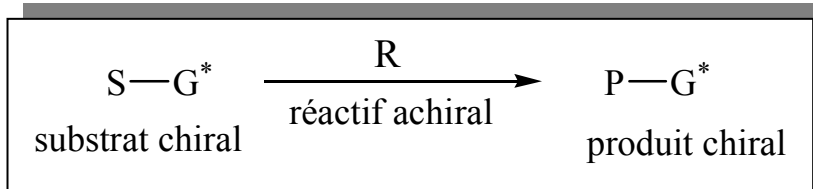


Synthèse asymétrique... à l'agrégation de chimie

Cyril Barsu 2005/2006

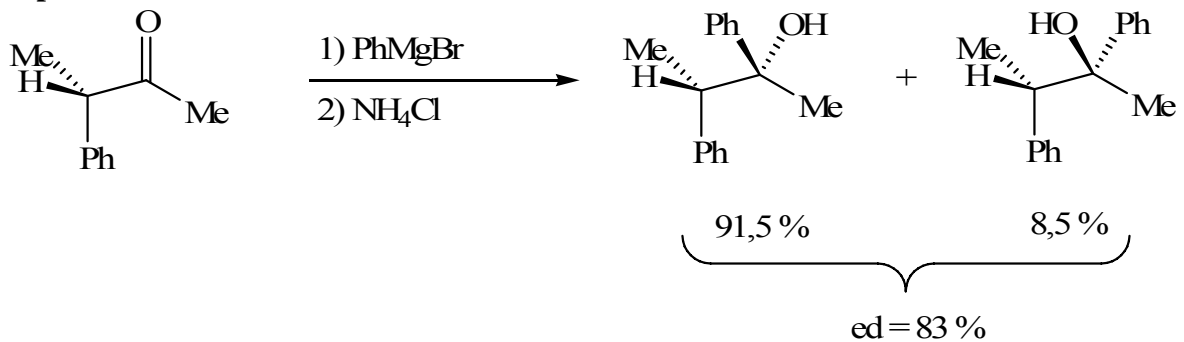
1 Substrats chiraux : réactions diastéréosélectives



a Addition nucléophile sur un composé carbonyle possédant un carbone stéréogénique en α de

C=O

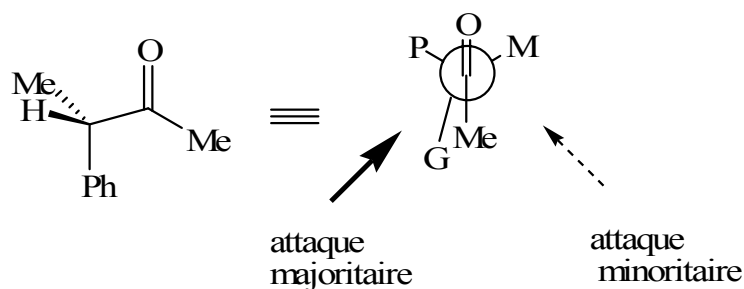
⇒ Exemple :



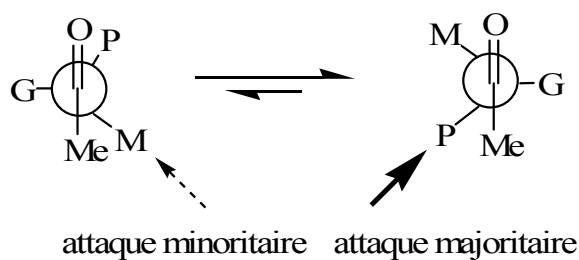
⇒ **Modèle d'induction asymétrique :**

Sélection d'une face diastéréotopique du substrat chiral par le réactif achiral :

→ Modèle de Cram (1952):



→ Modèle de Felkin-Ahn (1980):



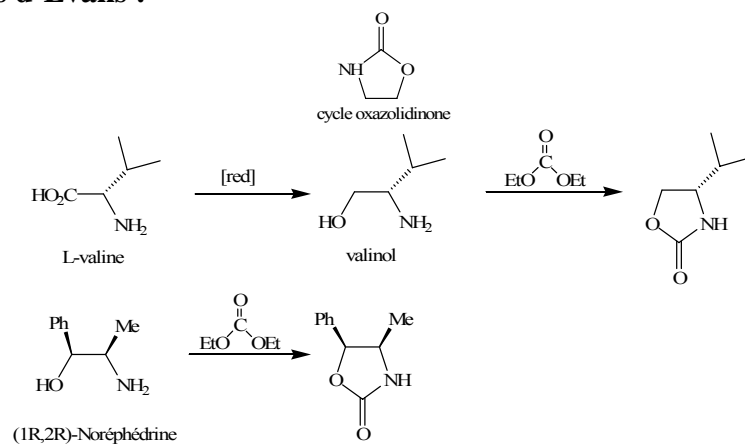
⇒ **Attention :** s'il y a possibilité de former des liaisons hydrogènes intramoléculaires : modèle de Cram-chélate

⇒ cf épreuve de l'agrégation 1994 C et 2003 C

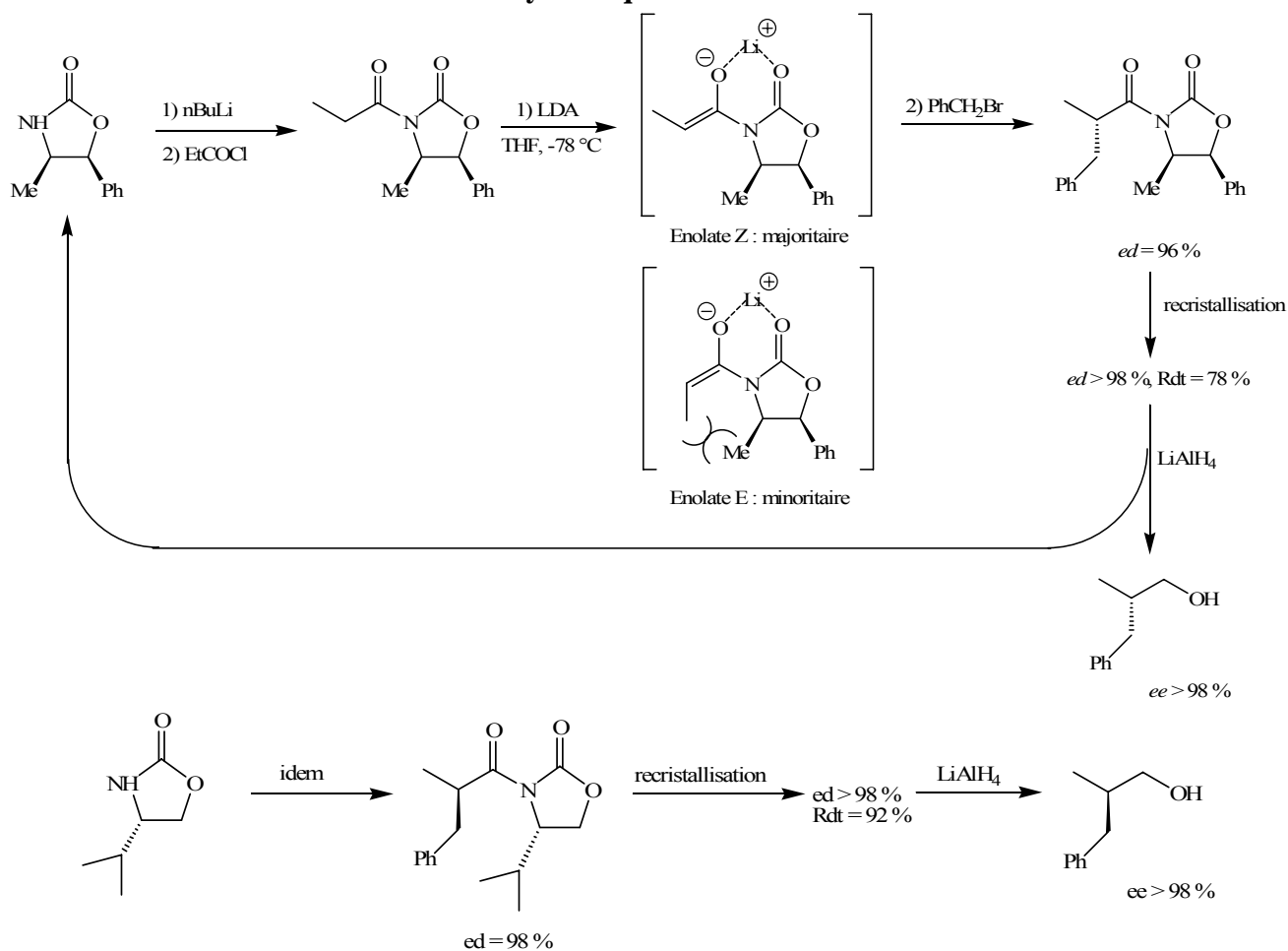
b Alkylation : utilisation d'auxiliaire chiral (substrat chiral par greffage)

