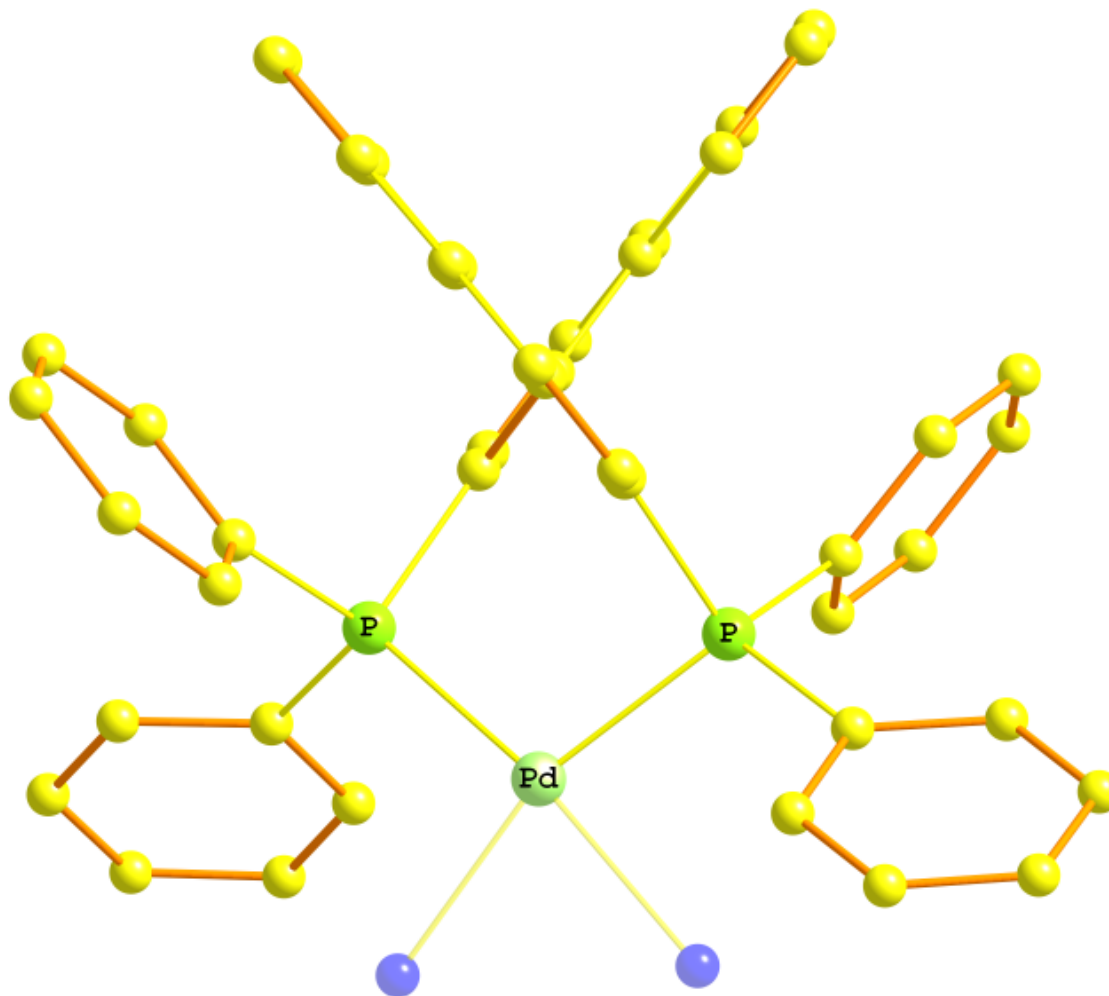
## Réactions intramoléculaires (diquinanes, alcènes endocycliques)

C'est une sorte de Heck interrompue



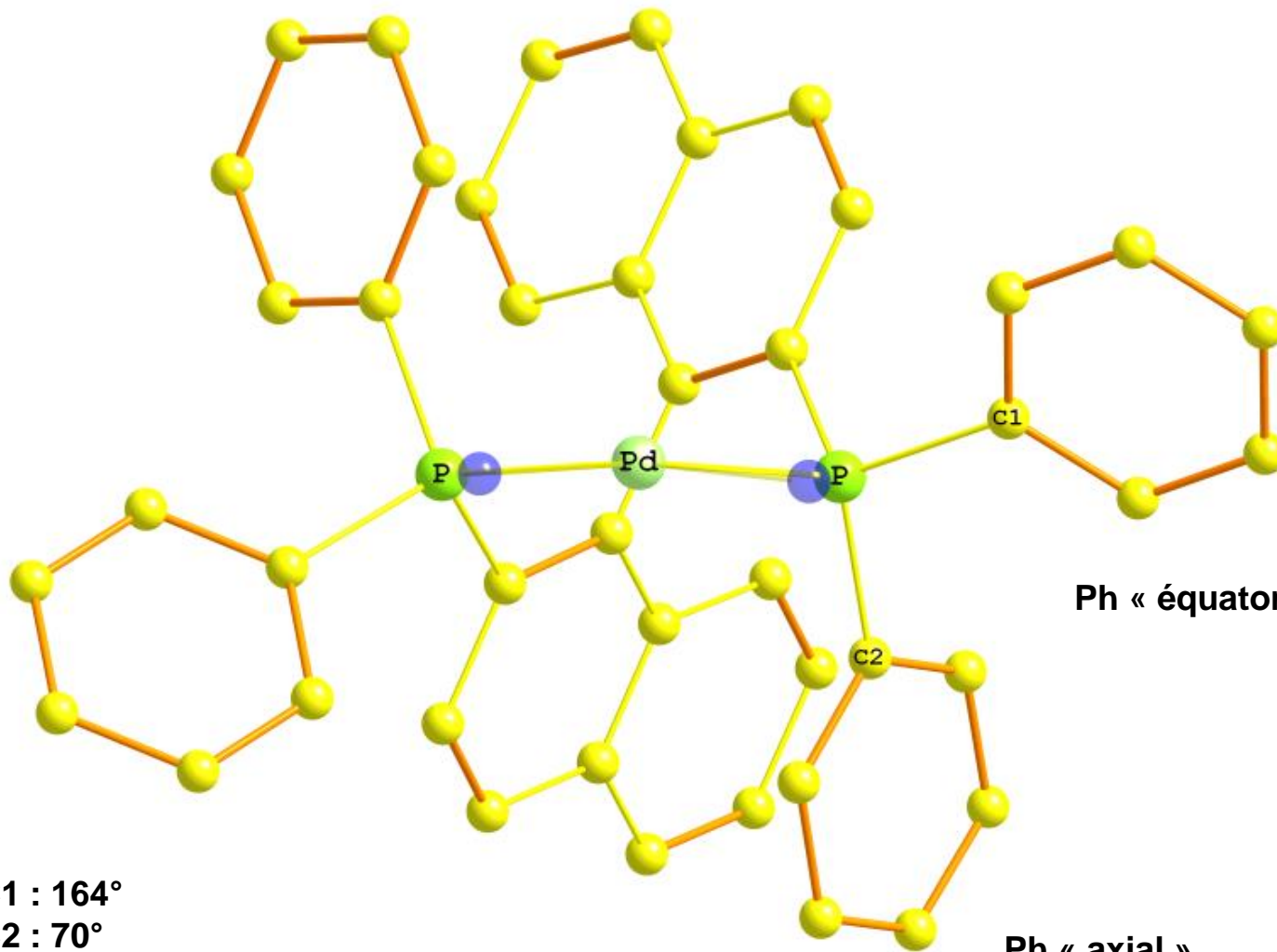
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

---

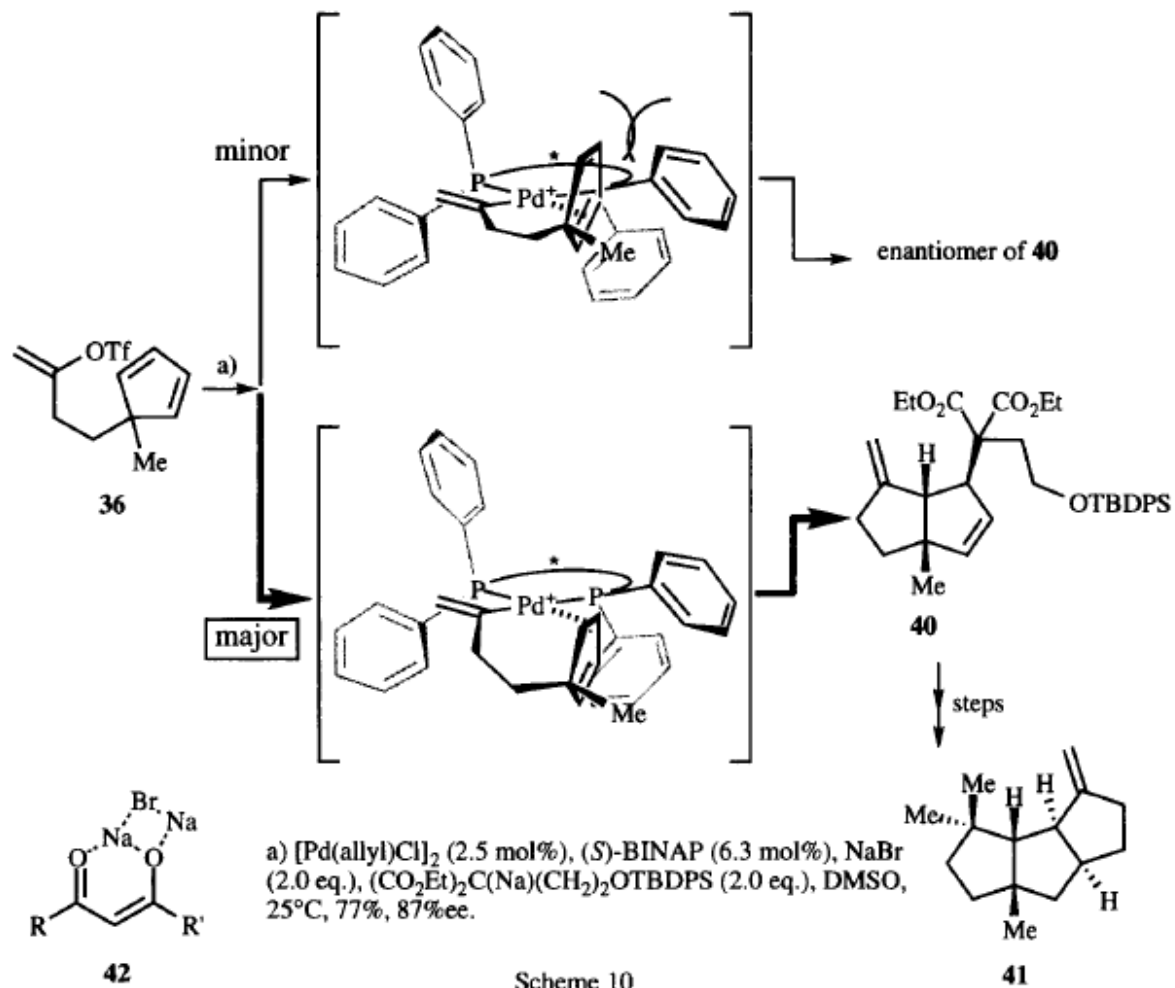


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

---



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

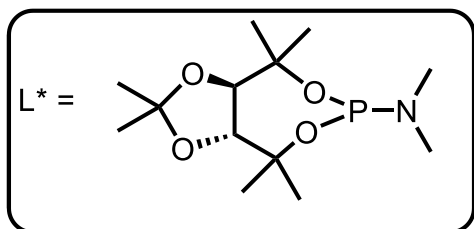
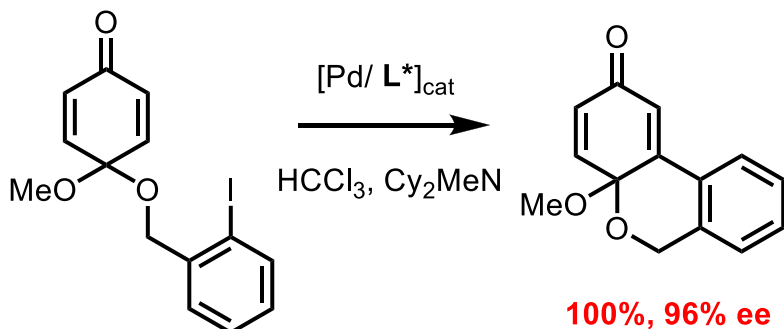


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Réactions intramoléculaires, alcène endocyclique

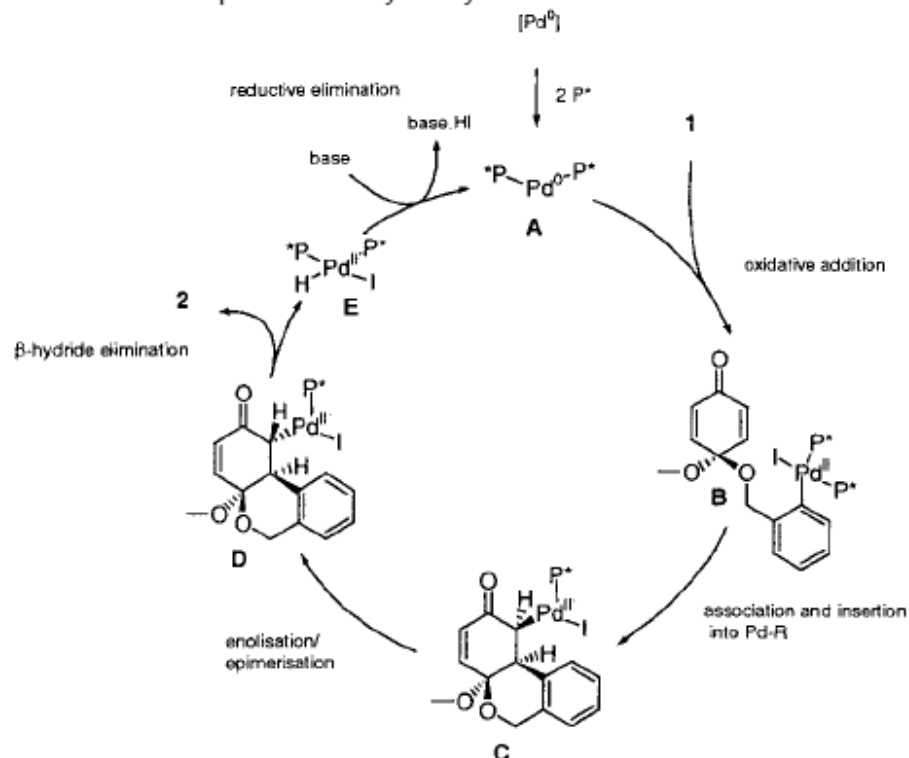
Comment avoir de bons ee avec des iodures (voie neutre) :

Ligand monodentate ...



Contrôle d'un centre quaternaire

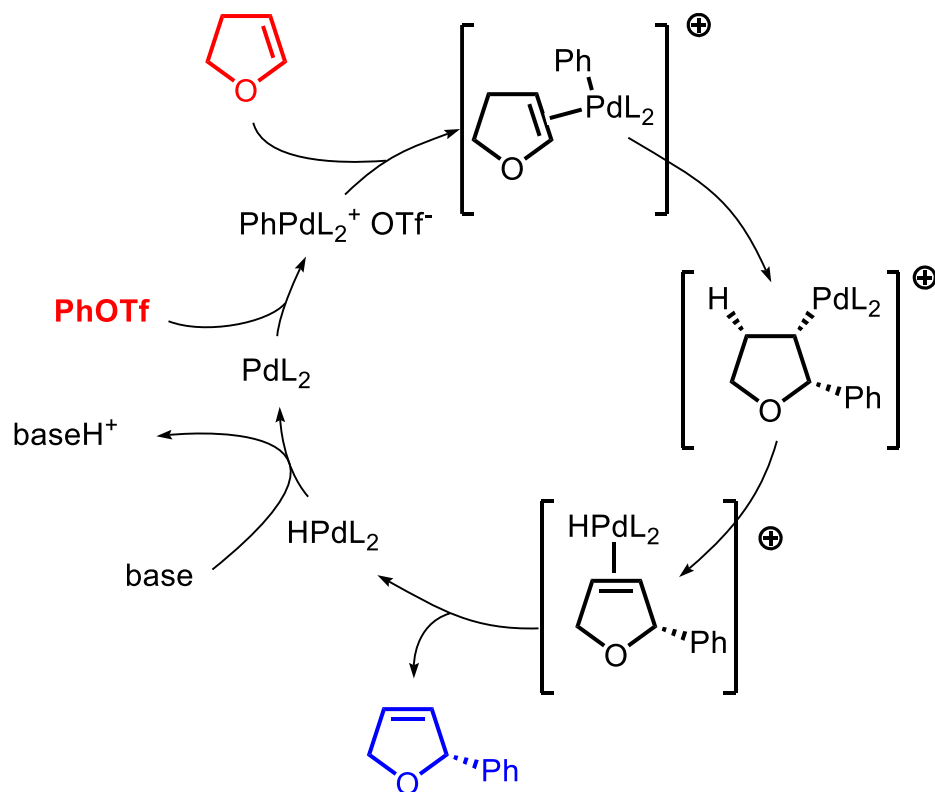
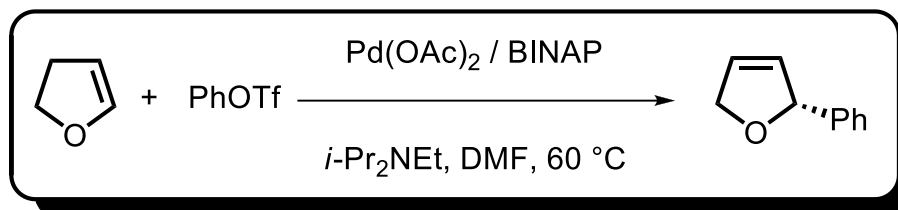
Scheme 2. Proposed Catalytic Cycle



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Réactions intermoléculaires

Sélection de faces énantiotopes :

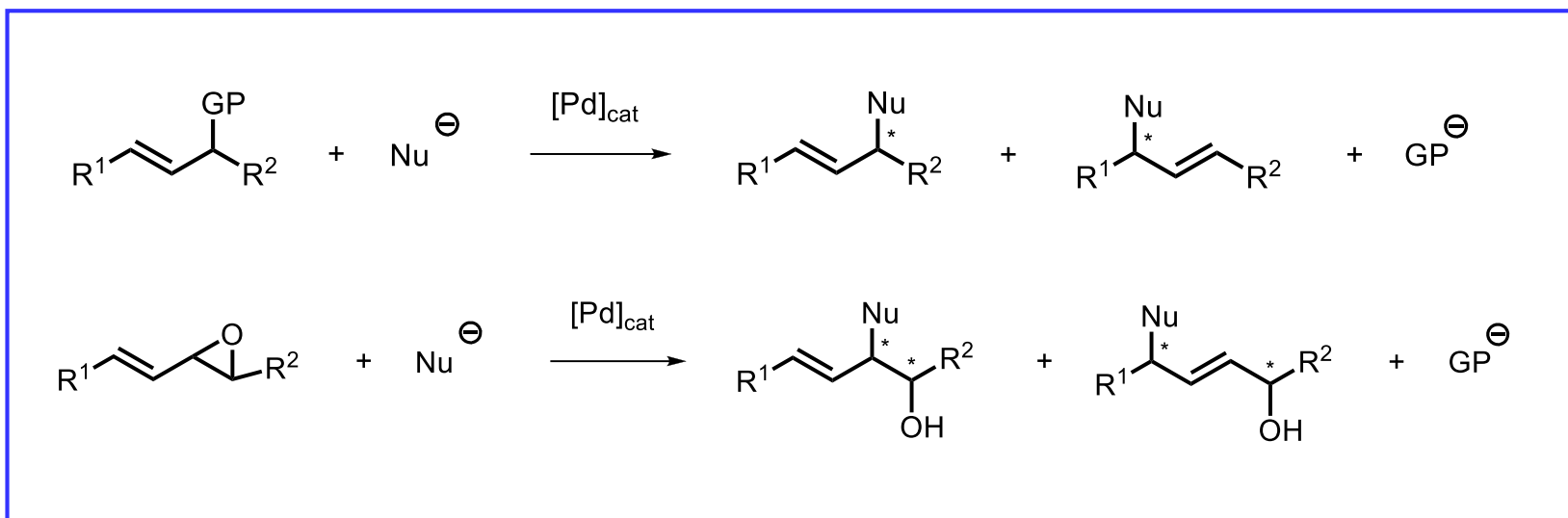


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.9. Réactions de couplage

### 4.9.2. Réaction de Tsuji-Trost

#### Allylation électrophile

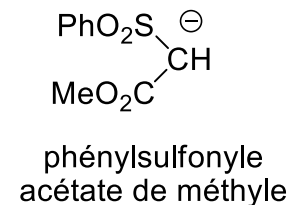
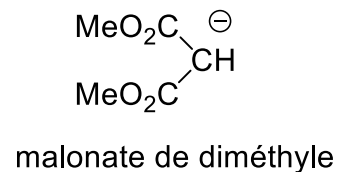
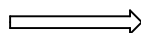
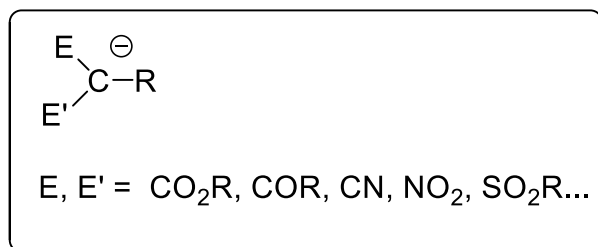


Contrairement à la plupart des couplages, la réaction d'allylation a lieu sur un centre  $sp^3$   
De nombreux types de liaisons peuvent être créés, le centre nucléophile pouvant être H, N, O, S, C ...