α Oxazolidinones (Evans)

⇒ Oxazolidinones d'Evans :



⇒ Réaction et modèle d'induction asymétrique :



⇒ Exemples :

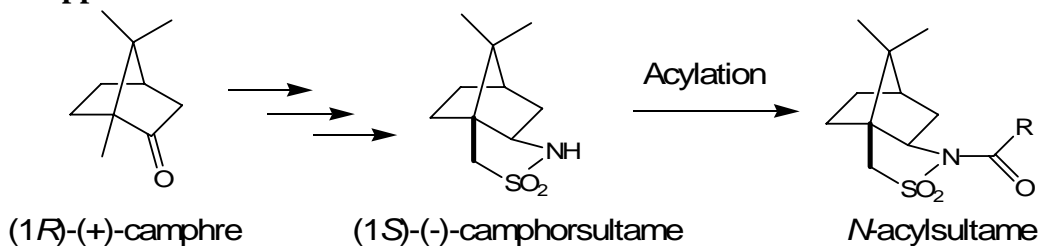
Agent alkylant	Dérivé de la noréphédrine			Dérivé de la valine		
	ee (%) cinétique	ee (%) Après purification	Rdt (%)	ee (%) cinétique	ee (%) Après purification	Rdt (%)
CH ₂ =CH-CH ₂ Br	96 (S)	>98 (S)	75	96 (R)	>98 (R)	71
EtI	76 (S)	>98 (S)	53	88 (R)	>98 (R)	36

⇒ **Coupsures non racémisantes possibles :**

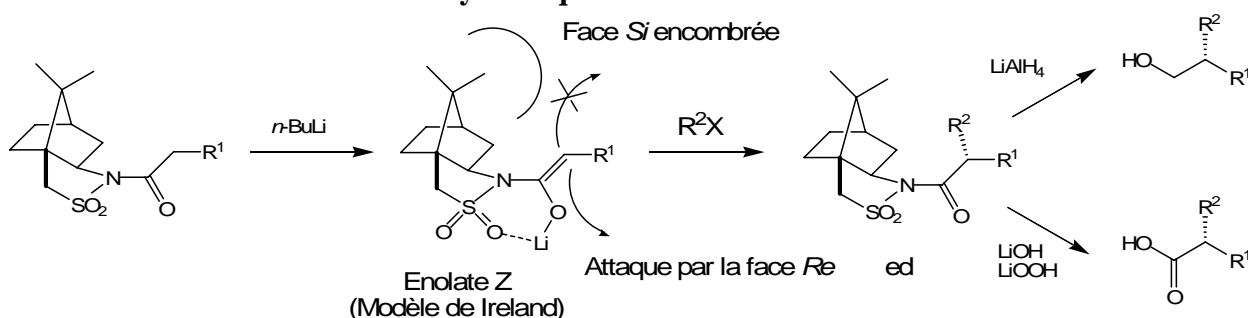
- LiAlH₄ alcool par réduction
- PhCH₂OLi ester par transestérification
- LiOH, H₂O/THF Acide carboxylique par hydrolyse

β Sultames (Oppolzer)

⇒ **Sultame d'Oppolzer :**



⇒ **Réaction et modèle d'induction asymétrique :**

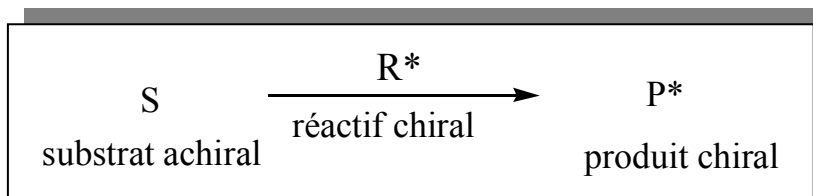


⇒ **Exemples :**

R ¹	R ²	ed (%)	Rdt (%)
Me	Bn	97	89
Bn	Me	94,8	88
Me	Allyl	96,6	74
Me	n-C ₅ H ₁₁	97,8	81

⇒ **cf épreuve de l'agrégation 1999 A**

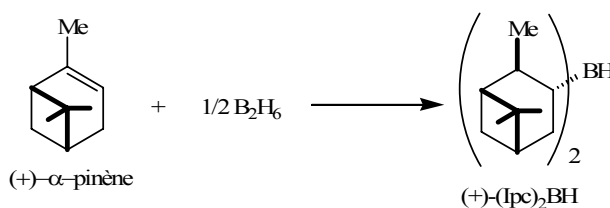
2 Réactifs chiraux : réactions énantiosélectives



a Hydroboration d'alcènes

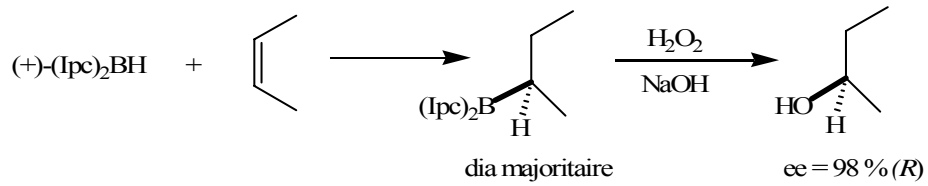
α Utilisation du diisopinocampéylborane (Ipc)₂BH (Brown)