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Les nucléophiles :



RZnCl, R<sub>3</sub>SnAr...

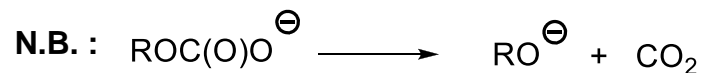
R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH N<sub>3</sub><sup>⊖</sup>

ArOH ArO<sup>⊖</sup> RO<sup>⊖</sup>

CH<sub>3</sub>C(O)S<sup>⊖</sup> Ph<sub>2</sub>P(S)<sup>⊖</sup>

## Les groupes partants :

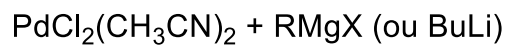
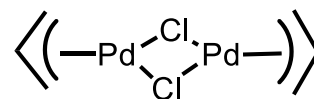
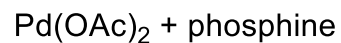
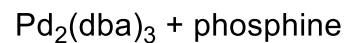
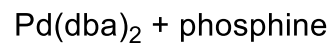
OC(O)R, OC(O)OR, OP(O)(OR)<sub>2</sub>, OAr, ...



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

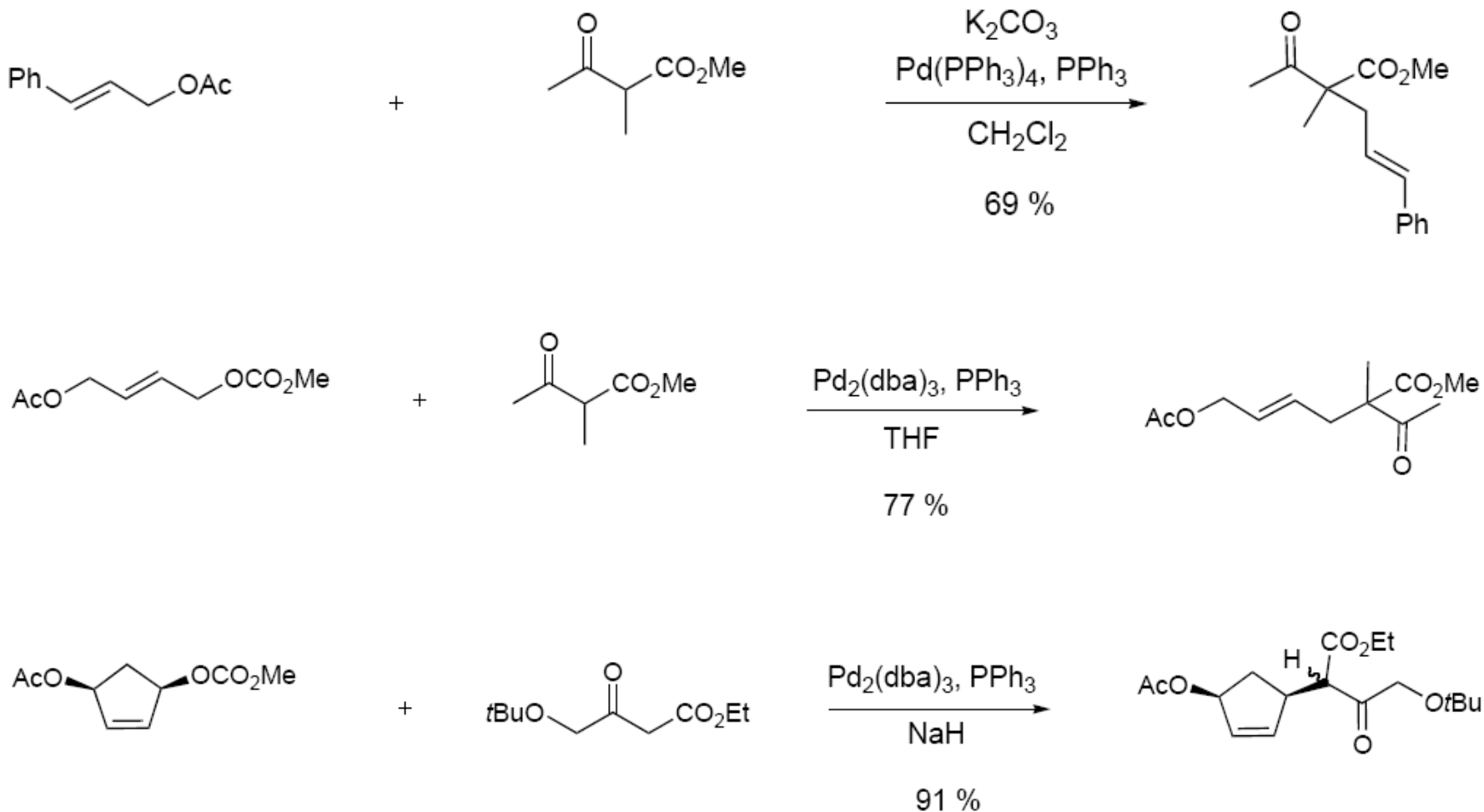
---

## Les systèmes catalytiques :



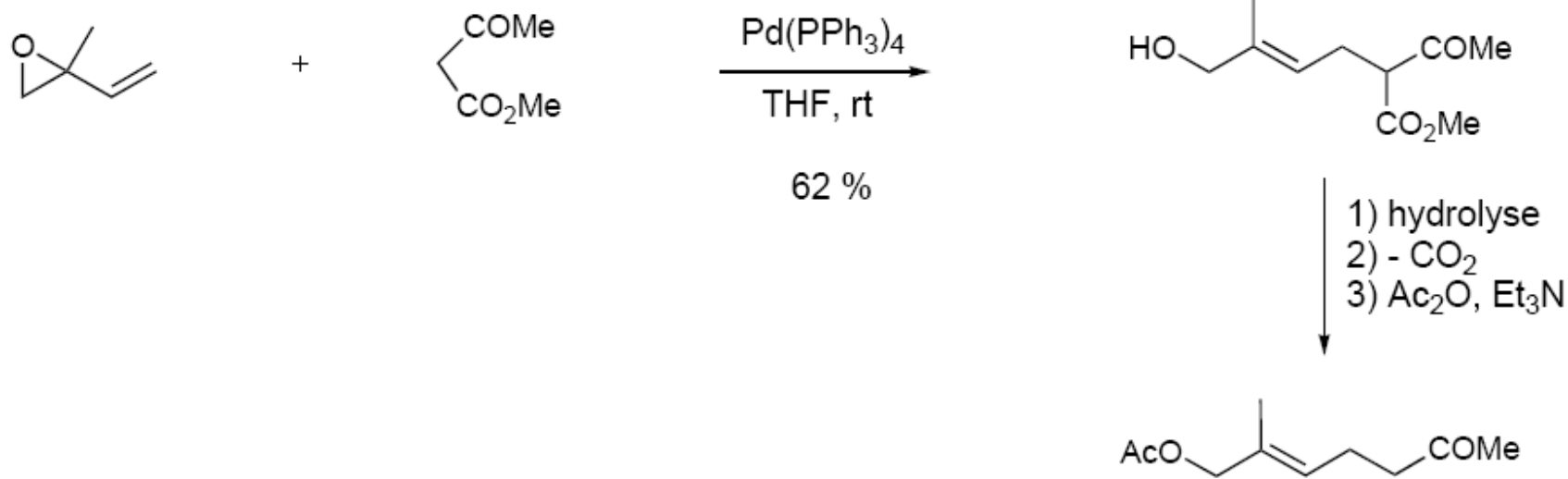
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Exemples en série racémique :



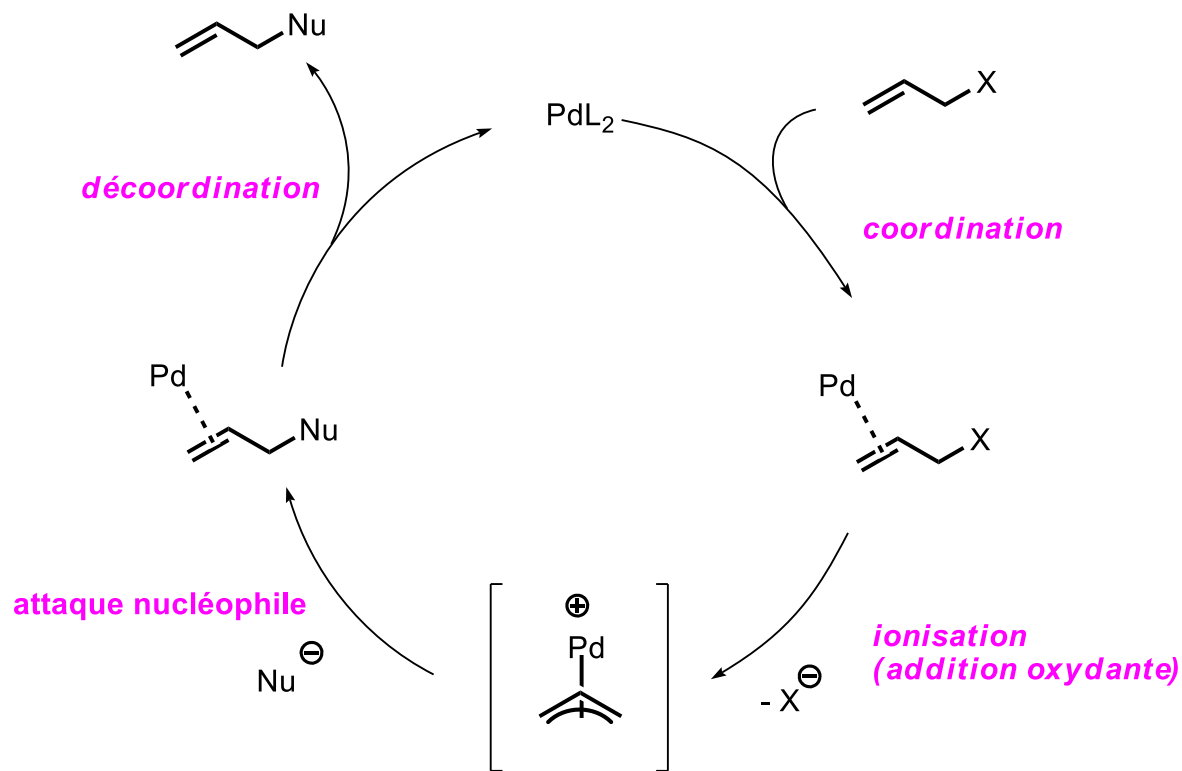
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Exemples en série racémique :



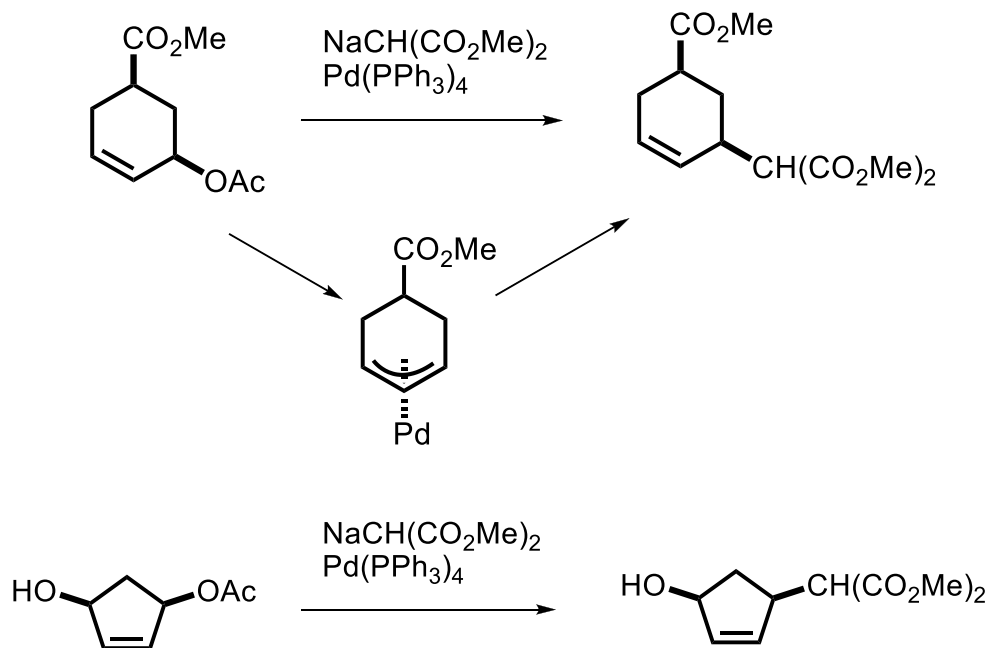
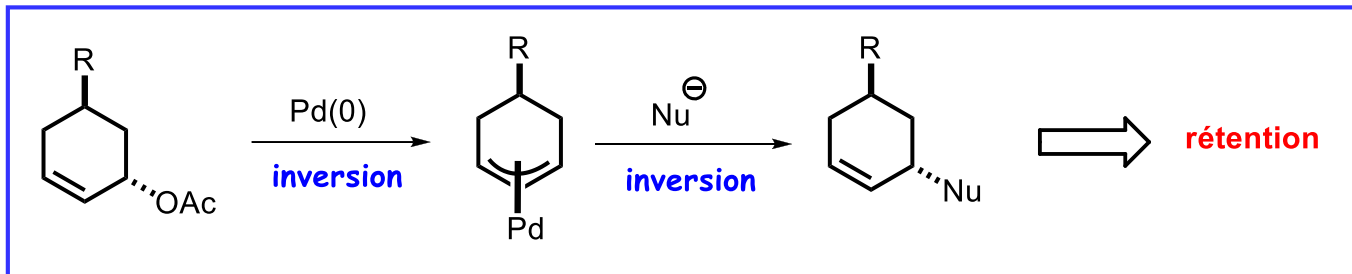
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme :



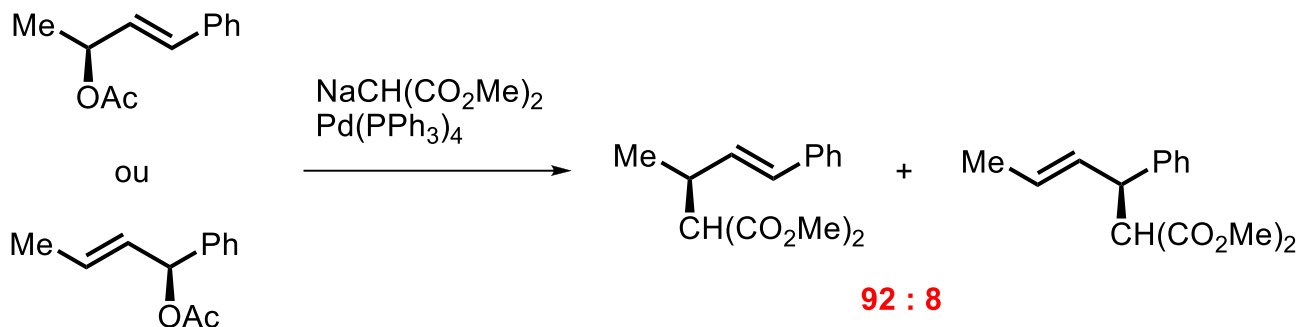
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Stéréochimie : composés cycliques



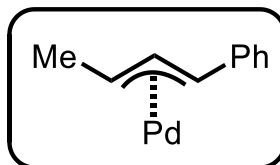
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Stéréochimie : composés acycliques



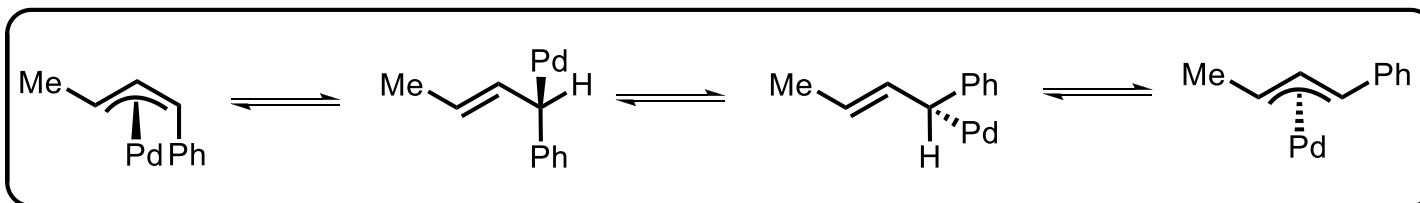
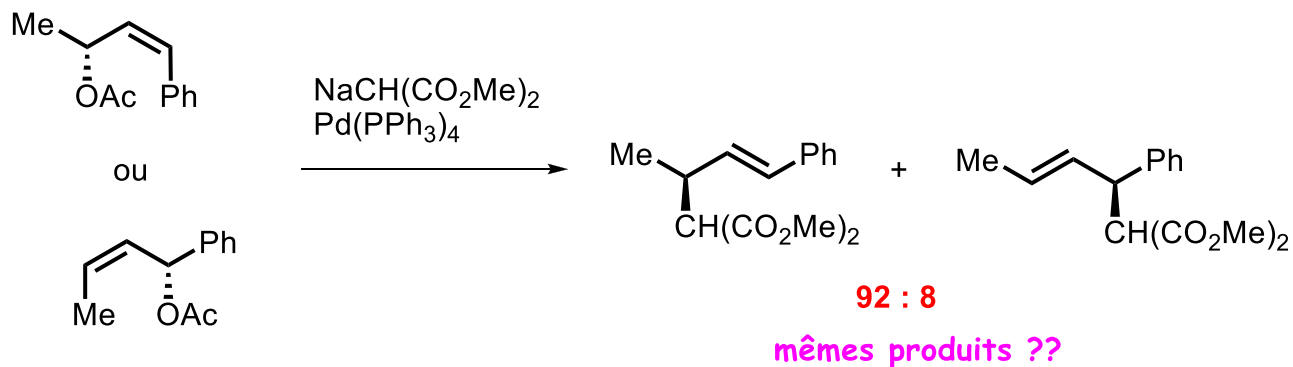
réétention de stéréochimie de la double liaison et du centre stéréogène  
(ce n'est pas toujours le cas)

le même régioisomère majoritaire est obtenu dans les deux cas,  
intermédiaire commun !



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

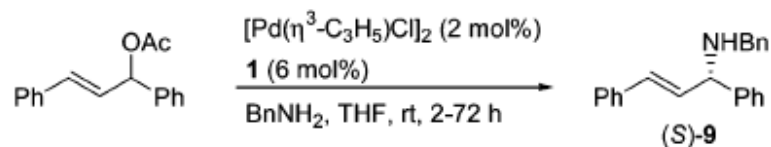
## Stéréochimie : composés acycliques





# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Exemple en série asymétrique (1/2) :



entry	ligand	yield (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	80	97
2	<b>1b</b>	89	98
3	<b>1c</b>	91	98
4	<b>1d</b>	60 <sup>c</sup>	94
5	<b>1e</b>	50 <sup>d</sup>	40
6	<b>1f</b>	82	99.5
7	<b>1g</b>	93	99.5
8	<b>1h</b>	73 <sup>d</sup>	60
9	<b>1i</b>	72	98
10	<b>1j</b>	88	41 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> In pure product after chromatography. <sup>b</sup> Determined by HPLC (Chiralcel OD column). <sup>c</sup> Conversion yield after 15 h. <sup>d</sup> Conversion yield after 96 h. <sup>e</sup> Enantiomeric excess of (*R*)-9.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Exemple en série asymétrique (2/2) :



R = Ph,	<b>3a</b> , 91%	<b>1a</b> , 89%
R = ( <i>p</i> -F) $\text{C}_6\text{H}_4$ ,	<b>3b</b> , 66%	<b>1b</b> , 85%
R = ( <i>p</i> -CF <sub>3</sub> ) $\text{C}_6\text{H}_4$ ,	<b>3c</b> , 89%	<b>1c</b> , 70%
R = 2-Fur,	<b>3d</b> , 66%	<b>1d</b> , 86%
R = Cy,	<b>3e</b>	<b>1e</b> , 88% (from 2)
R = <i>o</i> -Tol	<b>3f</b> , 81%	<b>1f</b> , 99%
R = 1-Naph	<b>3g</b> , 50%	<b>1g</b> , 90%

<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) *t*-BuLi, THF, -78 °C; R<sub>2</sub>PCl; (b) HSiCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, toluene, 110 °C.