⇒ **Le réactif :**

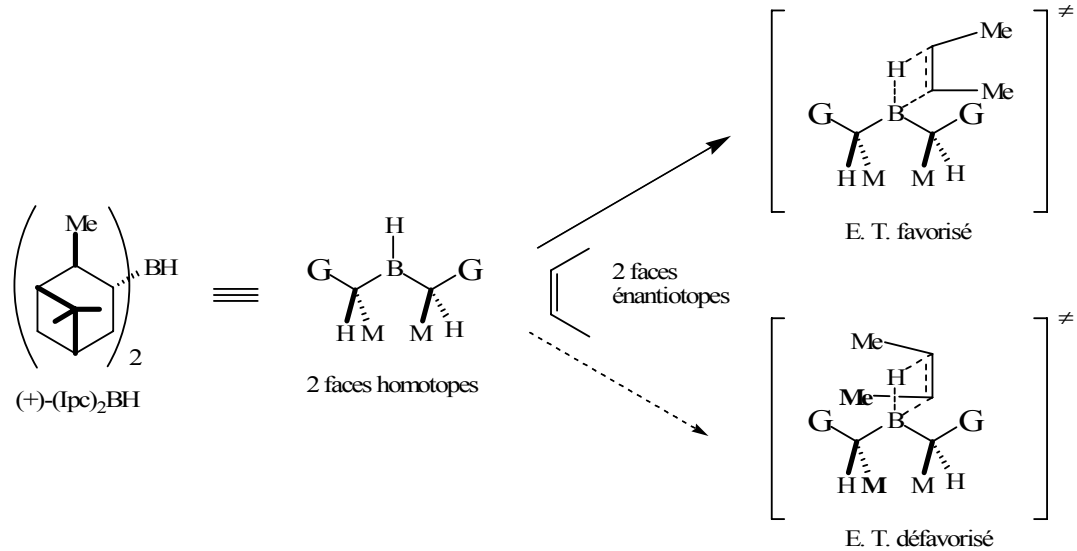


Idem avec le (-)- α -pinène qui donne le (-)-(Ipc)₂BH

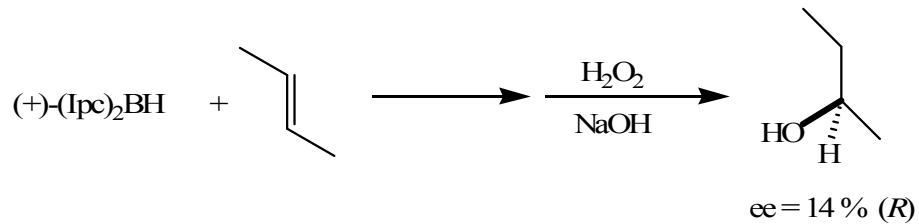
⇒ Exemple:



⇒ Modèle d'induction asymétrique :



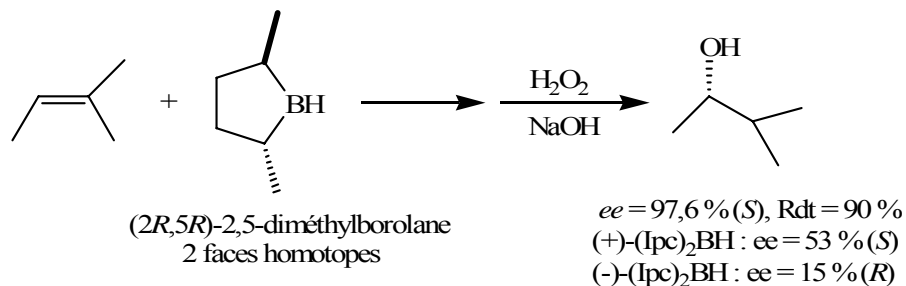
⇒ Problème : grande influence de la structure de l'alcène : réaction dépendante du substrat



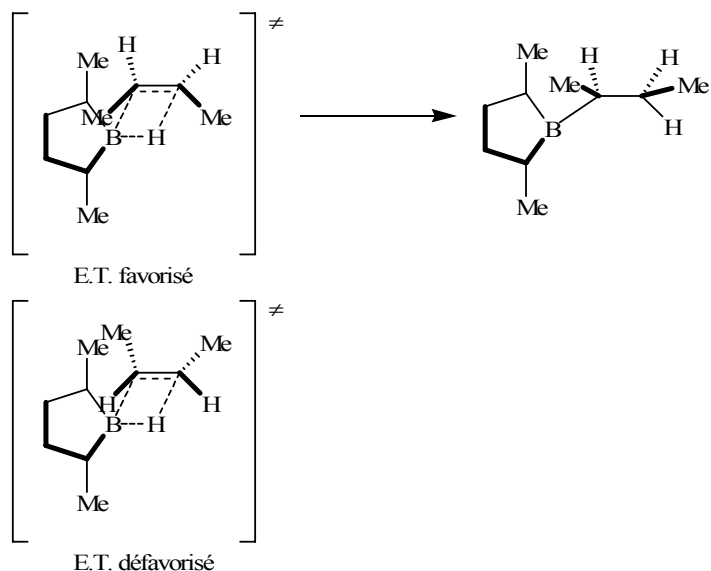
⇒ cf épreuve de l'agrégation 1998 A

β 2,5-Diméthylborolane (Masamune)

⇒ Réaction :



⇒ **Modèle d'induction asymétrique :**



⇒ **Exemples :**

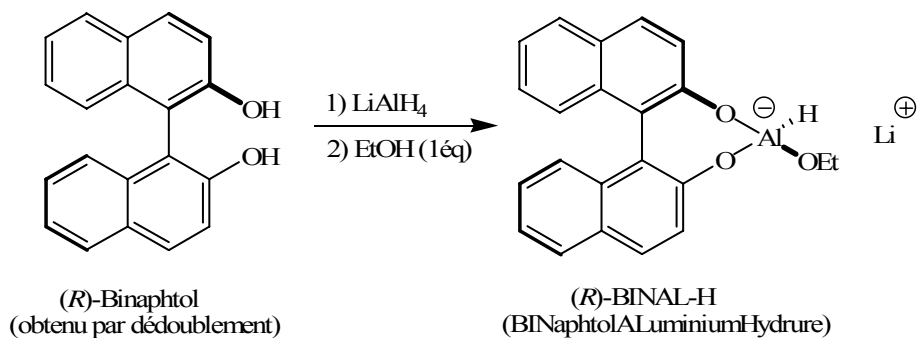
Alcène	Alcool	ee (%)	Rdt (%)
		97,5 (S)	75
		99,5 (S)	71
		100 (1S,2S)	89
		1,5 (S)	85

⇒ **Problème : Réactif coûteux**

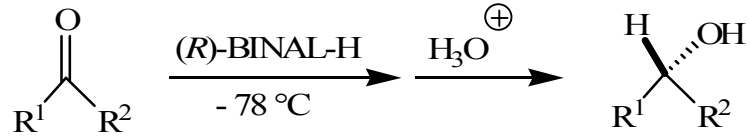
b Réduction asymétrique des composés carbonylés