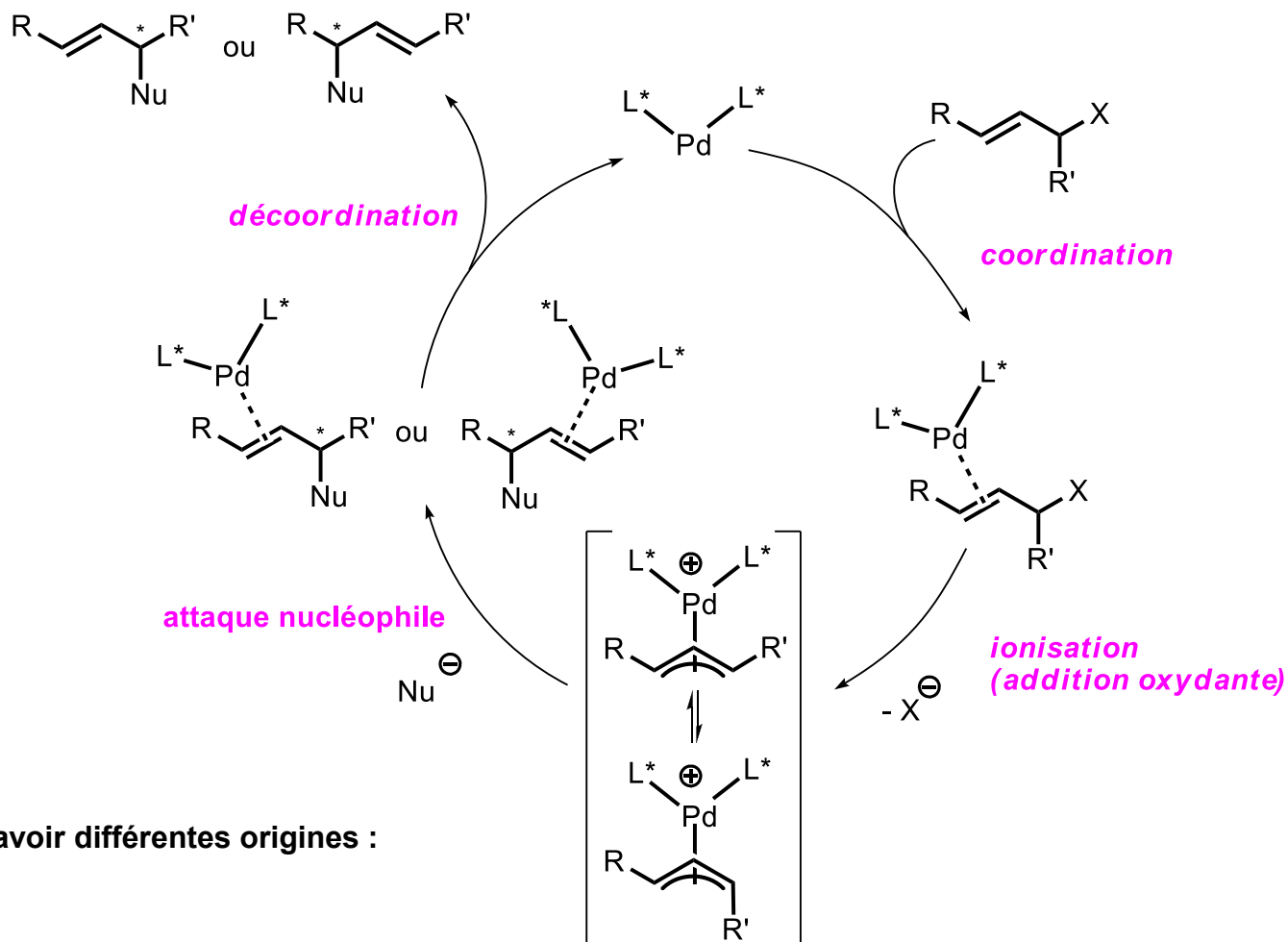


<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) (1) Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, rt, (2) Ph<sub>2</sub>PH, AcOH, 80 °C; (b) HSiCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, toluene, 110 °C.

<sup>a</sup> Reagents and conditions: (a) HSiCl<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, toluene, 110 °C; (b) *t*-Pr<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ph<sub>2</sub>PCl, rt.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiométriques

Origine de l'énantiodiscrimination :

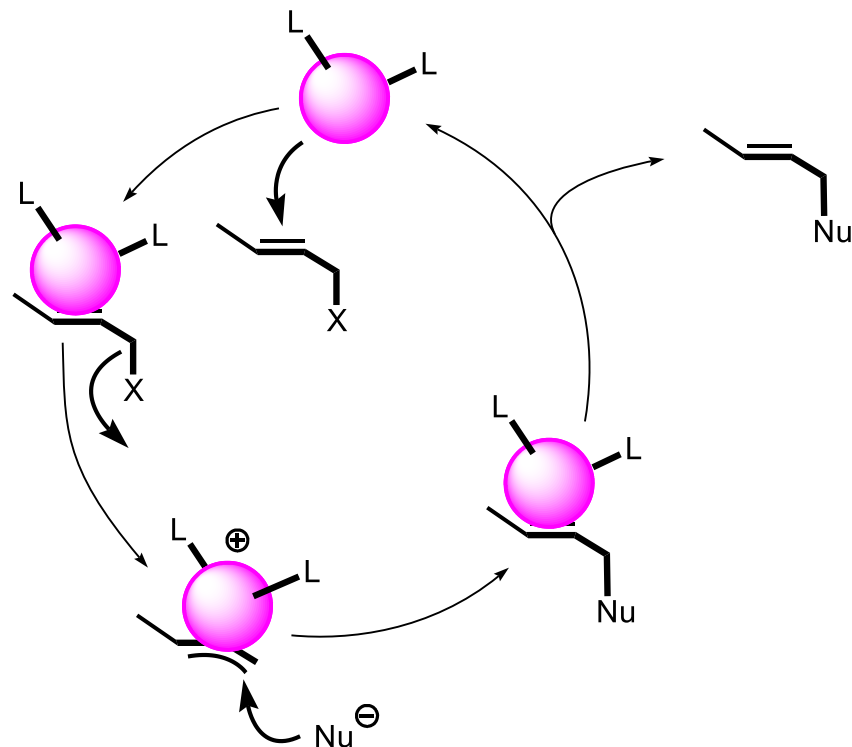


L'énantiosélectivité peut avoir différentes origines :

- La coordination
- L'ionisation
- L'attaque nucléophile

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

---



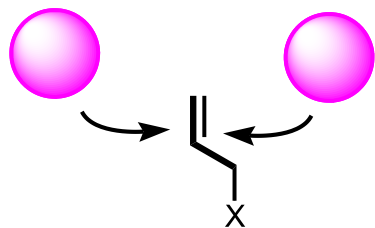
**N.B. : Le processus de formation de la liaison C–C survient à l’extérieur de la sphère de coordination du métal, sur la face du  $\pi$ -allyl opposée au métal et à ces ligands.**

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

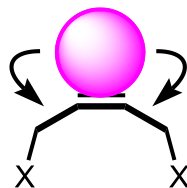
---

5 origines possible de l'énantiodiscrimination :

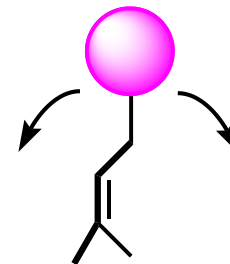
**A** : Coordination sur faces énantiotopes :



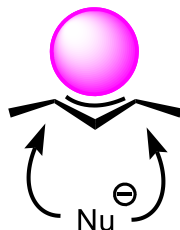
**B** : Ionisation par départ d'un groupe énantiotope de l'autre (désymétrisation) :



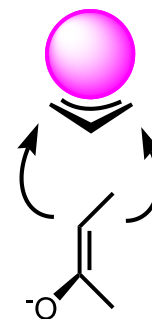
**D** : Discrimination des énantiofaces du complexe  $\pi$ -allyle :



**C** : Attaque nucléophile sur positions énantiotopes (déracémisation) :



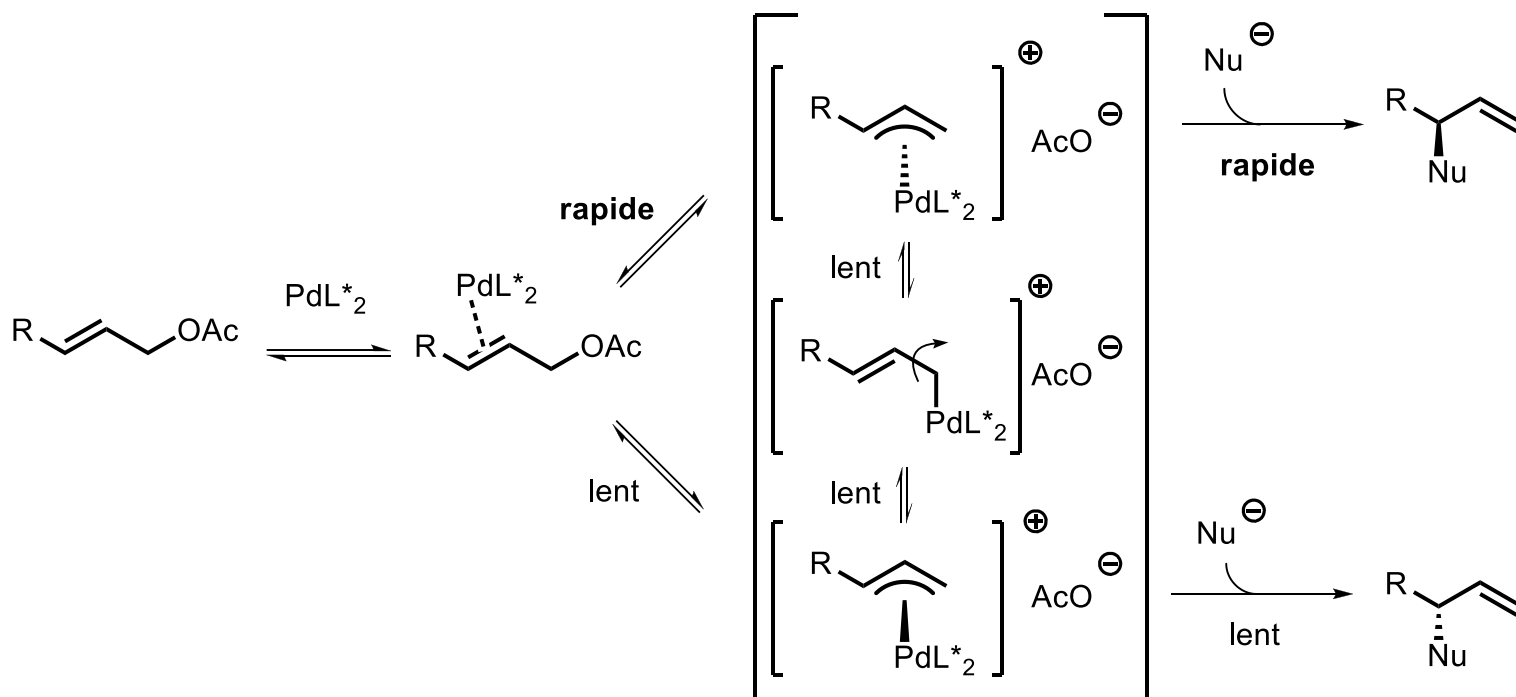
**E** : Discrimination par les énantiofaces du nucléophile :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme A** : si après l'étape de coordination, un des complexes s'ionise beaucoup plus vite que l'autre, et que la capture de l'espèce ionisée par le nucléophile est plus rapide que l'équilibration  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ , alors le choix des faces énantiotopes du substrat devient l'élément déterminant pour l'énantiosélectivité.

C'est un cas très rare



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme A :

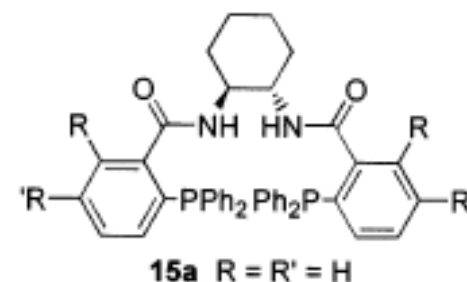
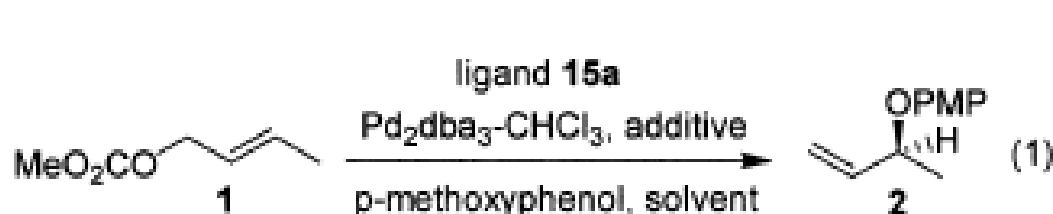
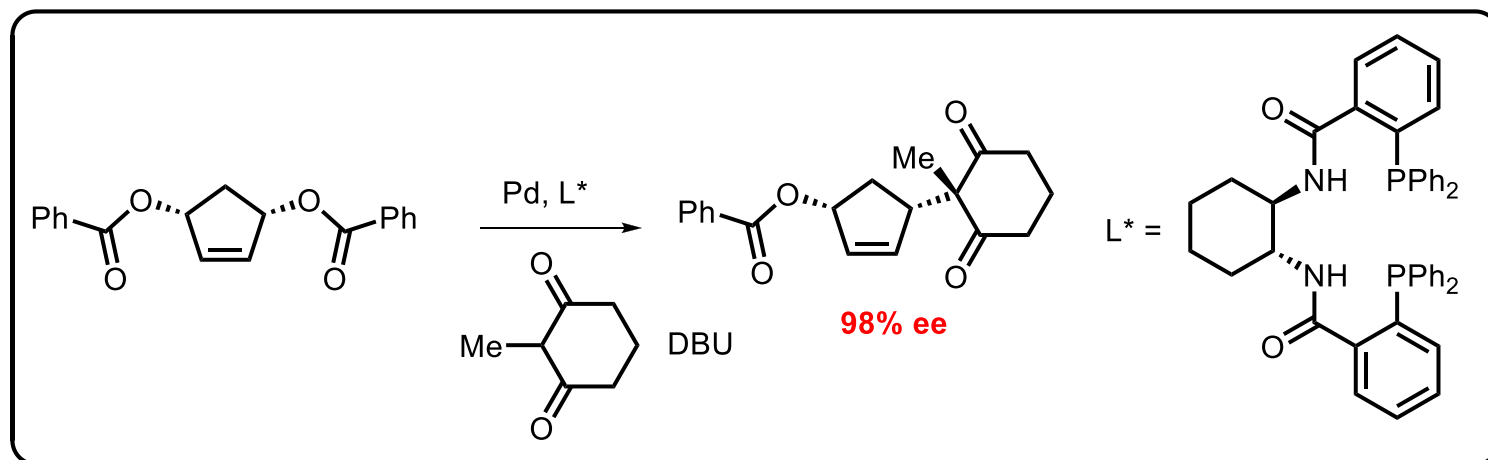
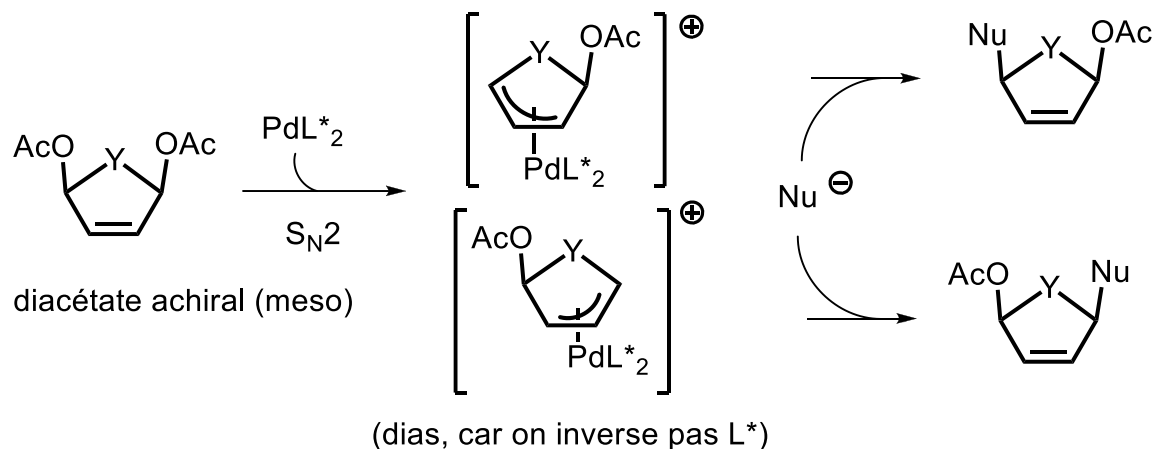


Table 1. Asymmetric Allylic Alkylation of 4-Methoxyphenol with Crotyl Carbonate

entry	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> (mol %)	ligand (mol %)	conditions	% yield	branched:linear	% ee
1	1.0	3.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 0.5 M	78	92:8	71
2	0.25	0.75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 0.5 M, 30% Bu <sub>4</sub> NCl	86	97:3	31
3	0.25	0.75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 0.5 M	75	95:5	81
4	0.25	0.75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 0.5 M, TMG	72	94:6	80
5	0.25	0.75	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C, 0.5 M, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	75	93:7	81
6	0.25	0.75	toluene, 0 °C, 0.1 M	95	96:4	90
7	0.25	0.75	branched SM, as entry 4	92	96:4	32

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

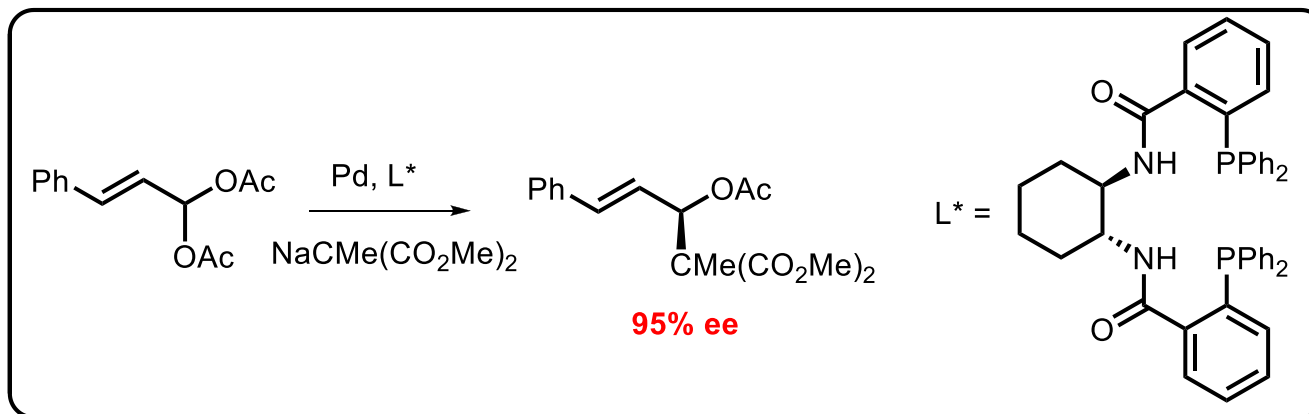
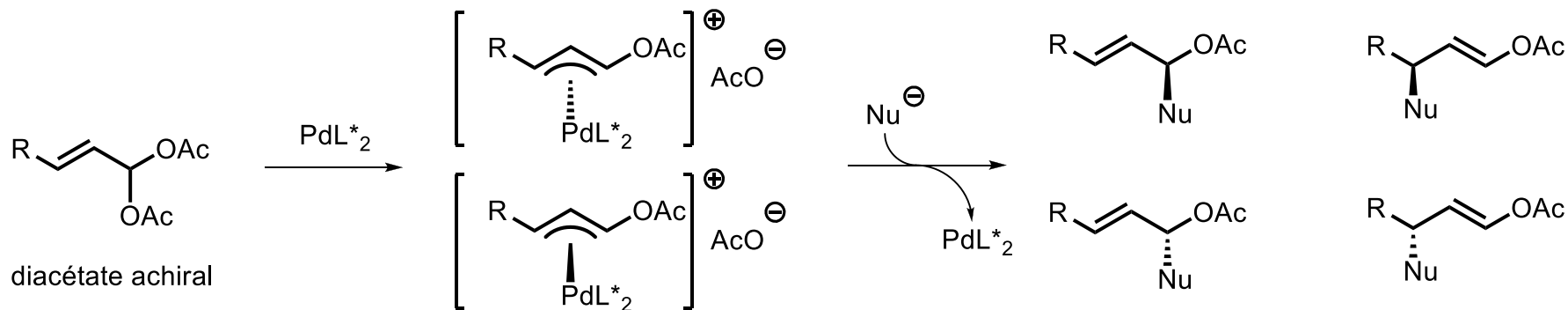
**Mécanisme B** : si le substrat contient deux groupements partants sur un système *meso* ou un système achiral *gem*-disubstitué, on peut compter sur une ionisation sélective de ces groupements énantiotopes.





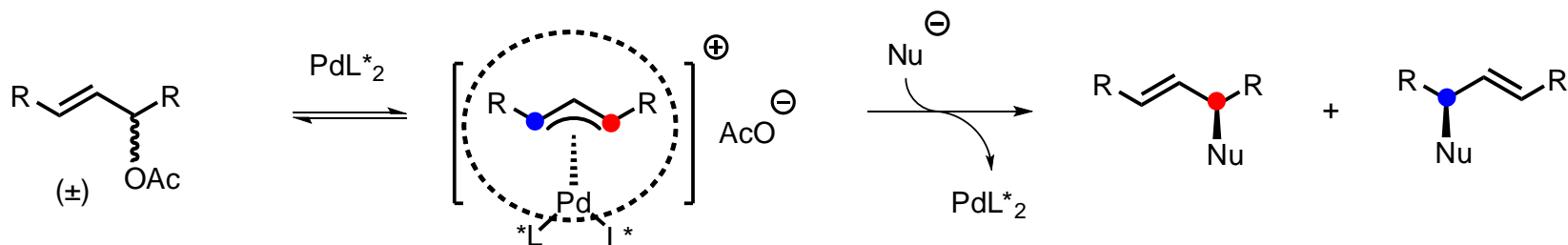
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme B :

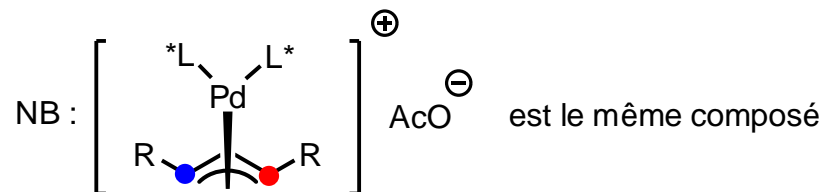


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme C** : un substrat chiral génère un  $\pi$ -allyl « meso » après ionisation. Les deux extrémités allyliques deviennent donc énantiotopes.



Le fragment entouré est achiral. En l'absence d'éléments directeurs, le nucléophile ira à 50% sur chaque position, un mélange racémique sera alors obtenu

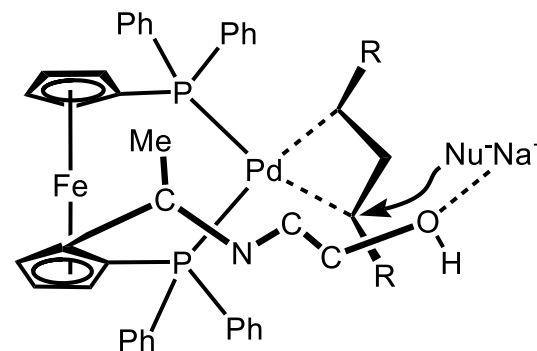
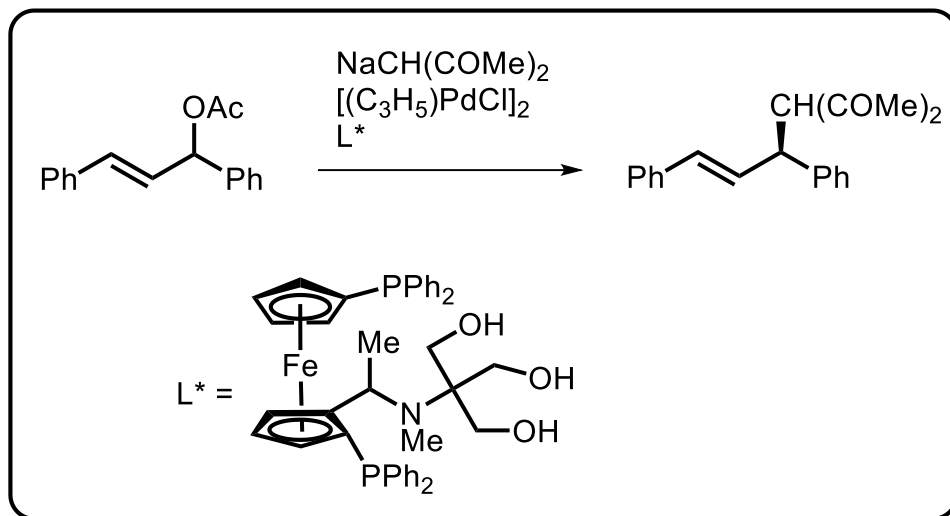
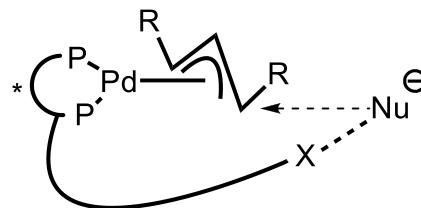


Comment s'en sortir ??

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme C :

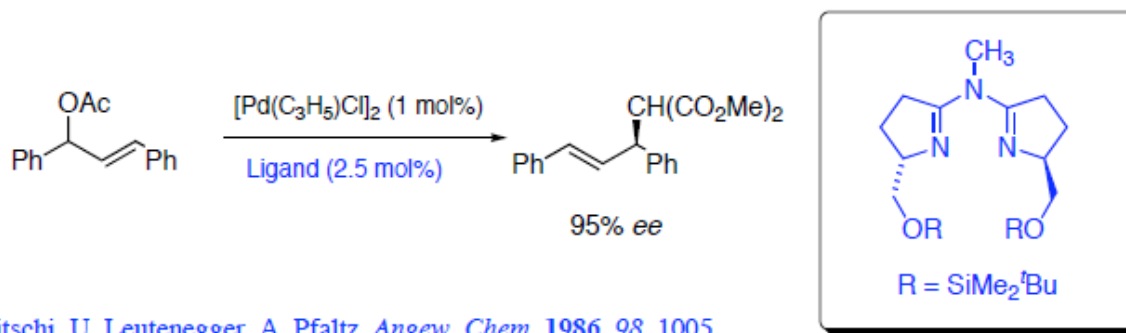
### Méthode 1 : approche guidée du nucléophile



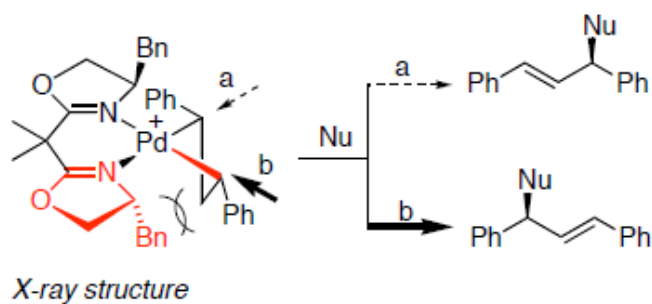
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme C :

Méthode 2 : Activation stérique d'une liaison Pd-C ...



H. Fritschi, U. Leutenegger, A. Pfaltz, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1005

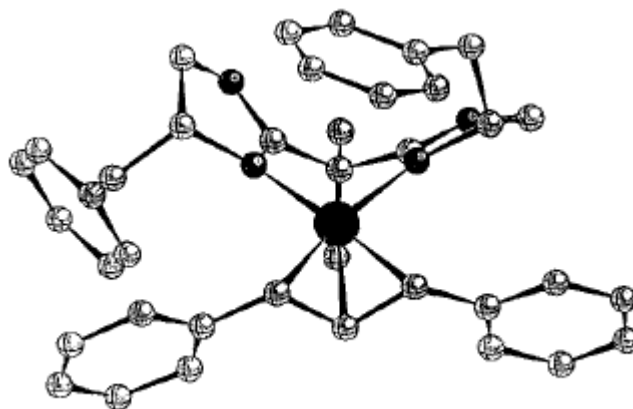
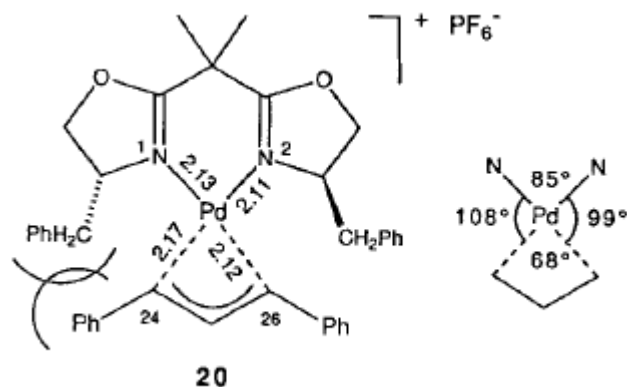


A. Pfaltz et al., *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 265

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 2 :

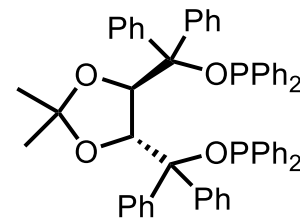
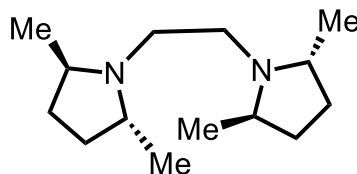
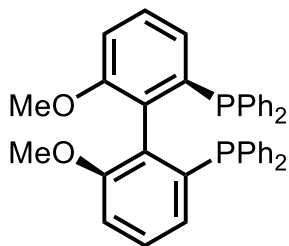
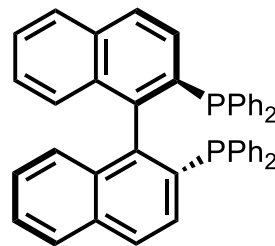
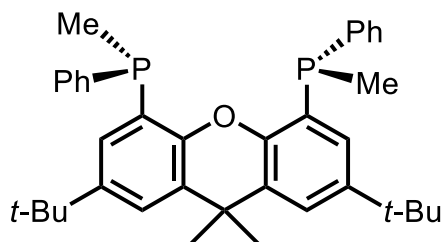


... C24 sera attaqué préférentiellement

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 2 :



L'activation stérique est généralement réalisée par des ligands de symétrie C2

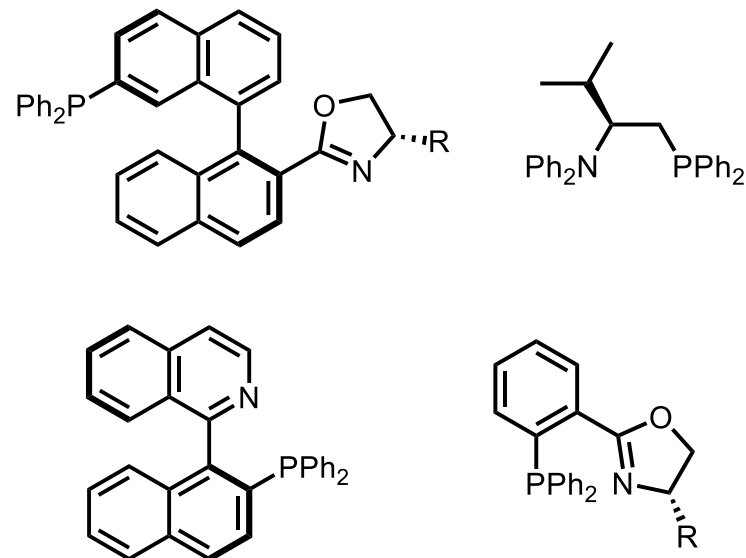
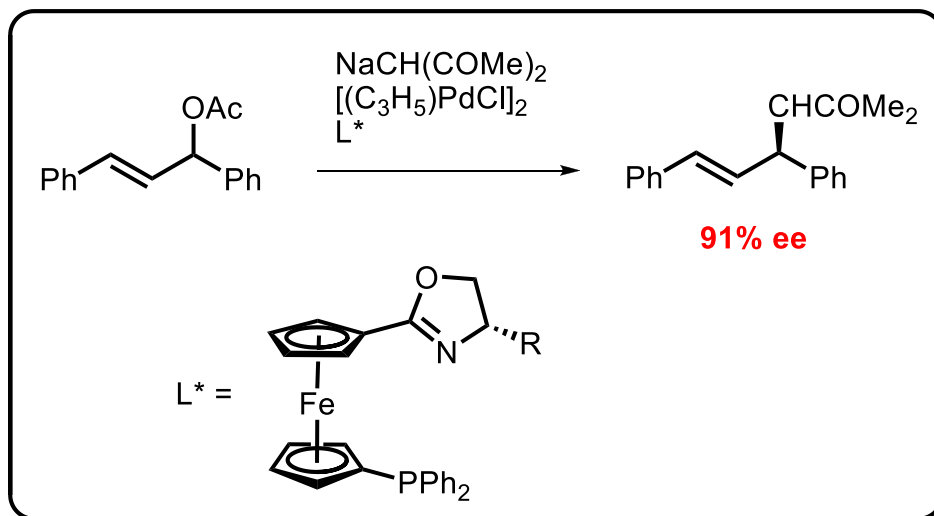
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme C :

Méthode 3 : activation électronique par ligands P,N



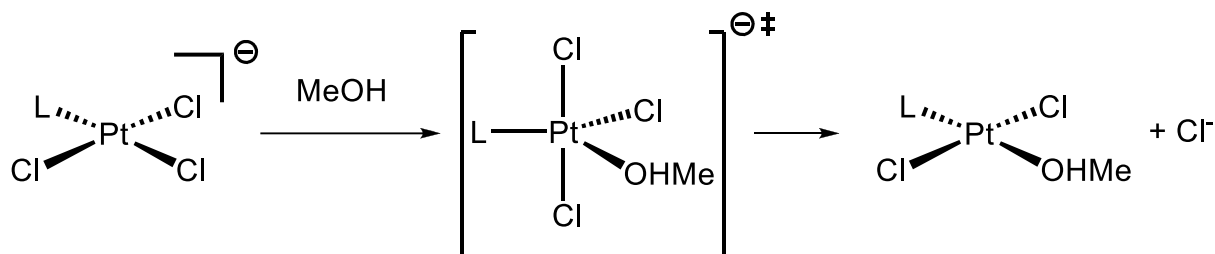
Le phosphore exerce un *effet trans* supérieur à celui de l'azote. Par conséquent le nucléophile attaquera plus rapidement du côté de l'azote.



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

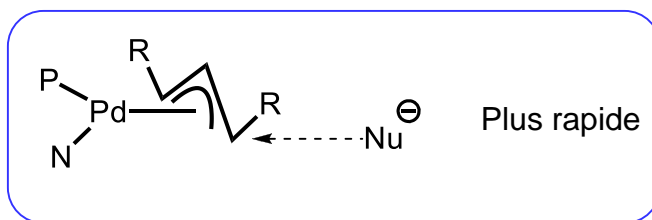
## Rappel :

**Effet *Trans*** : effet d'un ligand L sur la vitesse de substitution du ligand X situé en position *trans*.



L	s <sup>-1</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , CO	too fast
P(OMe) <sub>3</sub>	10.3
PEt <sub>3</sub>	6.6
PPh <sub>3</sub>	3.1
Me <sub>2</sub> SO	0.0082
Et <sub>2</sub> S	0.0024
Me <sub>2</sub> S	0.0015
NH <sub>3</sub>	6.3x10 <sup>-6</sup>
H <sub>2</sub> O	8.0x10 <sup>-8</sup>

- Phénomène complexe qui ne s'explique pas sur la seule base du modèle de DCD
- la substitution sera d'autant plus rapide que l'état de transition est stabilisé par L
- La stabilisation de l'état de transition provient du bon recouvrement d'une orbitale de L avec la seule orbitale vacante du complexe de départ (une 6p)
- L'effet *trans* est plus prononcé avec les phosphines qu'avec les amines. On peut donc contrôler la régiosélectivité de l'attaque nucléophile sur un  $\pi$ -allyle palladium :

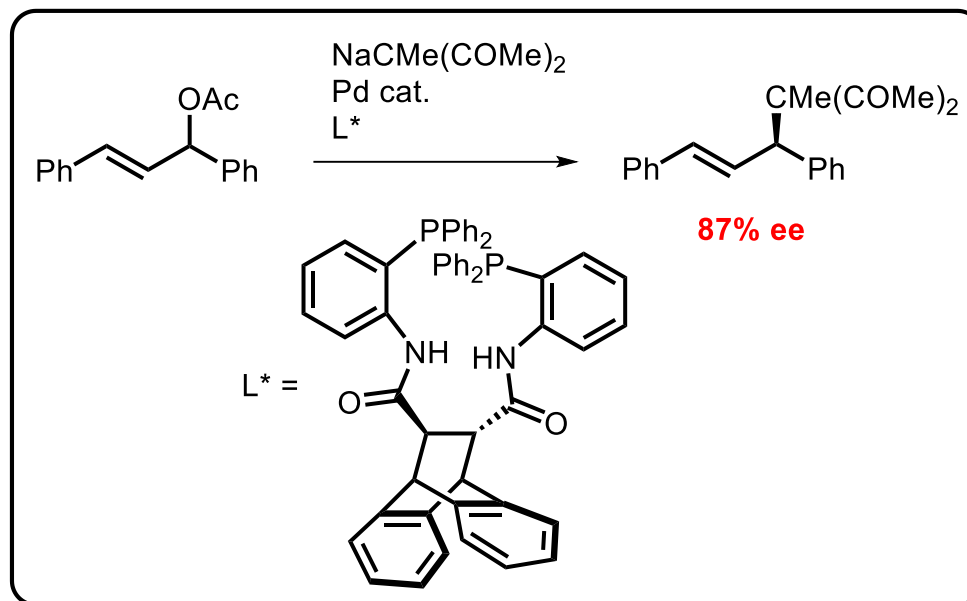




# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme C :