α **BINAL-H (Noyori)**

⇒ **Le réactif :**

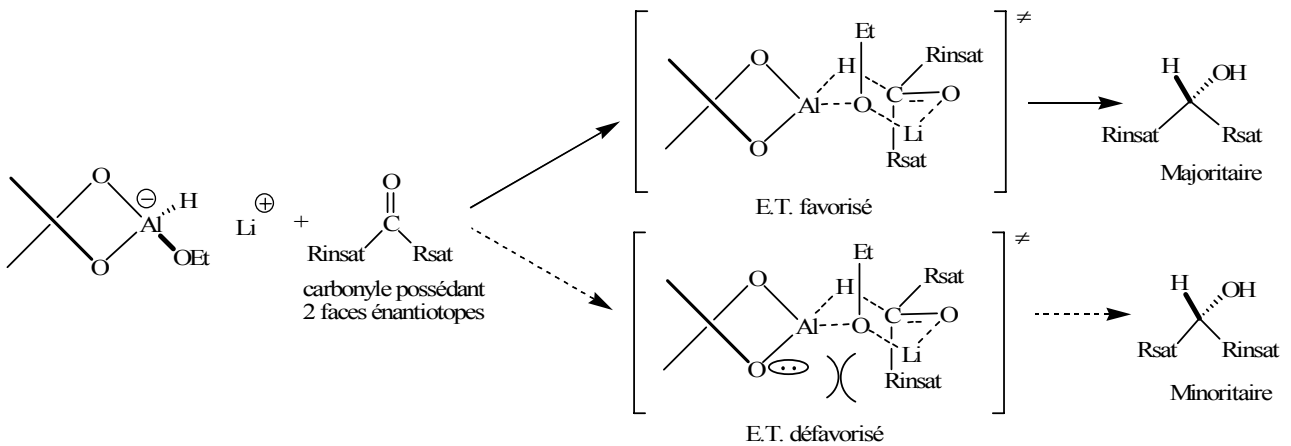
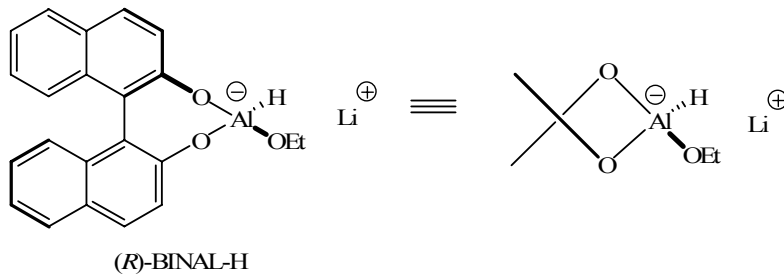


⇒ Exemples:



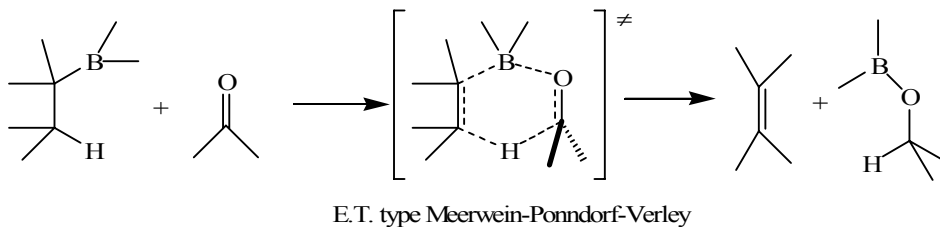
R ¹	R ²	ee (%)
Ph	D	86
Ph	Me	94
Ph	<i>i</i> Pr	70
<i>n</i> C ₆ H ₁₃	Me	24

⇒ Modèle d'induction asymétrique :



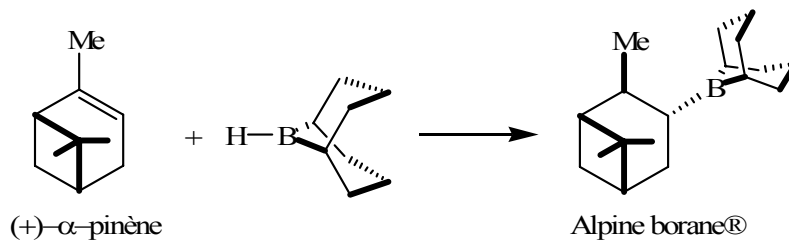
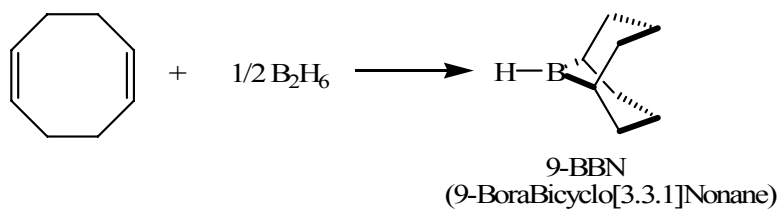
β Réduction asymétrique par les boranes
i Boranes réducteurs

Ils doivent nécessairement comporter un hydrogène en β du bore

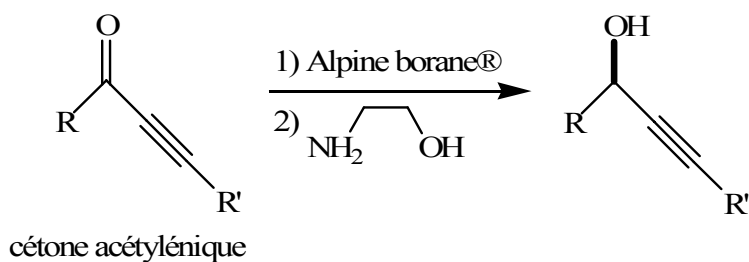


ii Alpine borane® (Midland)

⇒ Le réactif :

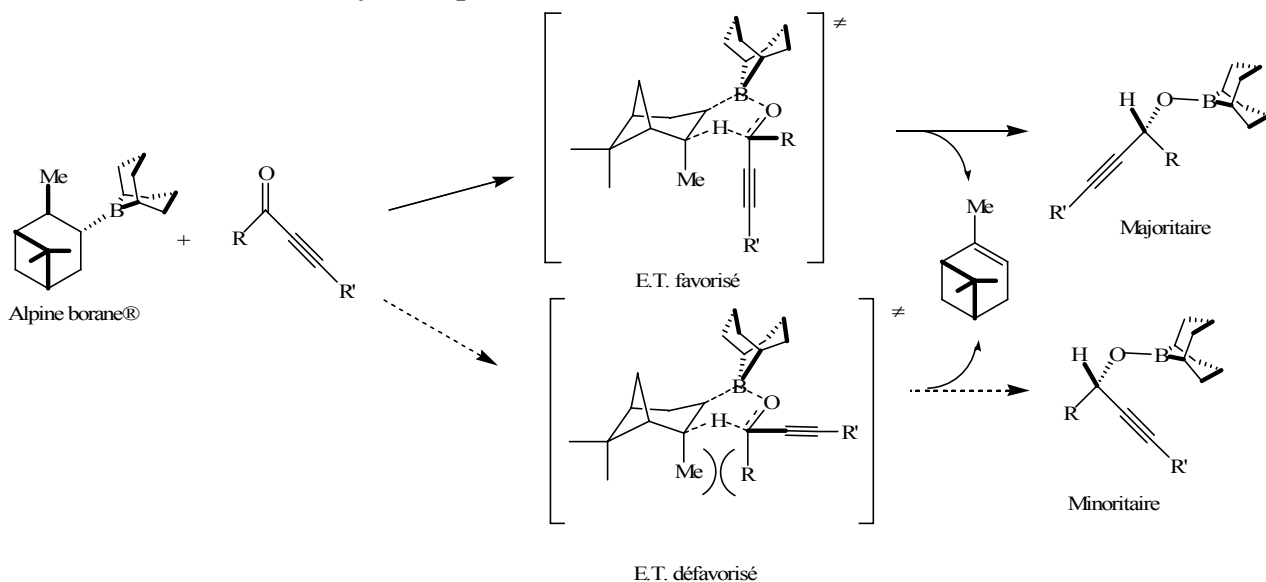


⇒ Exemples:

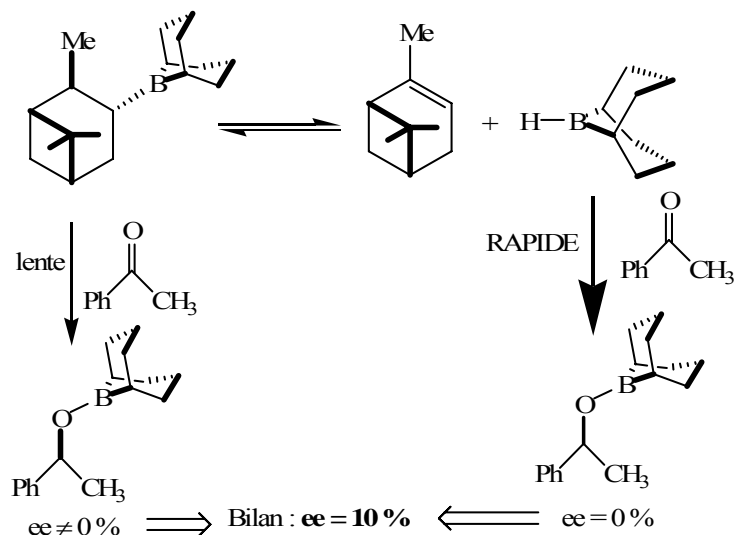


R	R'	ee (%)
CH(CH ₃) ₂	H	99
CH ₃	CO ₂ Et	77
Ph	CO ₂ Et	100

⇒ Modèle d'induction asymétrique :



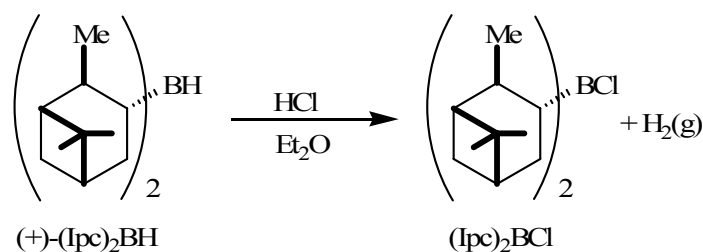
⇒ **Problème** : réaction presque uniquement réservée aux dérivés carbonylés très réactifs (aldéhydes, cétones α -halogénées, cétones α -acétyléniques, α -cétoesters)



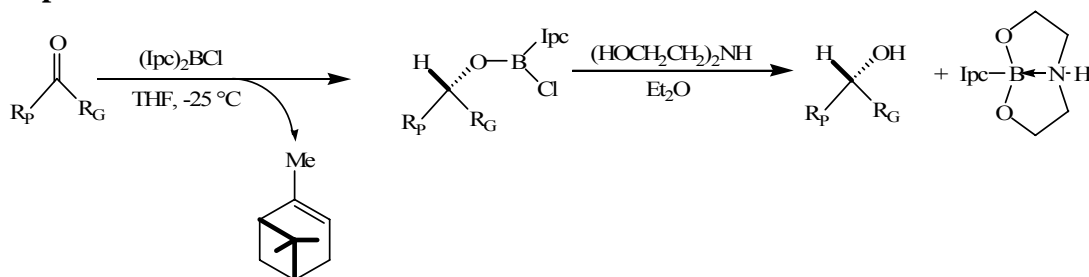
⇒ cf épreuve de l'agrégation 1992 A

iii Diisopinocampéylchloroborane (Ipc)₂BCl (Brown : prix Nobel 1979)

⇒ Le réactif :



⇒ Exemples :

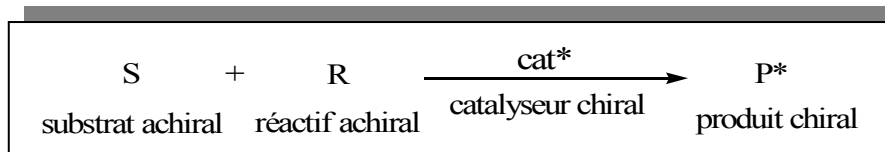


R _P	R _G	ee (%)
CH ₃	CH ₂ CH ₃	4
CH ₃	CH(CH ₃) ₂	32
CH ₃	C(CH ₃) ₃	95
CH ₃	C ₆ H ₅	98

⇒ **Modèle d'induction asymétrique :**
similaire à l' Alpine borane®

⇒ **Avantage :** plus réactif que l' Alpine borane® car le dérivé carbonylé est plus activé (cf atome de chlore sur le bore) : (Ipc)₂BCl réagit même sur les cétones encombrées.

3 Catalyseurs chiraux : réactions énantiosélectives



a Réduction

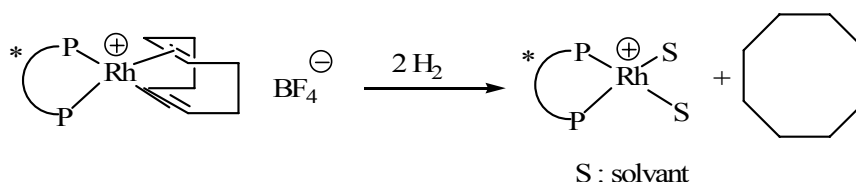
α Hydrogénation des alcènes

⇒ Historique :

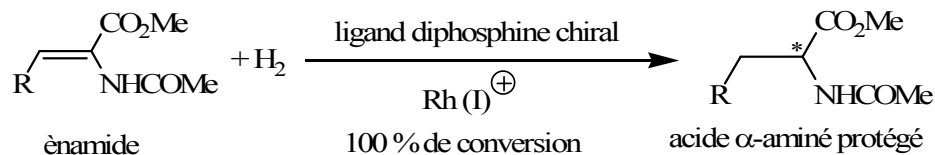
1966 : Osborn et Wilkinson : possibilité de catalyser une réaction d'hydrogénation en solution à l'aide du complexe $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$

1968 : Knowles (Prix Nobel 2001) remplace PPh_3 achiral par la phosphine chirale $\text{PPh}(\text{CH}_3)_n\text{Pr}$: obtention d'excès énantiomériques non nuls

⇒ Le catalyseur :

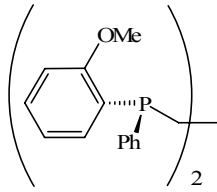


⇒ Exemples :

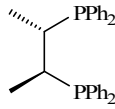


Ligand chiral	<i>ee</i> (%) pour R = Ph	<i>ee</i> (%) pour R = H
(R,R)-DIPAMP	96 (S)	94 (S)
(S,S)-CHIRAPHOS	99 (R)	91 (R)
(S,S)-NORPHOS	95 (S)	90 (R)
(R,R)-DIOP	85 (R)	73 (R)
(S,S)-BPPM	91 (R)	98,5 (R)
(S)-BINAP	100 (R)	98 (R)
(S,S)-Et-DuPHOS	99 (S)	99,4 (S)

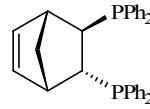
⇒ Ligands diphosphines chiraux :



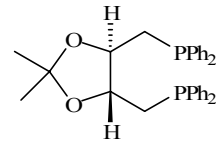
(R,R)-DIPAMP
(Knowles -
Prix Nobel 2001)



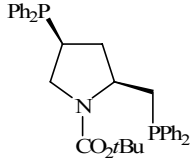
(S,S)-CHIRAPHOS



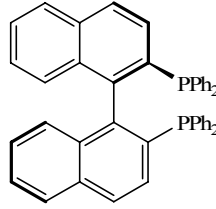
(R,R)-NORPHOS



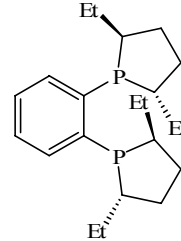
(R,R)-DIOP
(Kagan)