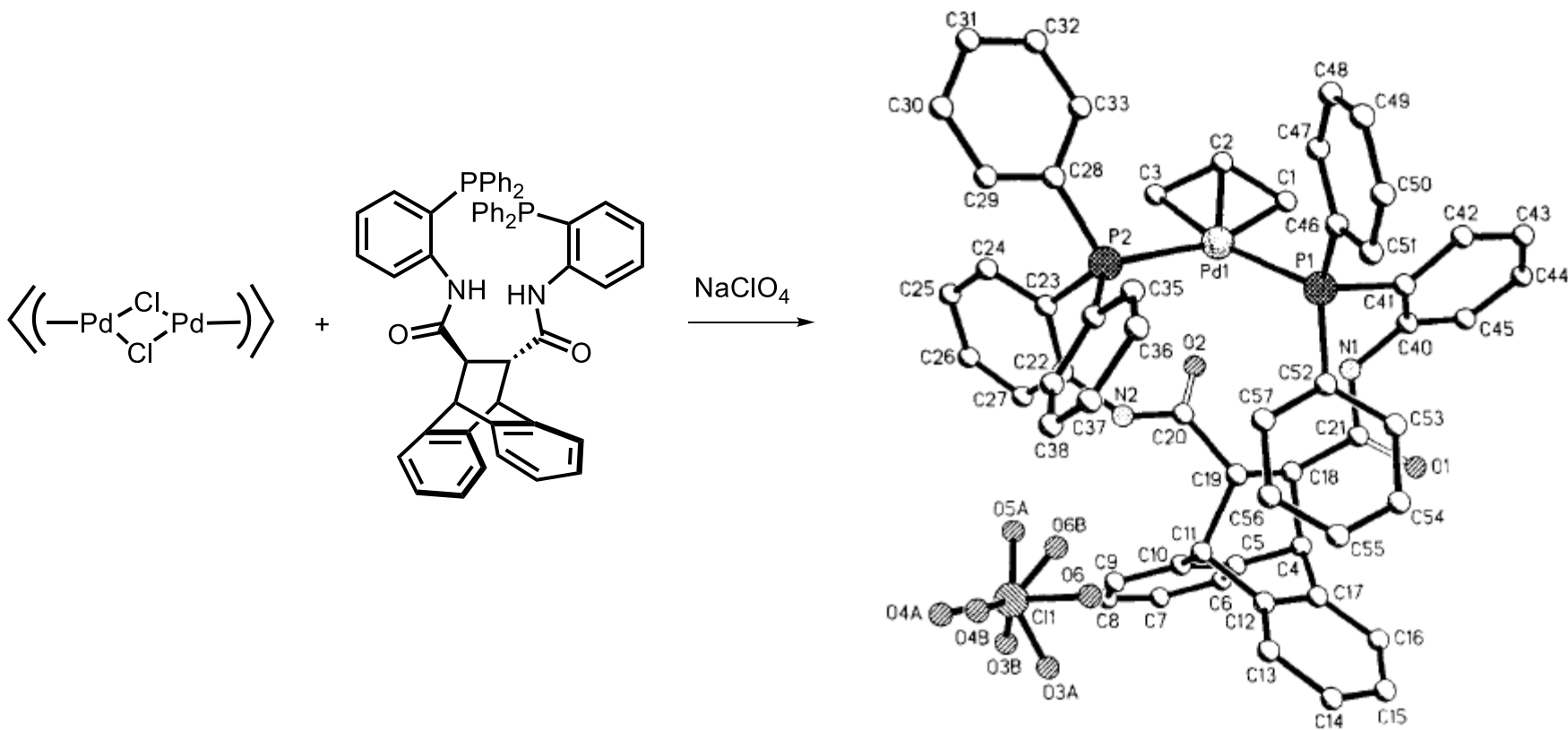
Méthode 4 : faire jaillir l'environnement chiral au-delà du ligand allyle à l'aide de « gros » ligands L\*



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 4 :

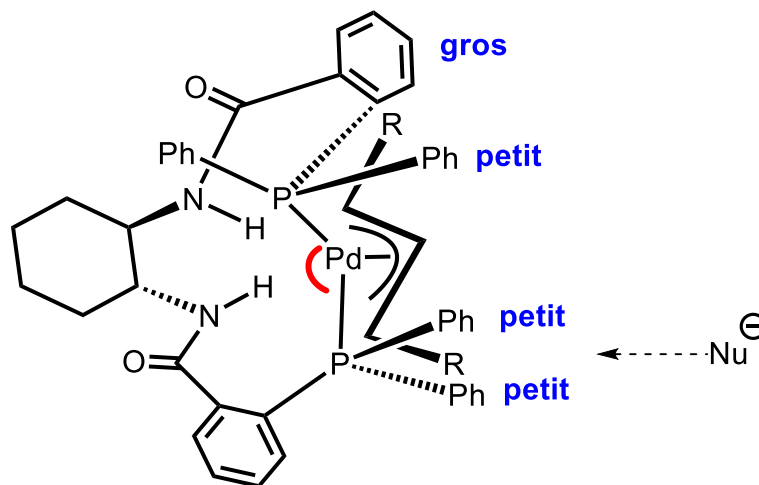


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 4 :

Le ligand est de symétrie C<sub>2</sub>  
mais pas le complexe !



grand angle de morsure

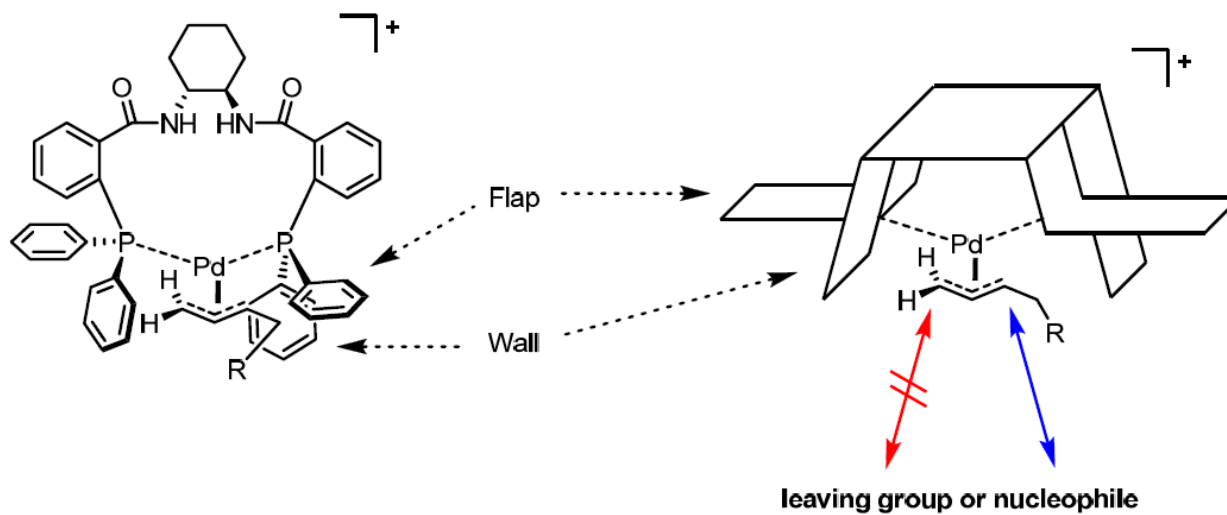
attaque du nucléophile côté petit-petit

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 4 :

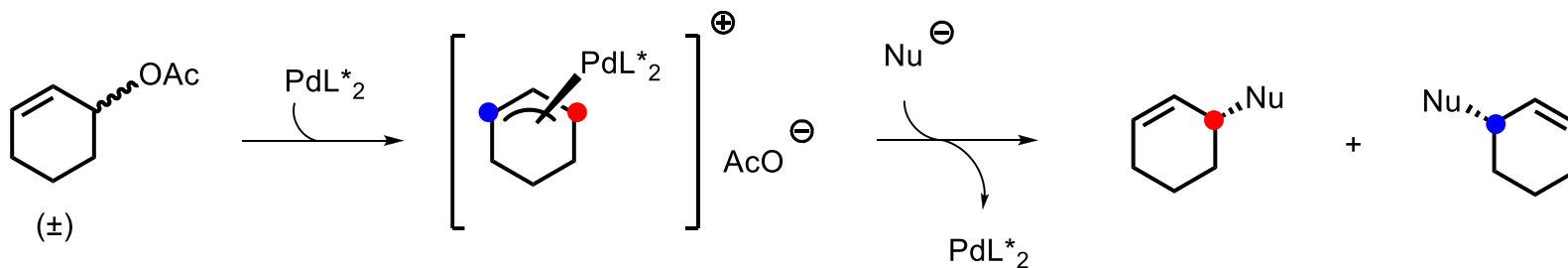
Working model:



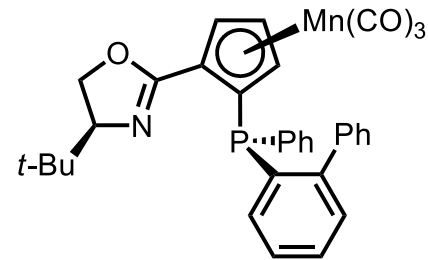
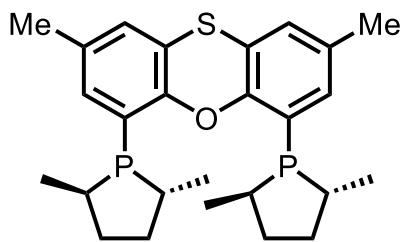
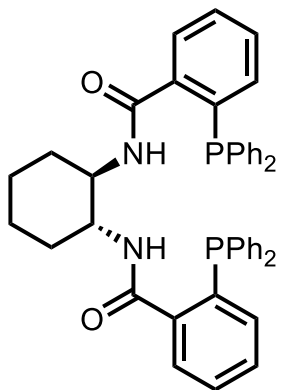
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme C :

Méthode 4 :



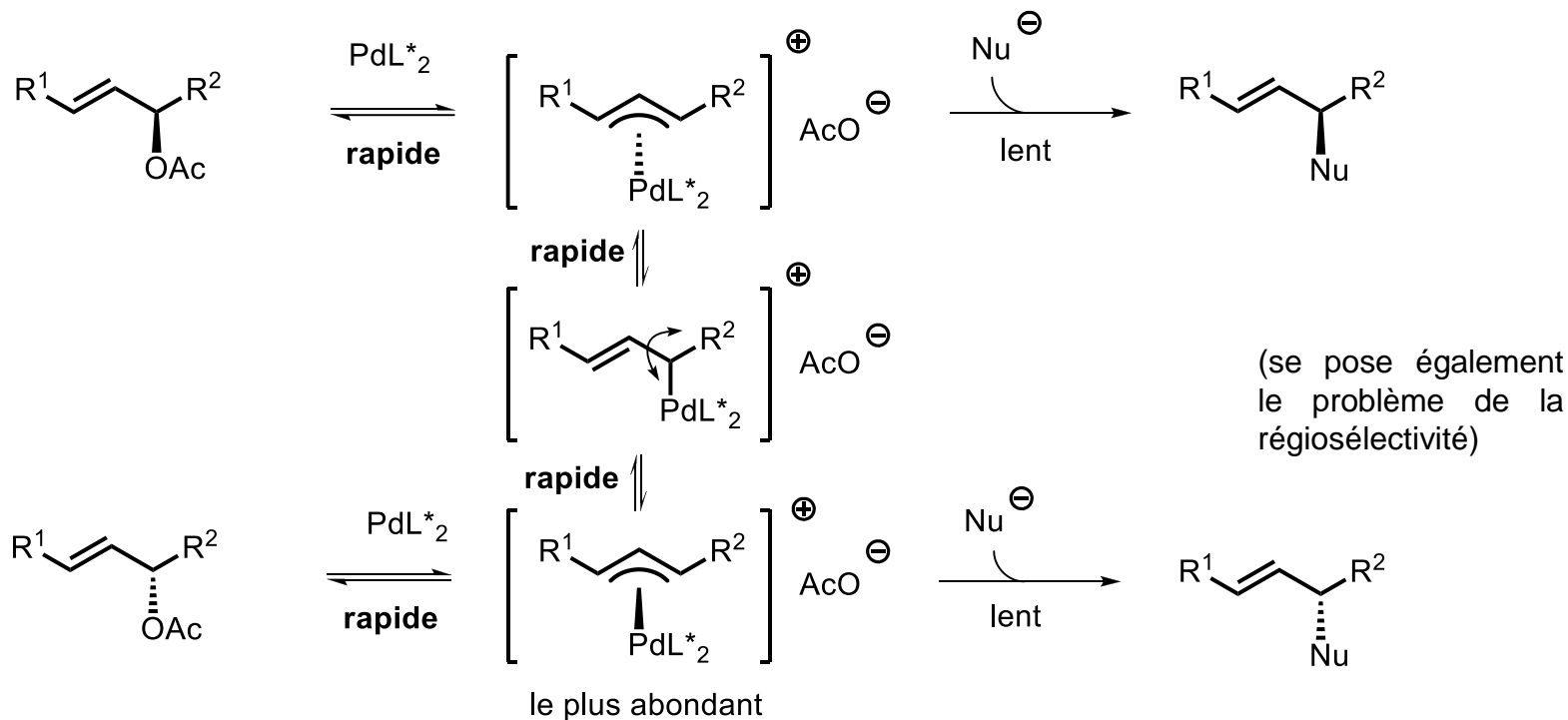
Même problématique avec les substrats cycliques



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme D** : Si les étapes de coordination et d'ionisation sont rapides et réversibles, deux  $\pi$ -allyles diastéréoisomères peuvent se former. Ces complexes peuvent s'équilibrer via un processus  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ . Le plus abondant (ou le plus réactif) de ces diastéréomères conduira au produit.

**Cas 1** : le substrat est chiral racémique

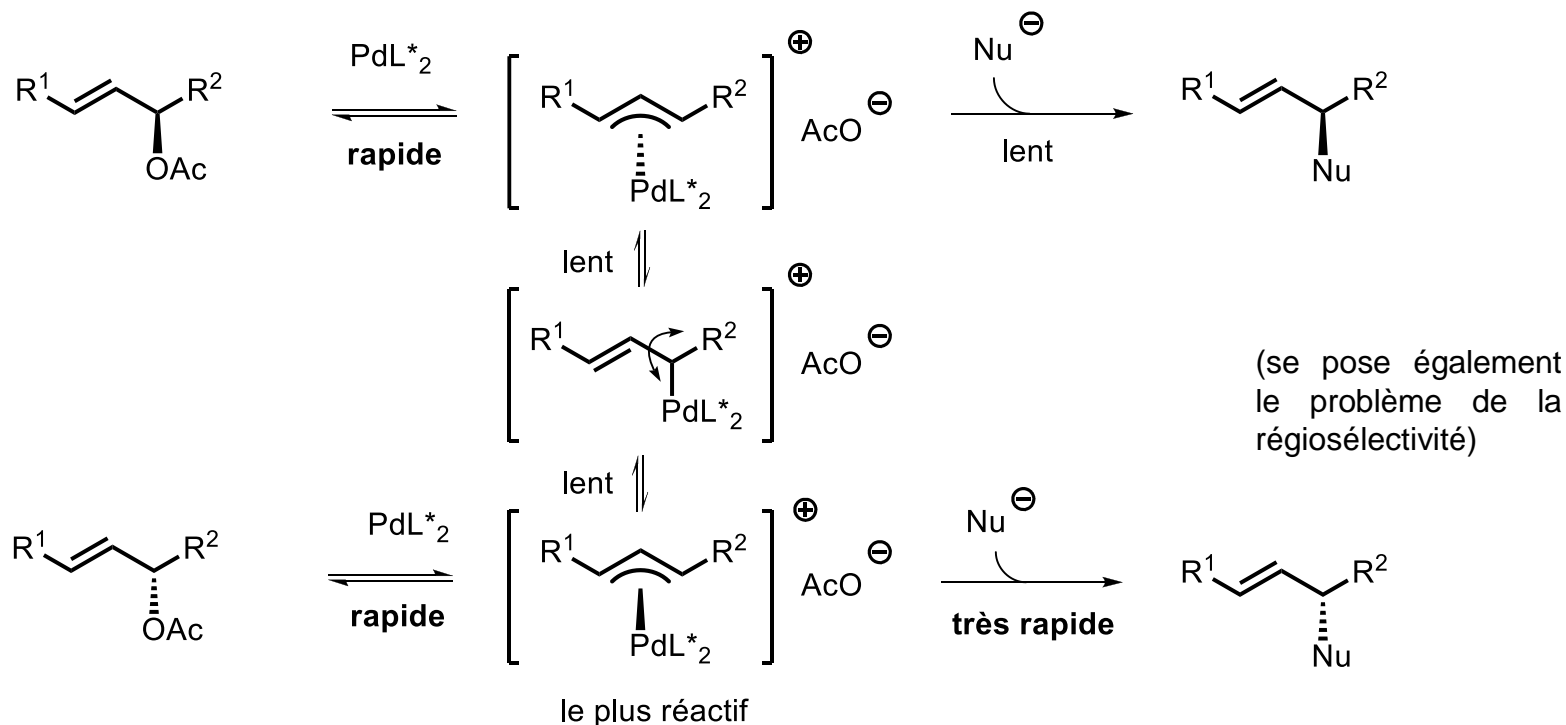


**Dédoubllement cinétique dynamique**  
(un seul énantiomère obtenu)

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme D** : Si les étapes de coordination et d'ionisation sont rapides et réversibles, deux  $\pi$ -allyles diastéréoisomères peuvent se former. Ces complexes peuvent s'équilibrer via un processus  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ . Le plus abondant (ou le plus réactif) de ces diastéréomères conduira au produit.

**Cas 1** : le substrat est chiral racémique

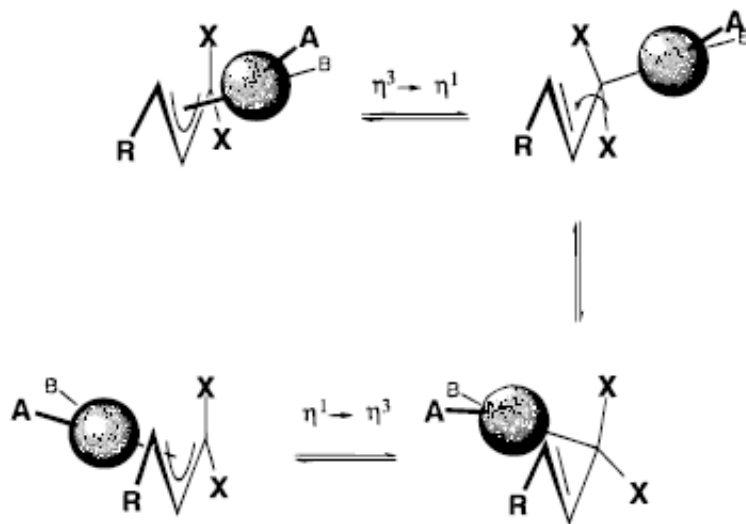


**Dédoublage cinétique dynamique**  
(un seul énantiomère obtenu)

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Avantage** : possibilité de résolution cinétique dynamique

**Inconvénient** : possible perte de l'information stéréochimique du ( $\pi$ -allyl)métal



Chaque espèce reste chirale (présence de ligands A et B chiraux),  
mais chaque énantiomère devient accessible au nucléophile.



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme D :

Cas 1 : le substrat est chiral racémique

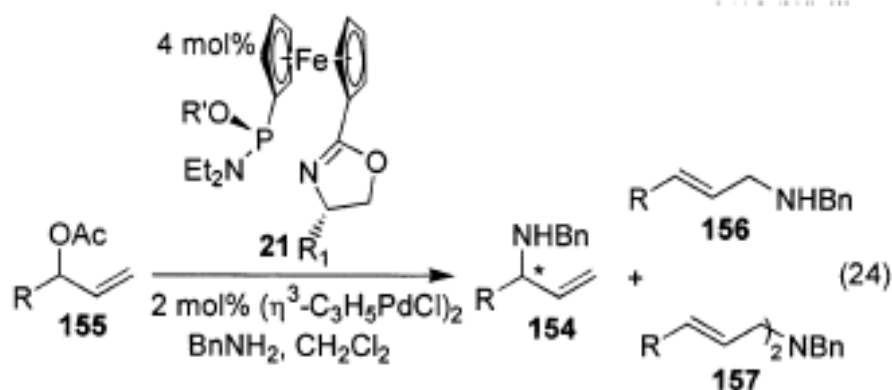


Table 5. Pd-Catalyzed Allylic Alkylation with Benzyl Amine

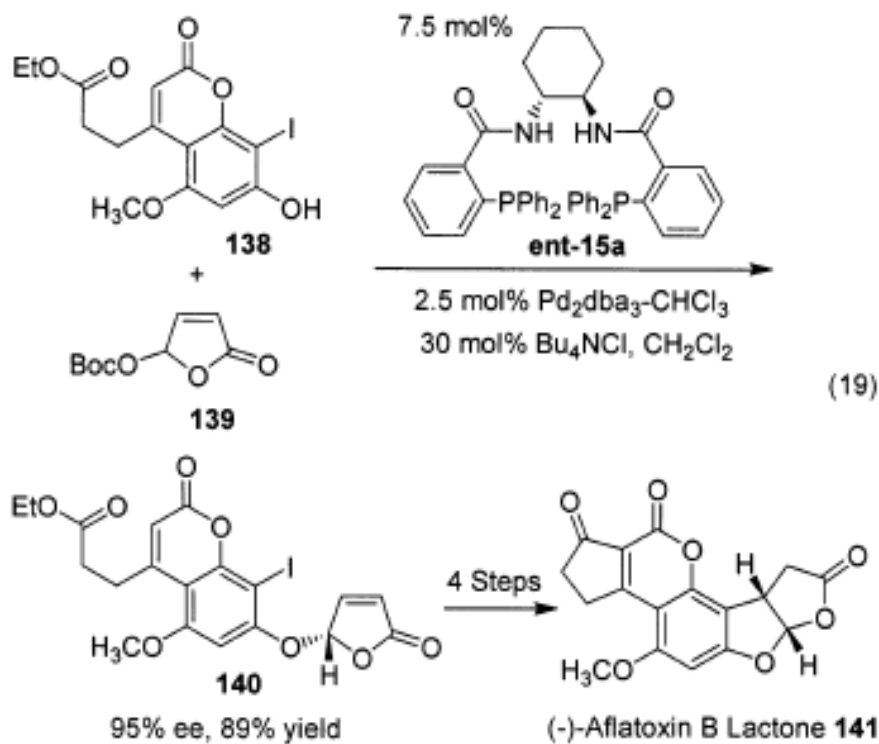
entry	substrate, R	time	% yield <sup>a</sup>	154/156/157 <sup>b</sup>	% ee <sup>c</sup>
1	<b>155a</b> , phenyl	7	94	95/3/2	98
2	<b>155b</b> , 1-naphthyl	8	87	94/6/-	97
3	<b>155c</b> , 4-Meo-Ph	8	86	87/13/-	94
4	<b>155d</b> , 4-Me-Ph	6	89	94/6/-	95
5	<b>155e</b> , 4-Cl-Ph	3	76	86/9/5	97
6	<b>155f</b> , 2-thienyl	8	85	90/9/1	98
7	<b>155g</b> , methyl	4	78	>97/3/-	84

<sup>a</sup> Yield after chromatography. <sup>b</sup> Determined by GC of the crude product after chromatography. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme D :

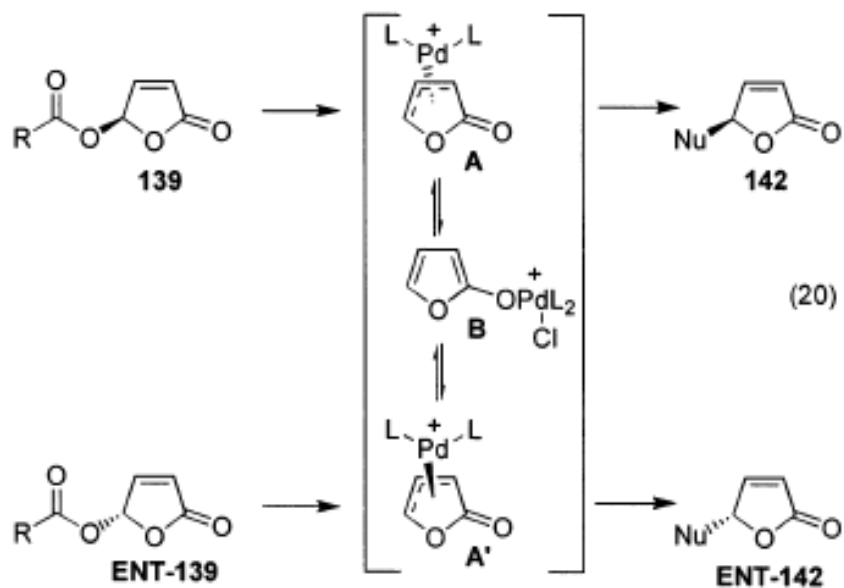
Cas 1 : le substrat est chiral racémique



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Mécanisme D :

Cas 1 : le substrat est chiral racémique

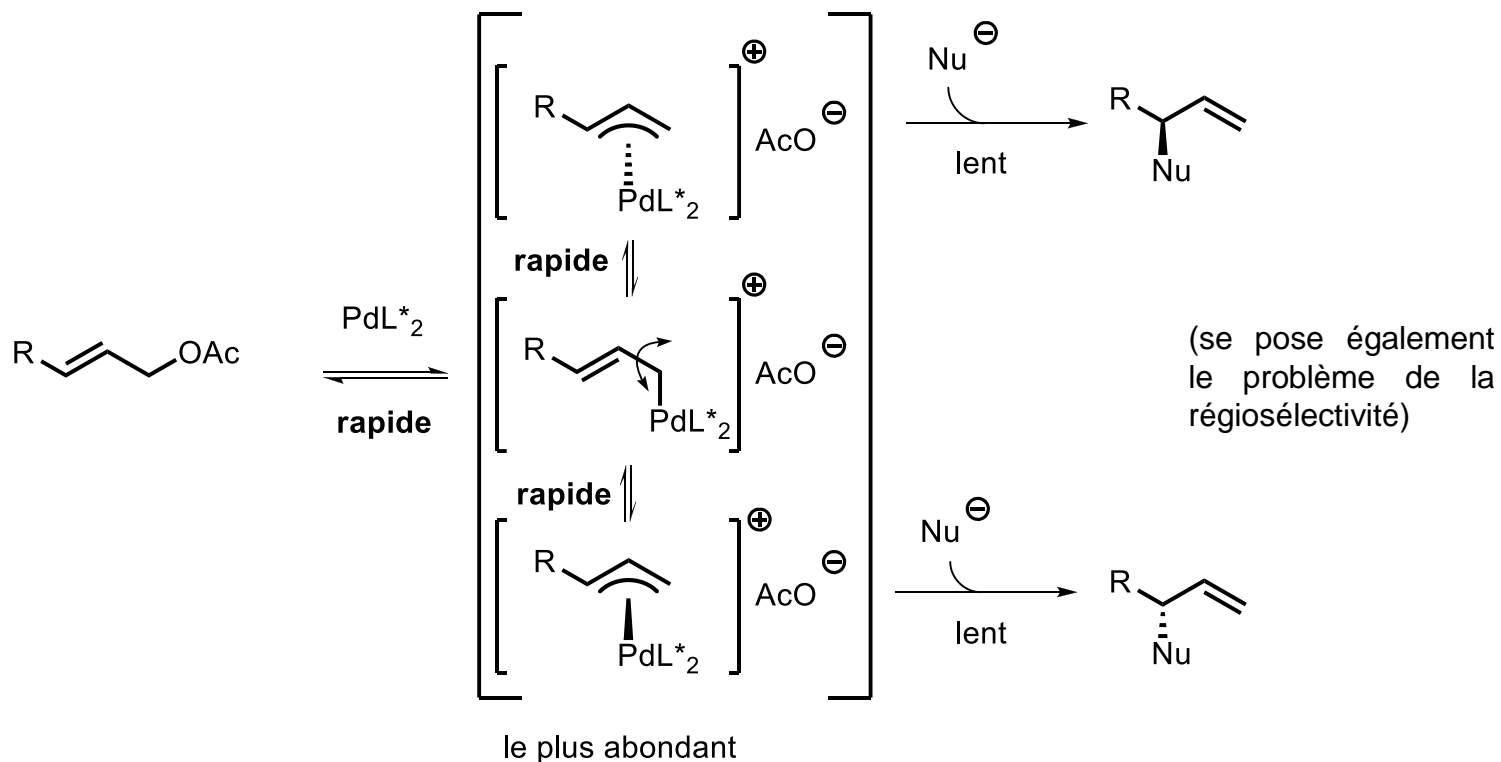


La transformation de A en A' est plus rapide que la capture de A par les nucléophiles. Ceci est lié au caractère aromatique de B. De plus, la réaction de A' est plus rapide que celle de A.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme D** : Si les étapes de coordination et d'ionisation sont rapides et réversibles, deux  $\pi$ -allyles diastéréoisomères peuvent se former. Ces complexes peuvent s'équilibrer via un processus  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ . Le plus abondant (ou le plus réactif) de ces diastéréomères conduira au produit.

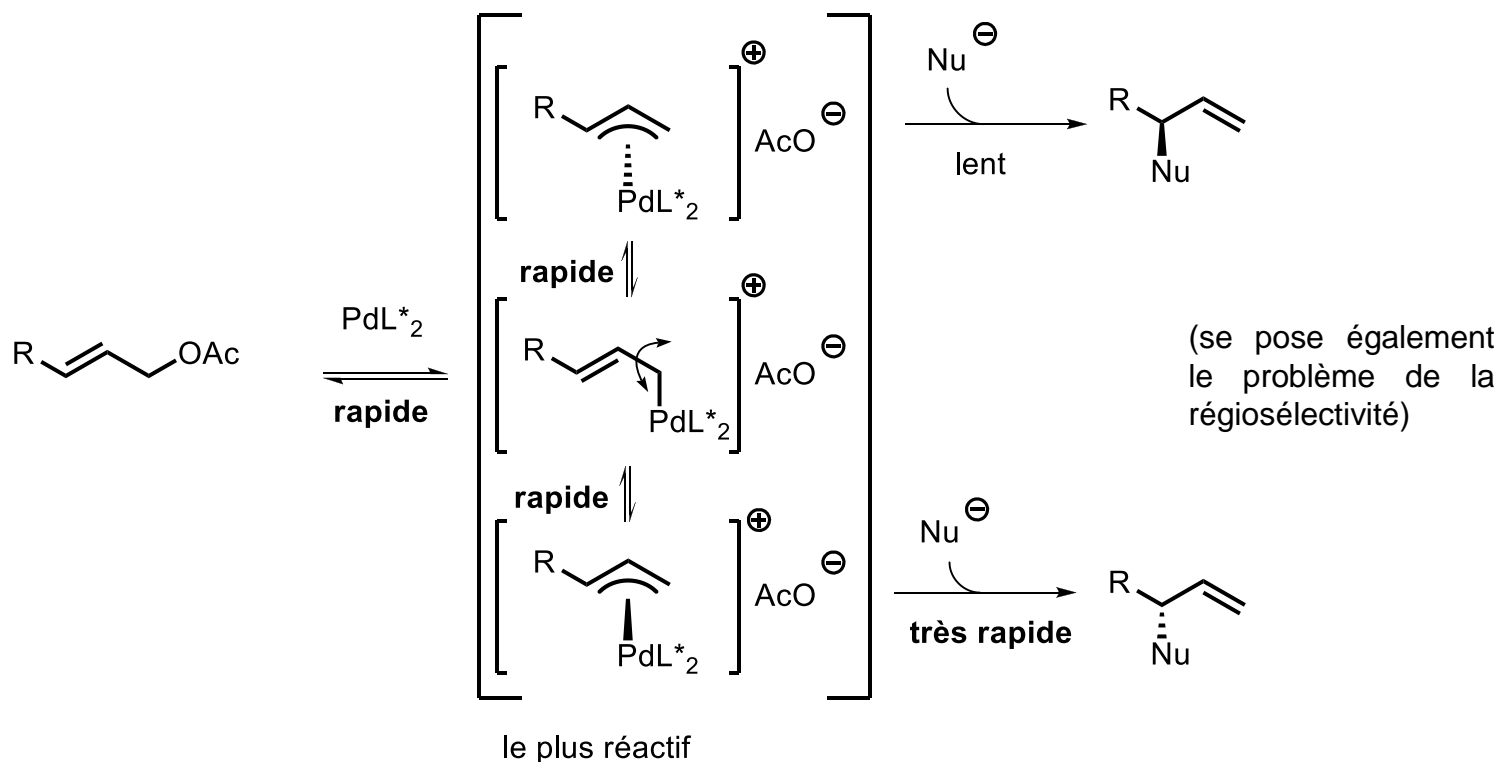
Cas 2 : le substrat est achiral



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme D** : Si les étapes de coordination et d'ionisation sont rapides et réversibles, deux  $\pi$ -allyles diastéréoisomères peuvent se former. Ces complexes peuvent s'équilibrer via un processus  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ . Le plus abondant (ou le plus réactif) de ces diastéréomères conduira au produit.

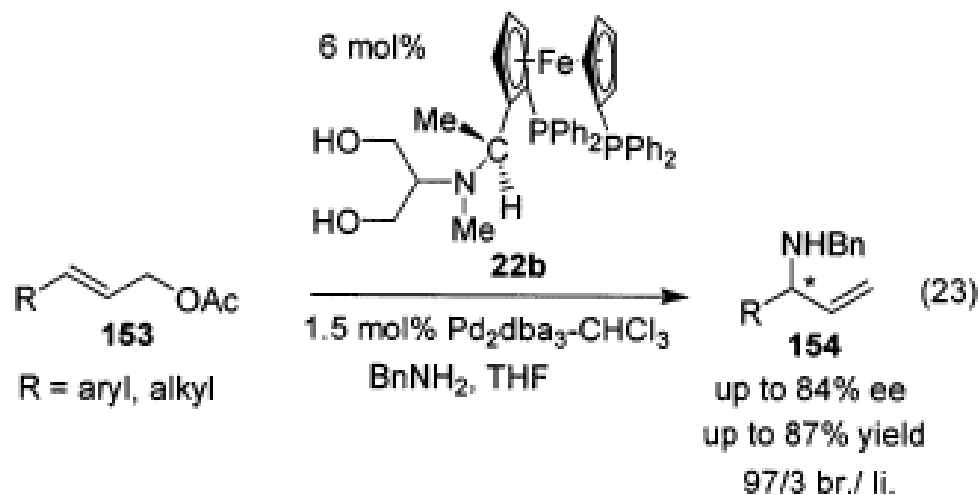
Cas 2 : le substrat est achiral



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

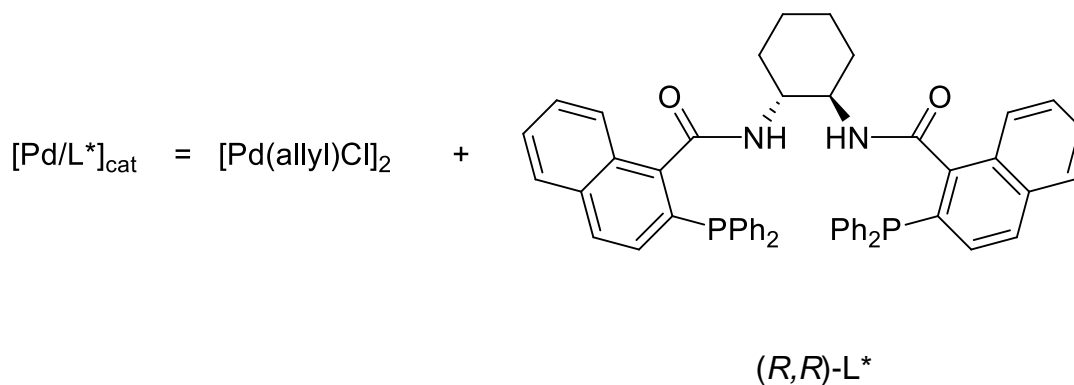
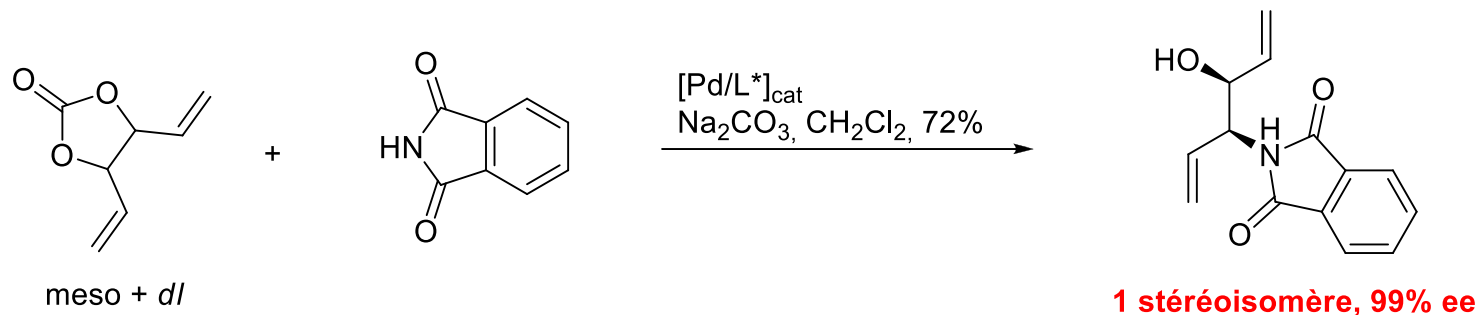
Mécanisme D :

Cas 2 : le substrat est achiral (reste un cas difficile à maîtriser ...)



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

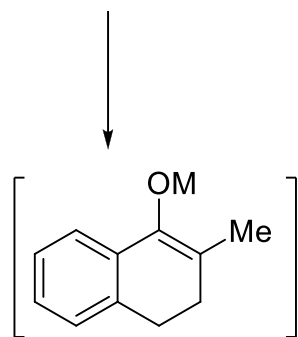
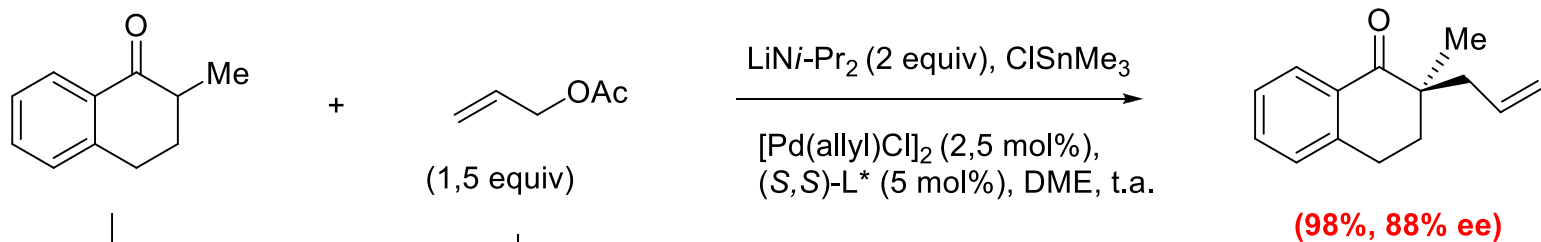
## Mécanisme D :



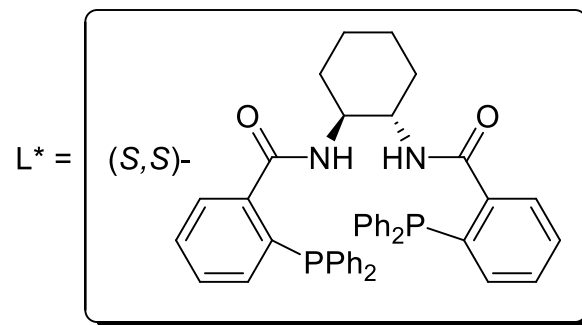
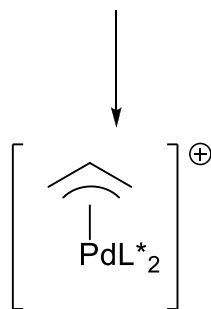
Transformation asymétrique dynamique catalytique (DYKAT: dynamic catalytic asymmetric transformation)

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

**Mécanisme E** : le nucléophile peut être lui-même chiral ou prochiral. Là encore, de « gros » ligands devront être employés pour faire ressortir la chiralité au-delà du  $\pi$ -allyle.