(S,S)-BPPM

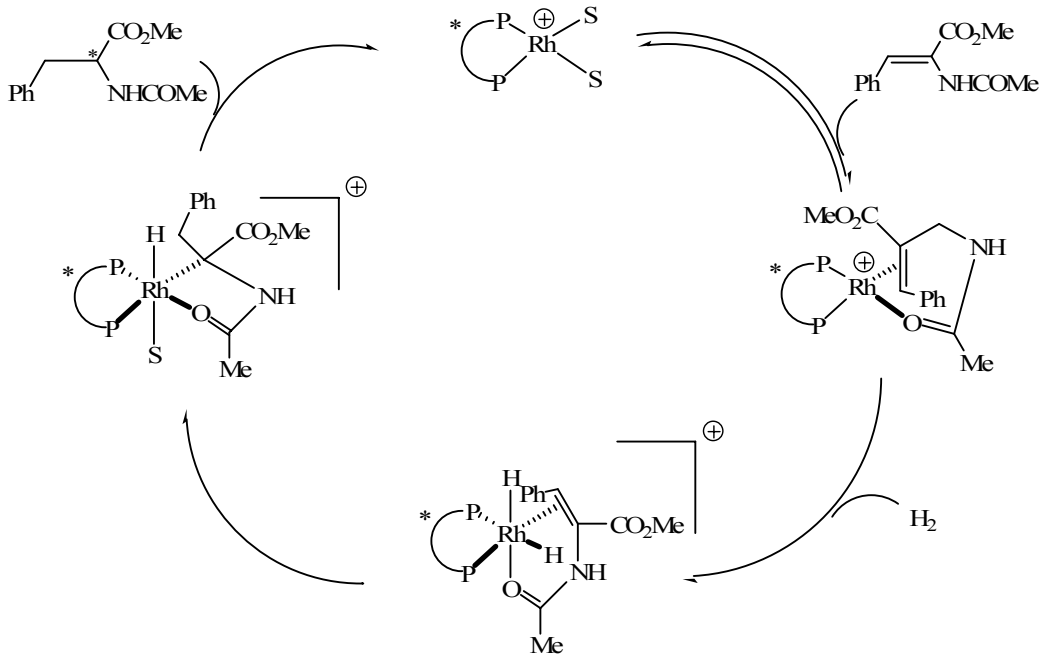


(R)-BINAP
(Noyori-1980 - Prix Nobel 2001)



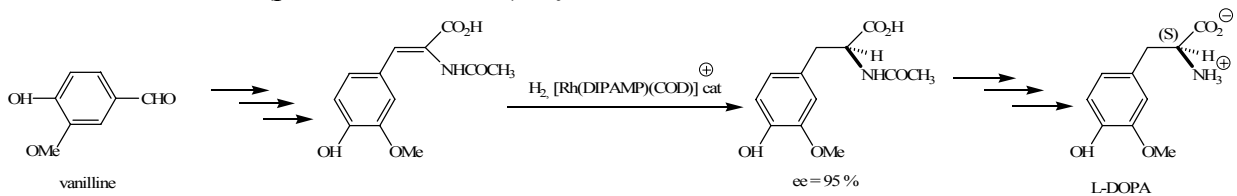
Et-DuPHOS

⇒ Le cycle catalytique :



⇒ Application industrielle :

synthèse de la L-DOPA (procédé Monsanto) : cf annexe



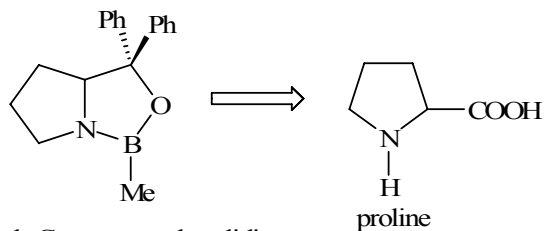
⇒ Limitation :

un seul type de substrat

⇒ cf épreuve de l'agrégation 1999 A

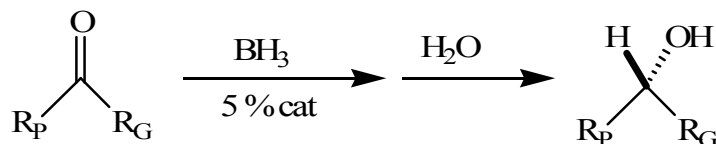
β Réduction des cétones par les boranes

⇒ Le catalyseur :



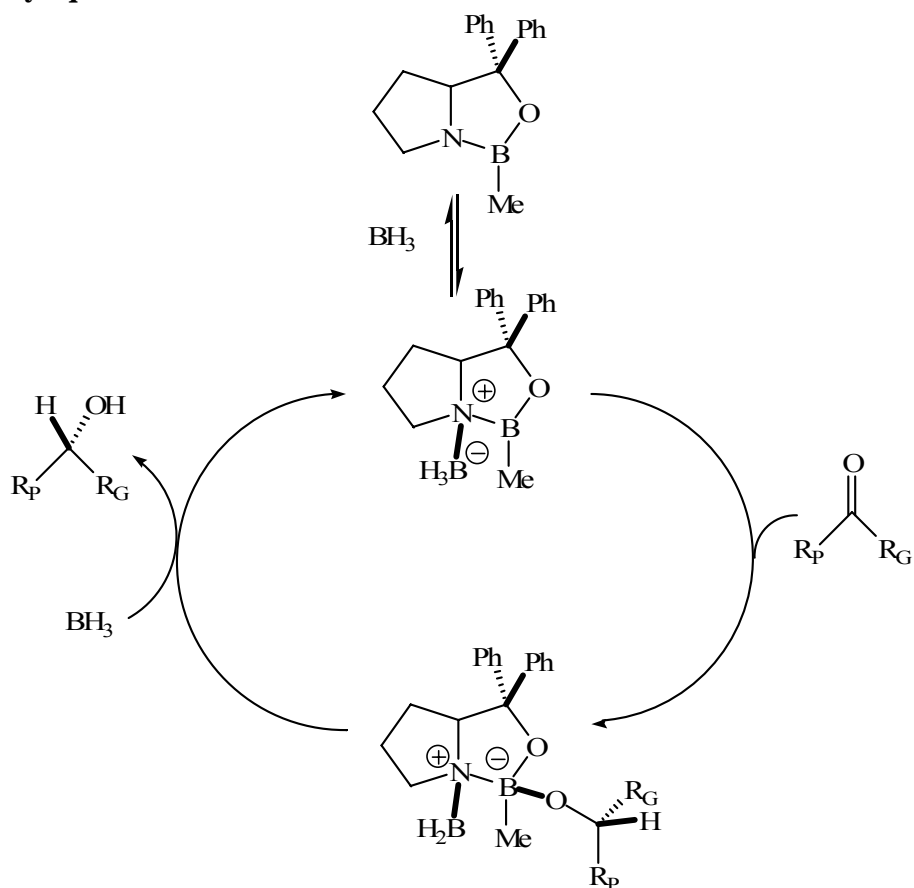
catalyseur de Corey : oxazaborolidine
(Prix Nobel 1990)

⇒ Exemples :