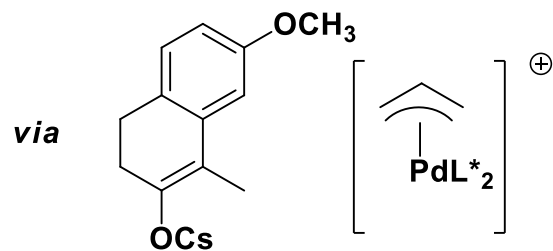
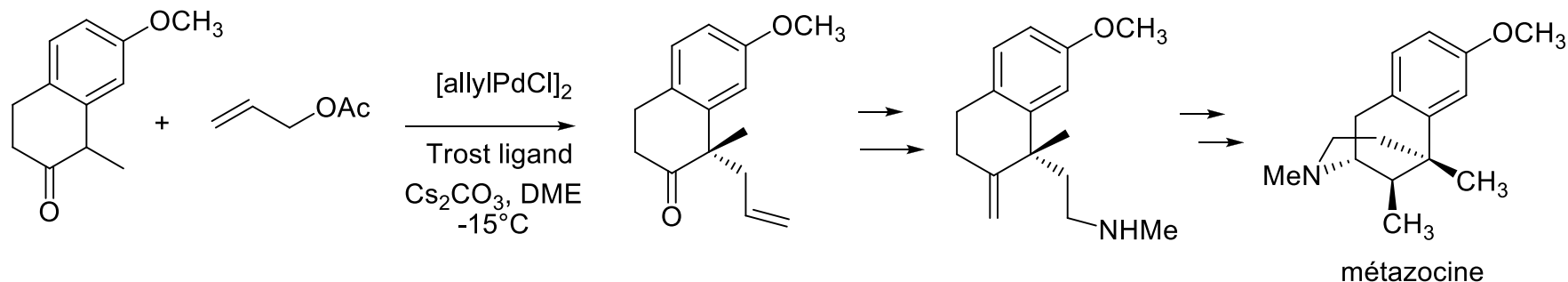
M = Li,  $\text{SnMe}_3$





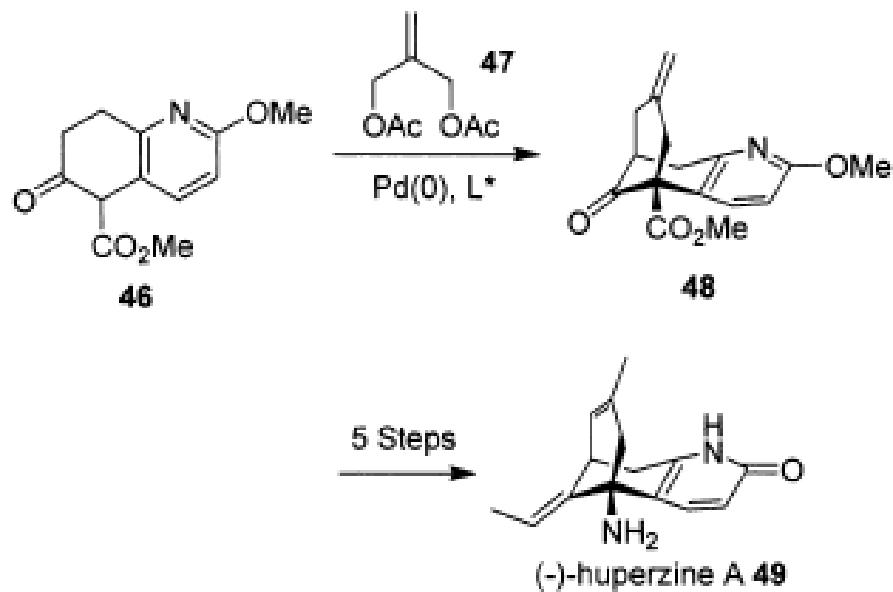
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme E :



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

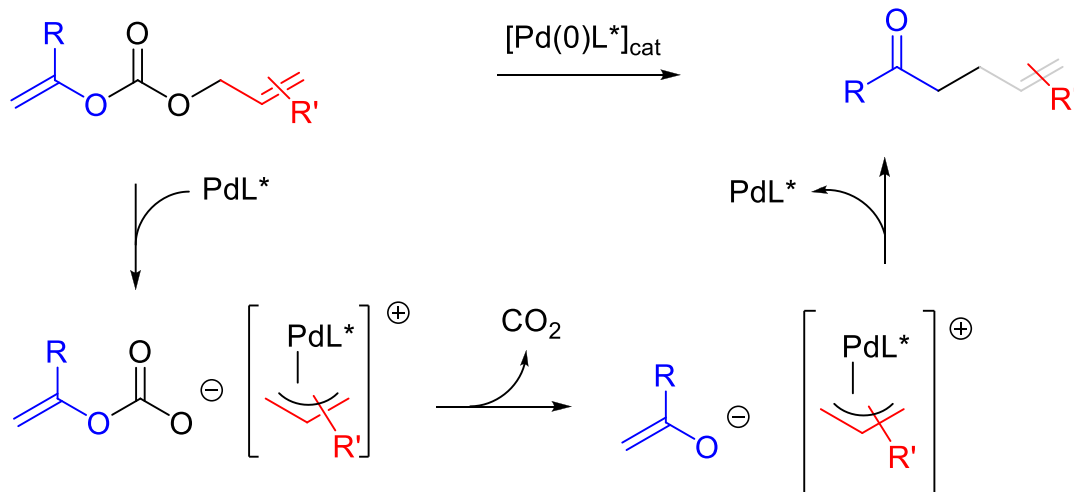
Mécanisme E :



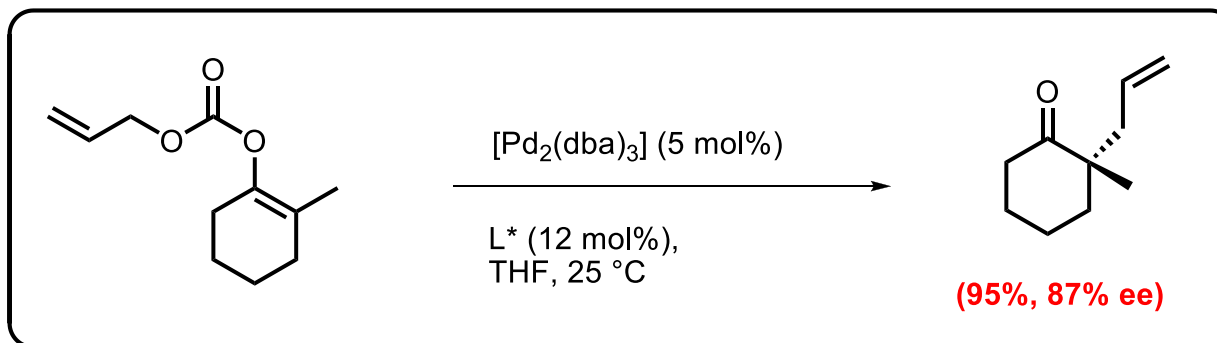
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme E :

Génération d'énolate par décarboxylation d'un carbonate d'allyle et de vinyle catalysée par Pd(0) :



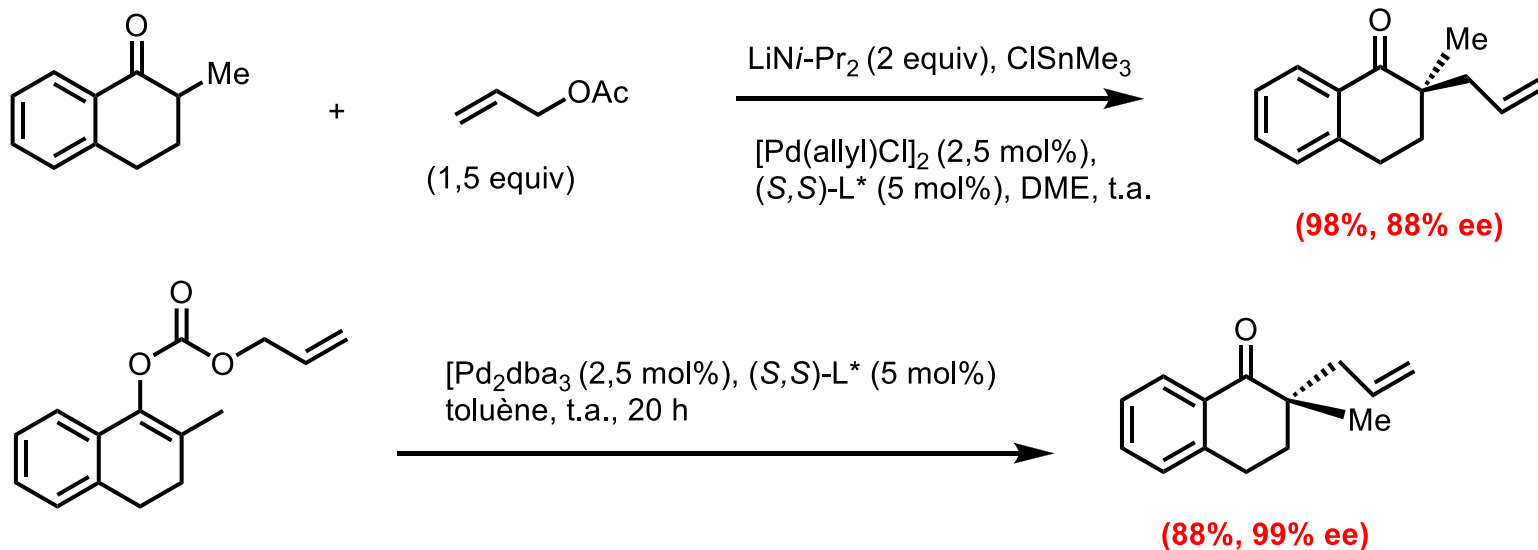
Allylation via  
décarboxylation



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Mécanisme E :

Génération d'énolate par décarboxylation d'un carbonate d'allyle et de vinyle catalysée par Pd(0) :



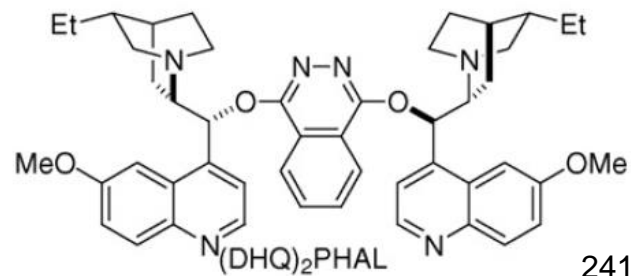
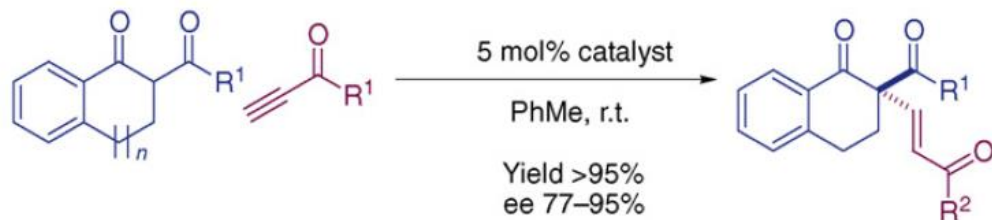
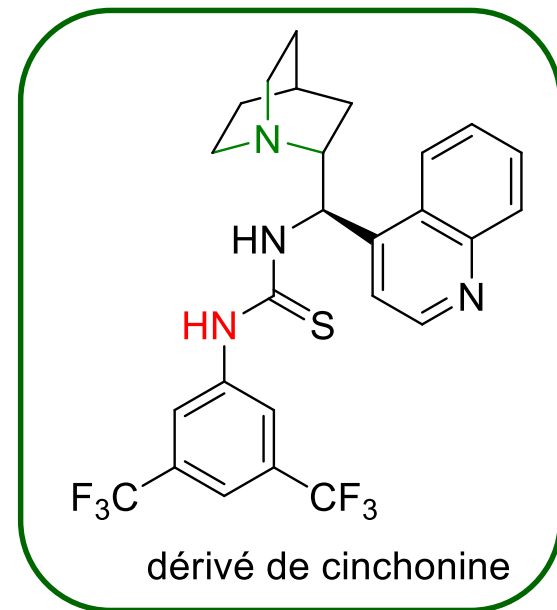
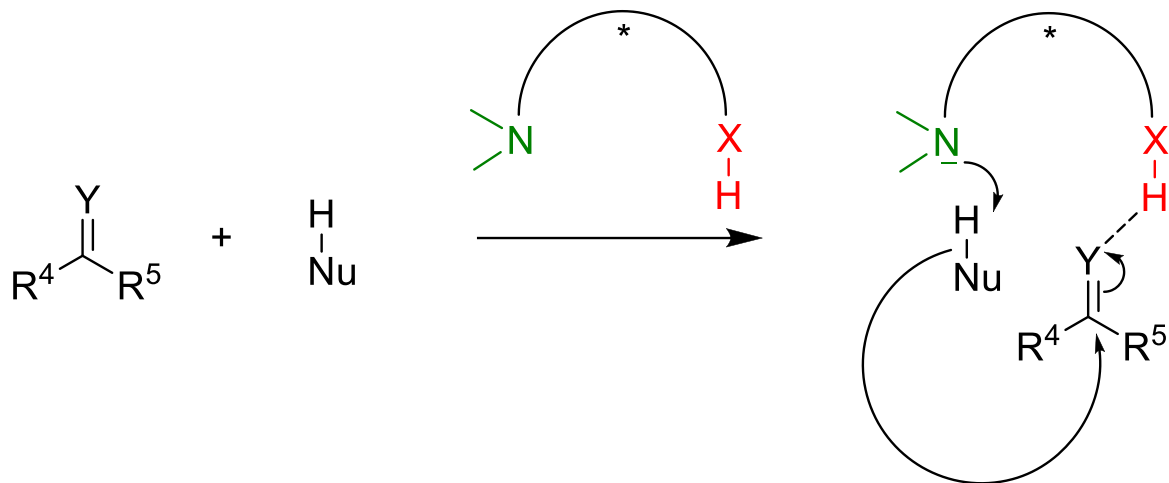
Un ligand de même configuration donne des produits de configuration opposée. Un énolate de lithium ou d'étain réagit avec un complexe de palladium. Un anion énolate avec pour contre cation un allylpalladium réagit selon une cage de paire d'ions.

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse

- Catalyse sans métaux
- Catalyseurs stables, non toxiques, bon marché
- Conditions douces de réaction

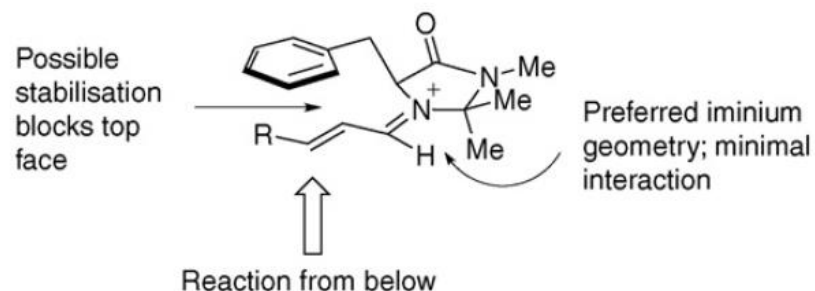
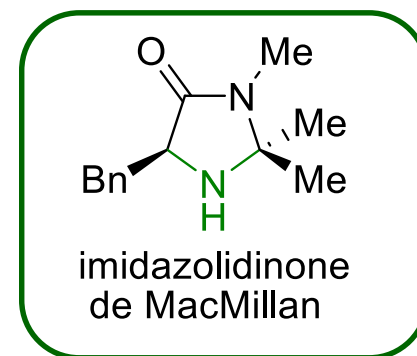
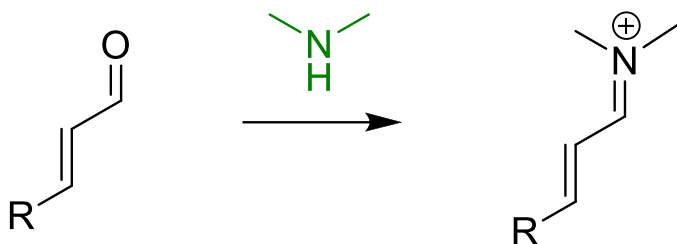
➤ Activation par acidité ou basicité



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse

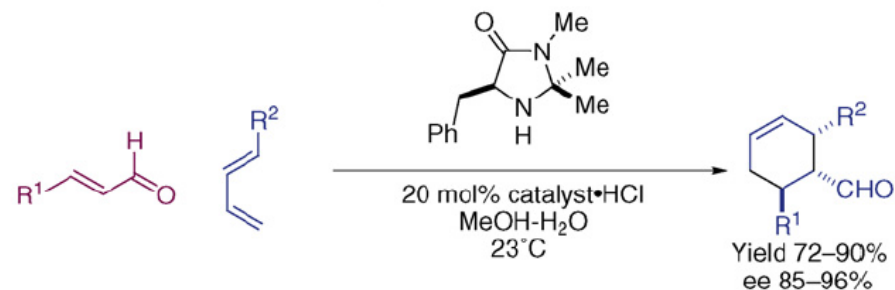
➤ Activation par formation d'iminium ou d'énamine



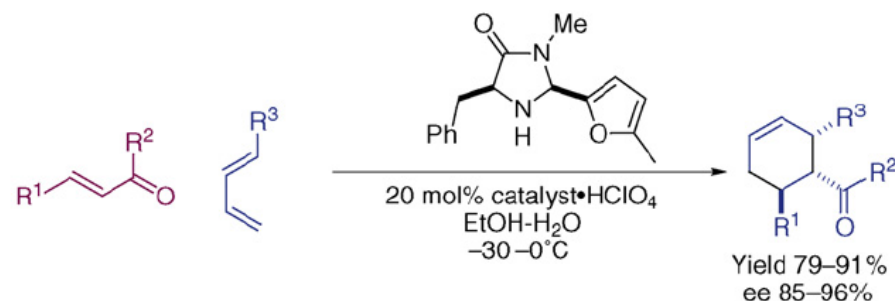
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse

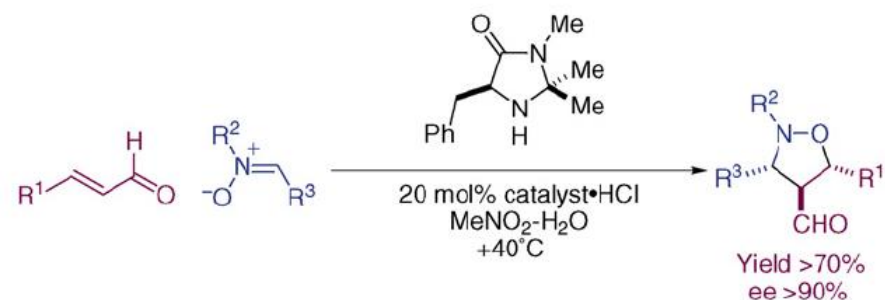
(a) Secondary amine-catalysed [4+2] cycloaddition of enals



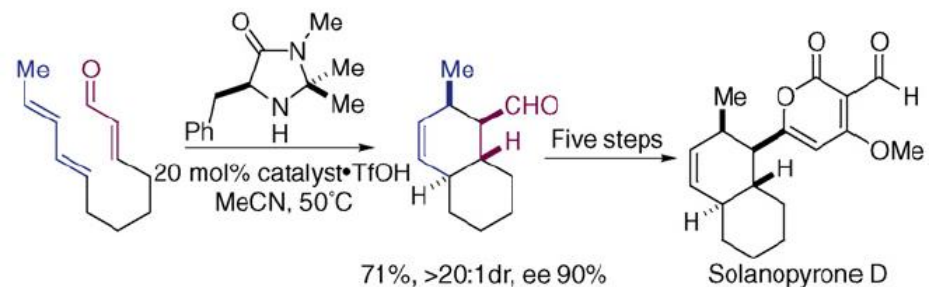
(b) Secondary amine-catalysed [4+2] cycloaddition of enones



(c) Secondary amine-catalysed [3+2] cycloaddition



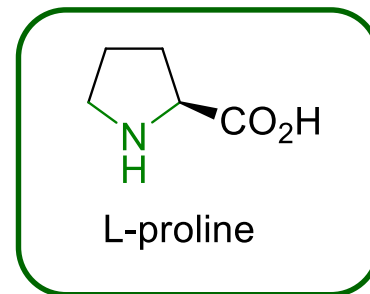
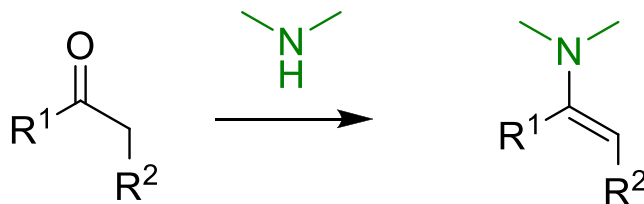
(d) Secondary amine-catalysed intramolecular [4+2] cycloaddition



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse

➤ Activation par formation d'iminium ou d'énamine





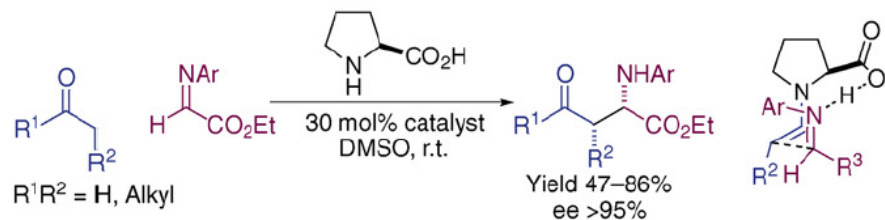
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse

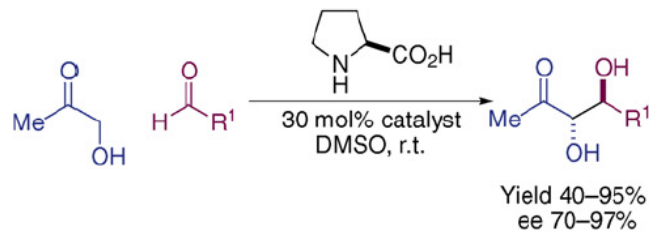
### (a) Proline-catalysed intermolecular aldol reaction



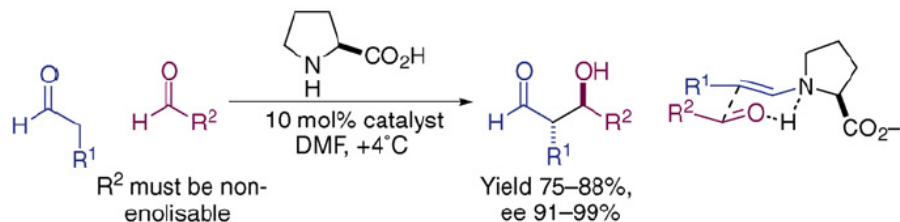
### (b) Proline-catalysed mannich reaction