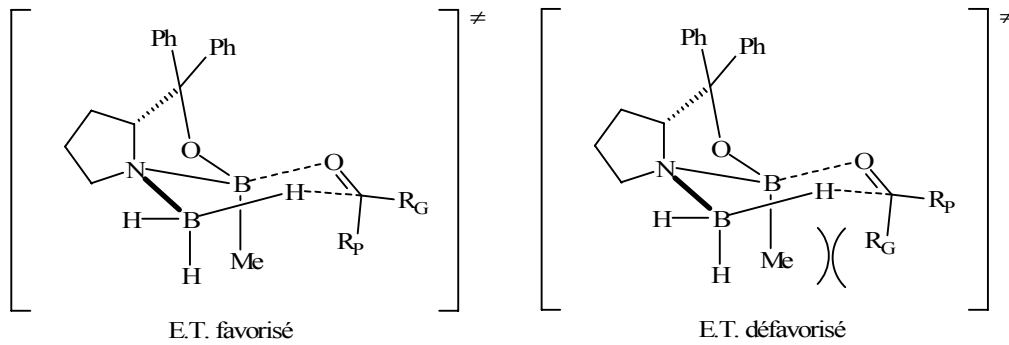


R_P	R_G	<i>ee</i> (%)
Me	Ph	96,5
CH ₂ Cl	Ph	95,3
Me	<i>t</i> Bu	97,3

⇒ Cycle catalytique :



⇒ **Modèle d'induction asymétrique :**



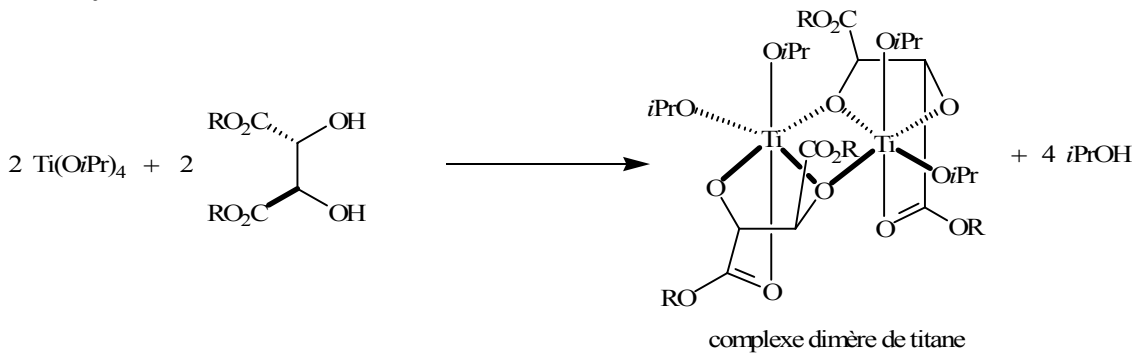
b Oxydation

α Epoxydation

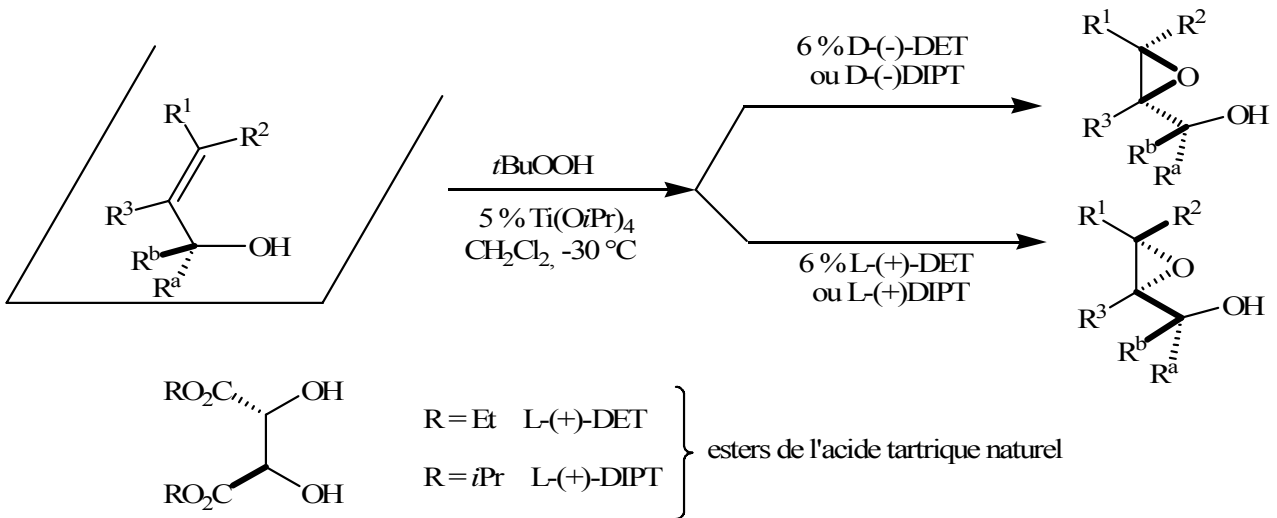
i Sharpless (Prix Nobel 2001)

Epoxydation asymétrique des alcools allyliques de Sharpless-Katsuki (1980)

⇒ **Le catalyseur :**



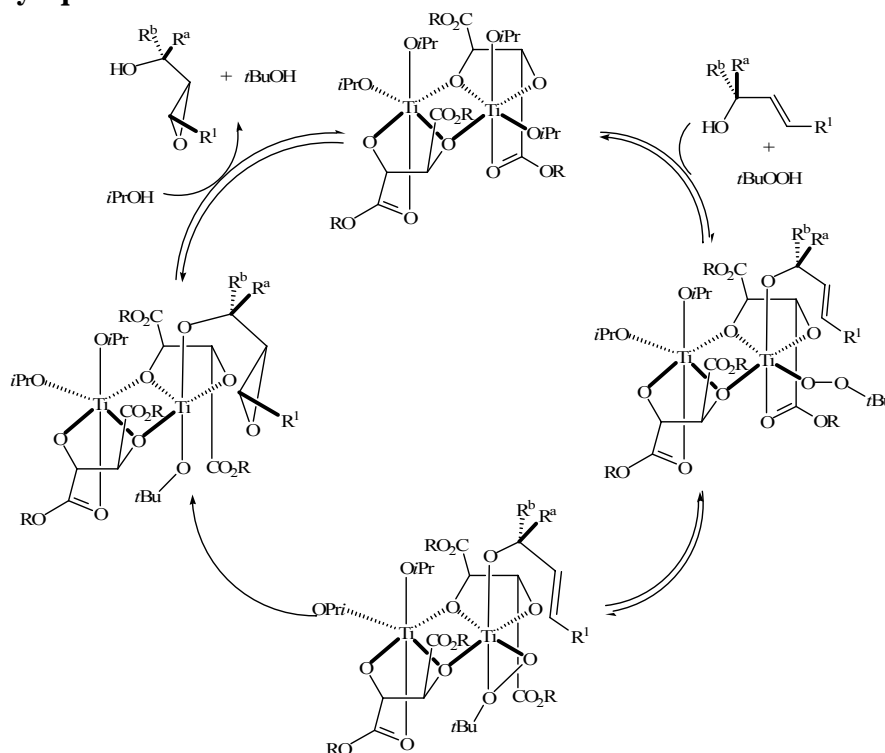
⇒ **Réaction de Sharpless**



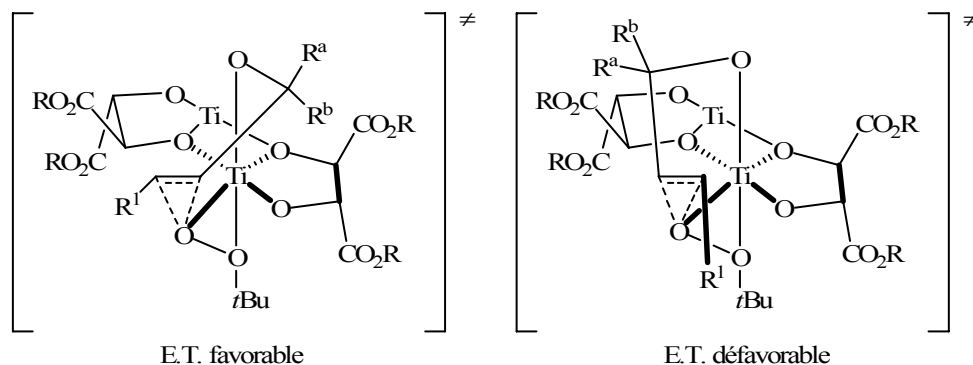
⇒ **Exemples :** ($R^a = R^b = H$)