### (c) Proline-catalysed 'dihydroxylation'

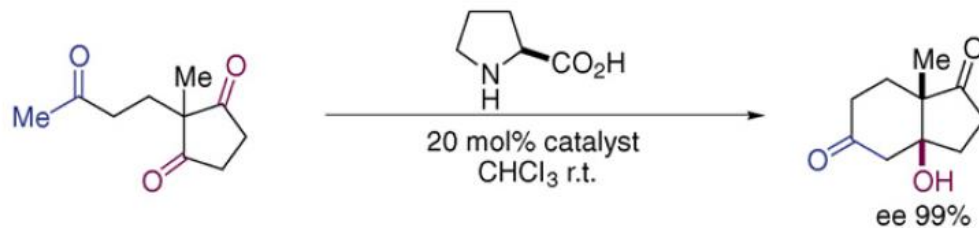


### (d) Proline-catalysed aldehyde cross aldehyde

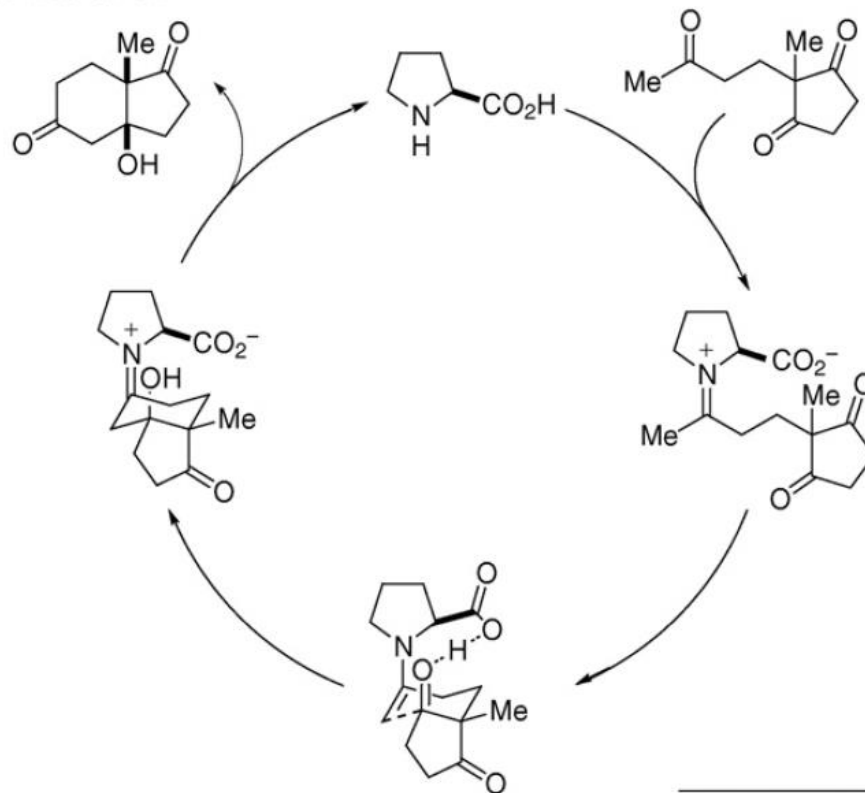


# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

Proline-catalysed intramolecular aldol reaction

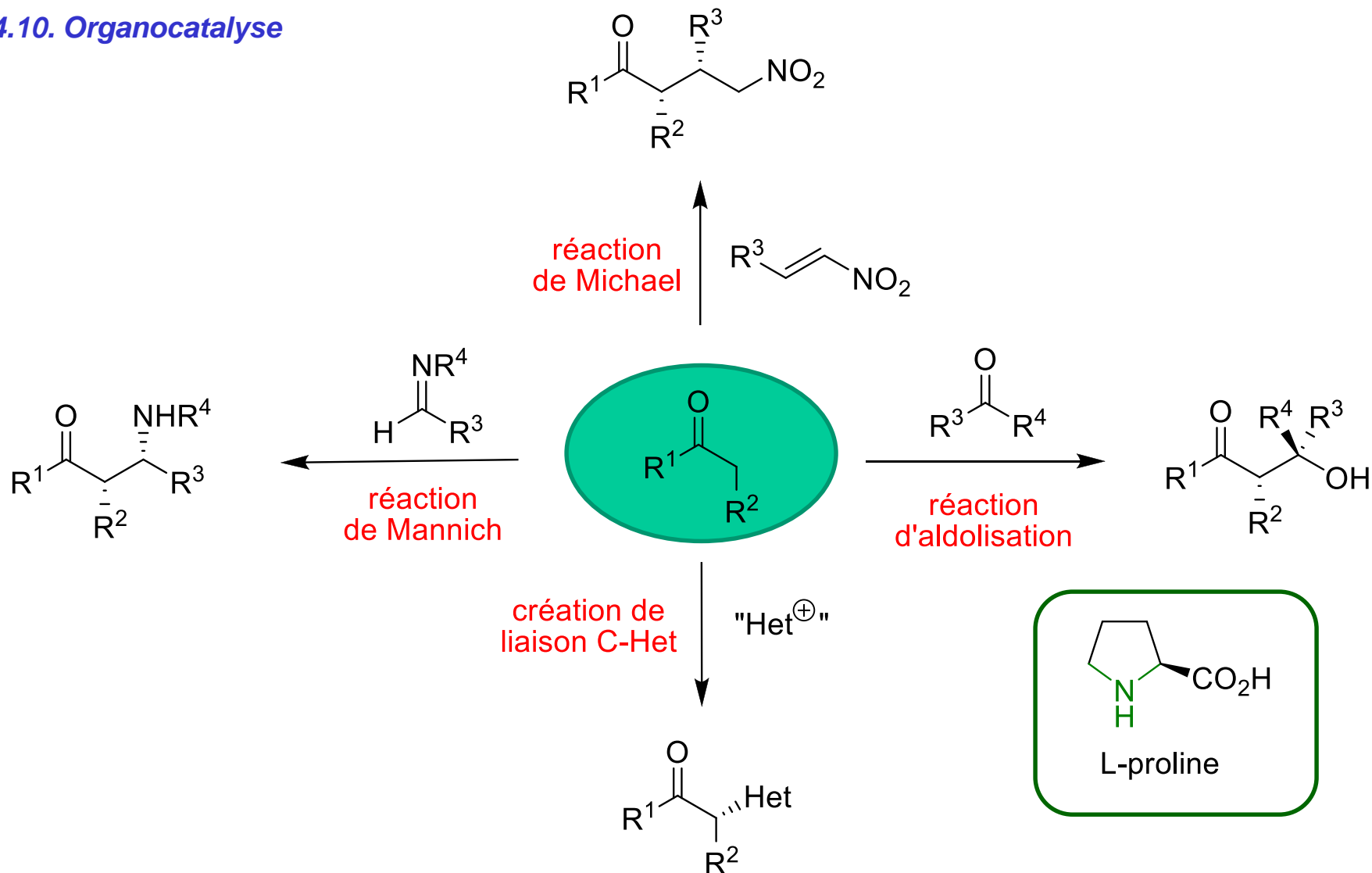


Proposed mechanism



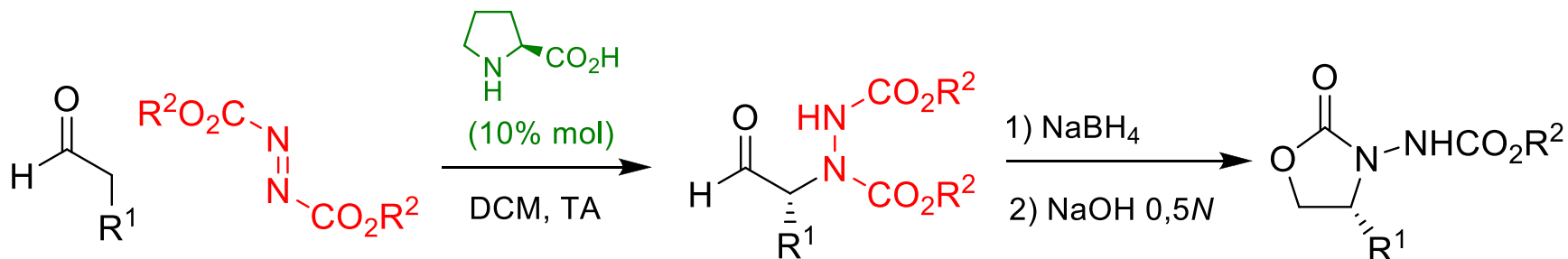
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## 4.10. Organocatalyse



# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

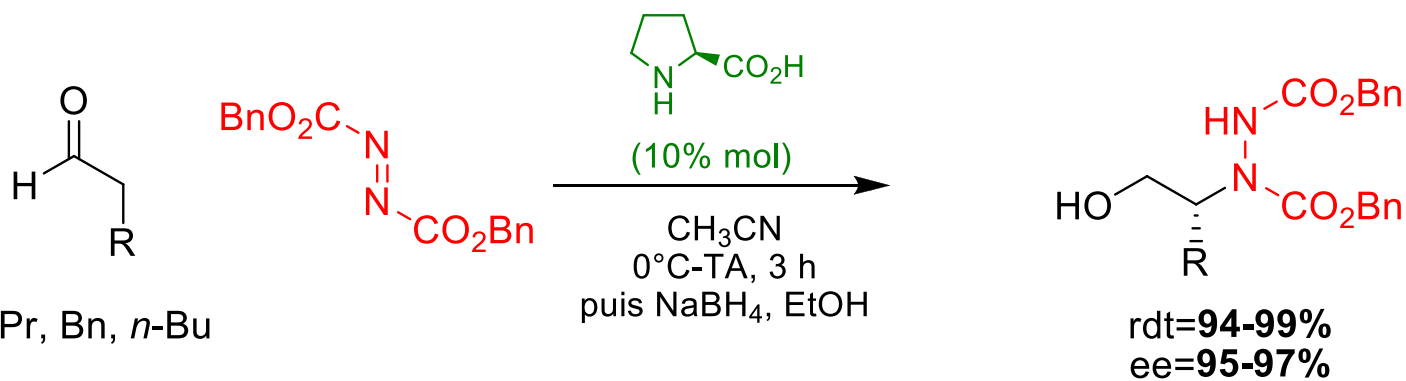
## Création de liaison C-N en $\alpha$ de carbonyles



$\text{R}^2 = \text{Bn}$  DBAD  
 $\text{R}^2 = \text{Et}$  DEAD

rdt=68-83%  
ee=89-95%

$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{Bn}, i\text{-Pr}$

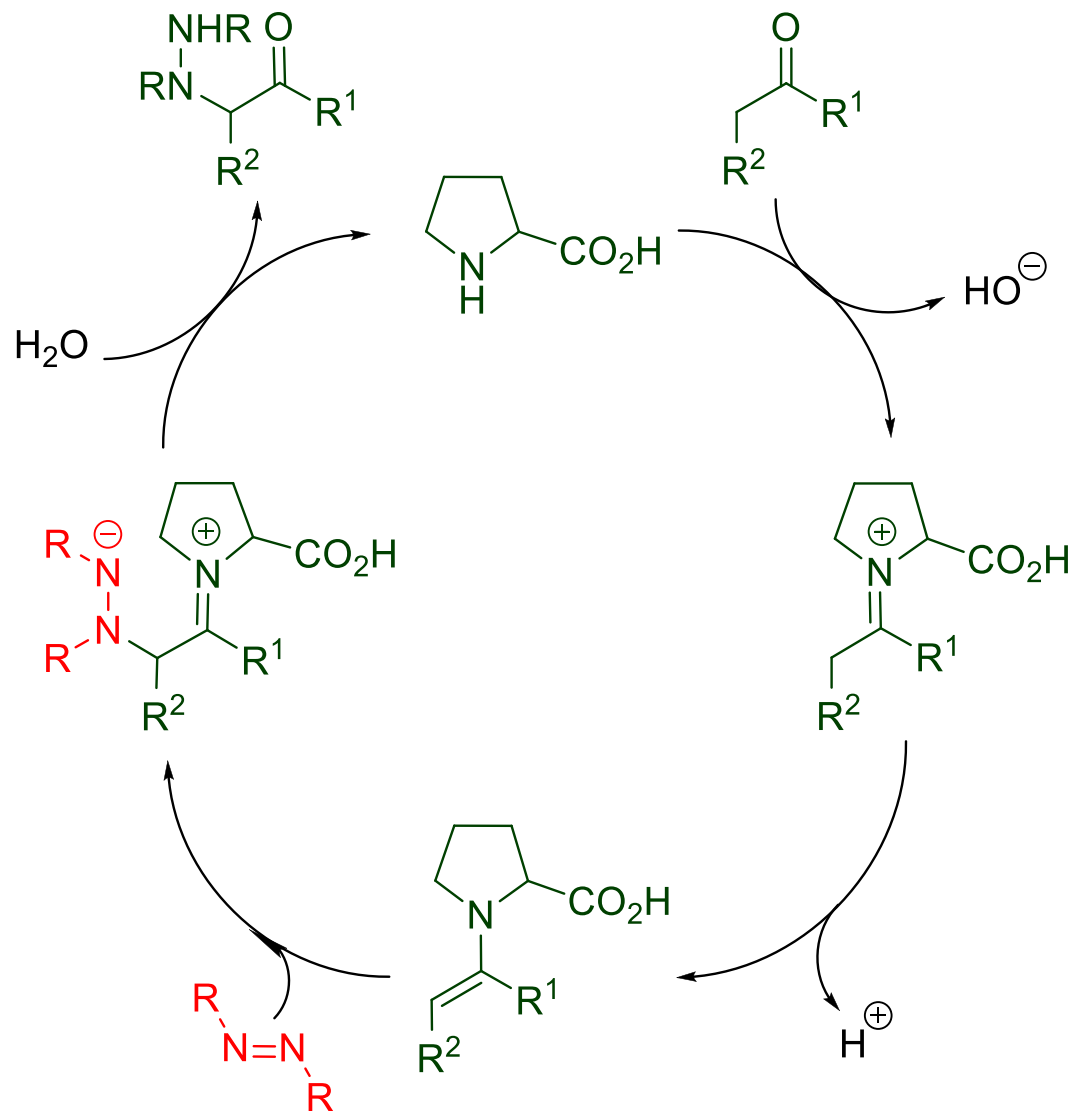


$\text{R} = i\text{-Pr}, \text{Bn}, n\text{-Bu}$

rdt=94-99%  
ee=95-97%

# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

## Cycle catalytique

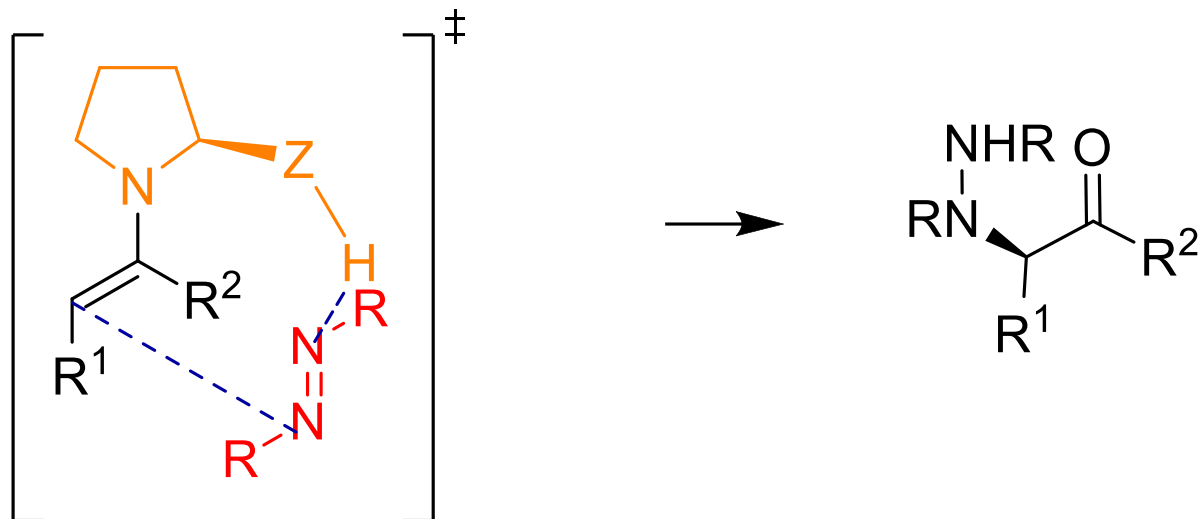


$\text{R}=\text{CO}_2\text{Bn}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{tBu}...$

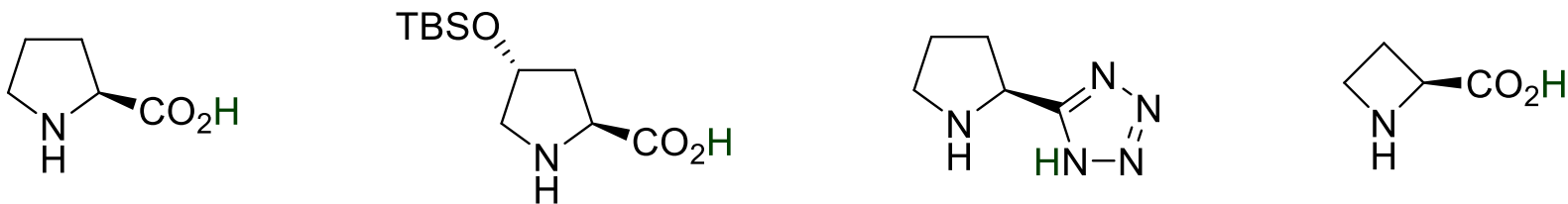
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiométriques

➤ Approche contrôlée par une liaison H

Stéréochimie



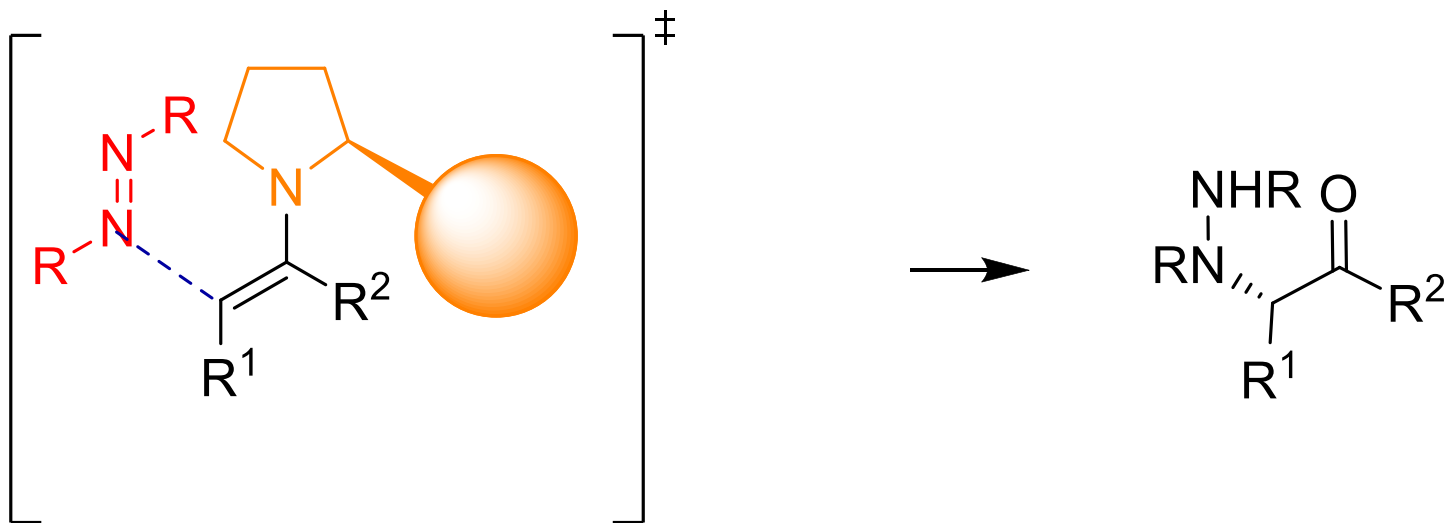
Exemples de catalyseurs :



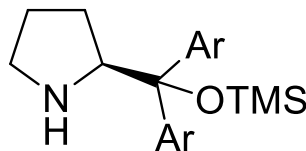
# 4- Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives

➤ Approche contrôlée par une gêne stérique

**Stéréochimie**



Catalyseurs employés :



Ar=3,5-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
ou  
Ar=Ph