R^1	R^2	R^3	<i>ee</i> (%)
H	H	H	90
H	H	Me	>95
Me	H	H	96
Ph	H	H	>98
<i>iPr</i>	H	H	94
H	<i>iPr</i>	H	66

⇒ Cycle catalytique



⇒ Modèle d'induction asymétrique :

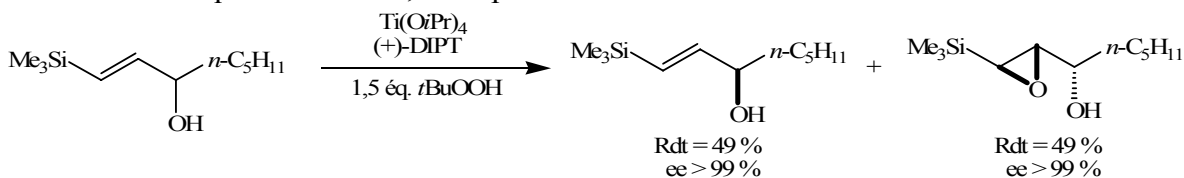


⇒ Limitation :

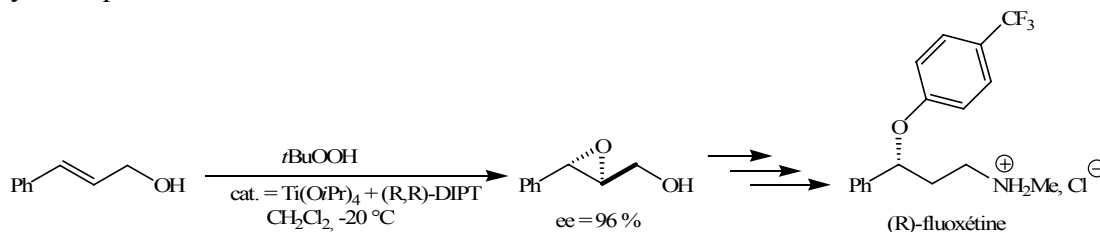
- seulement pour les alcools allyliques
- ee(E) > ee(Z)

⇒ Application :

- Dédoublements cinétiques si $R^a \neq R^b$, exemple :



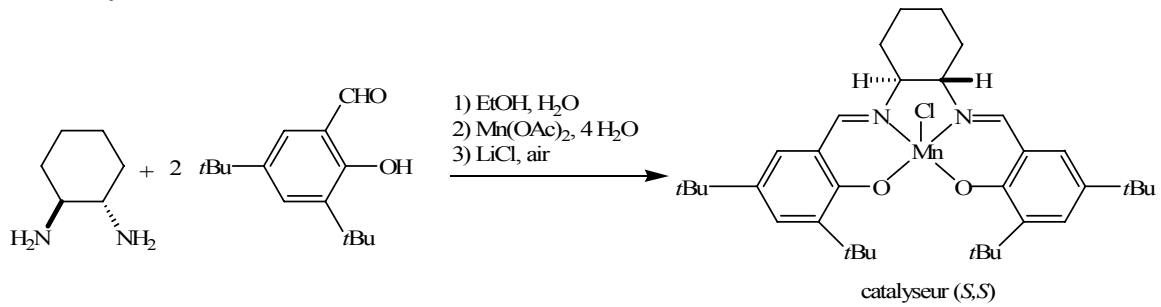
- Synthèse asymétrique de la fluoxétine



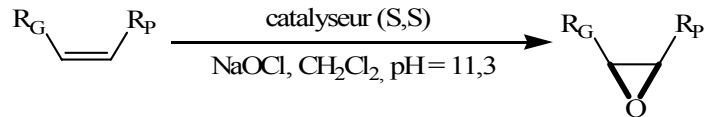
⇒ cf épreuve de l'agrégation 2000 C

Epoxydation asymétrique des alcènes

⇒ Le catalyseur :

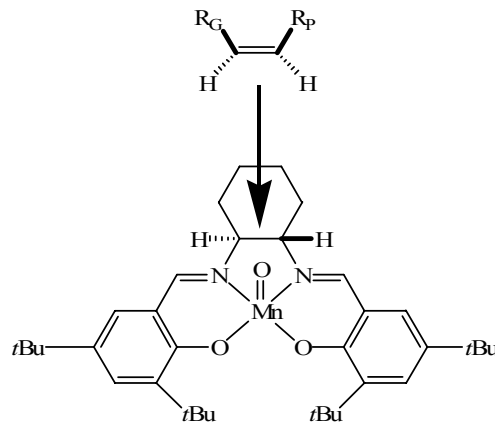


⇒ Exemple :



R _G	R _P	ee (%)	Rdt (%)
Ph	Me	92 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	84
p-ClC ₆ H ₄	Me	92 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	67

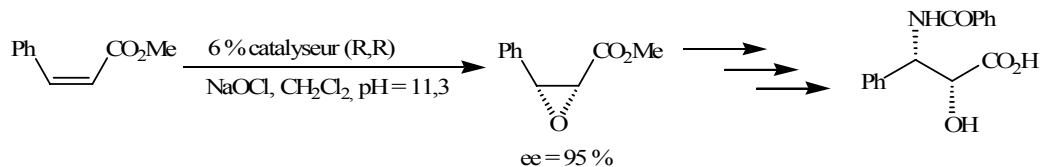
⇒ Modèle d'induction asymétrique :



⇒ Limitation : fonctionne bien seulement avec les alcènes Z

⇒ Application :

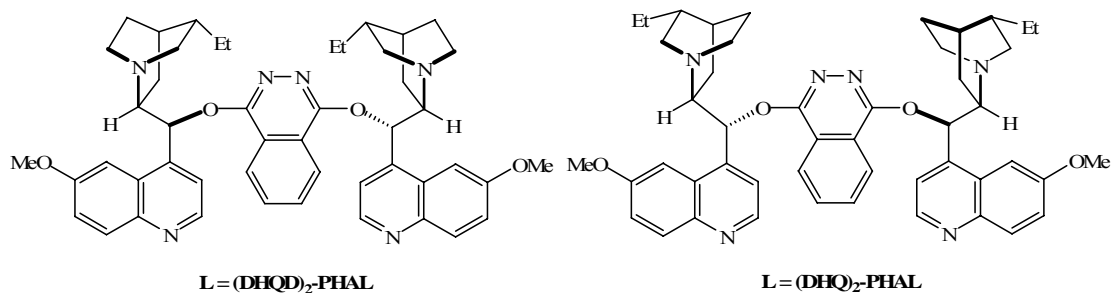
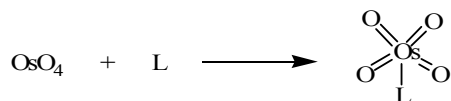
synthèse de la chaîne latérale du taxol



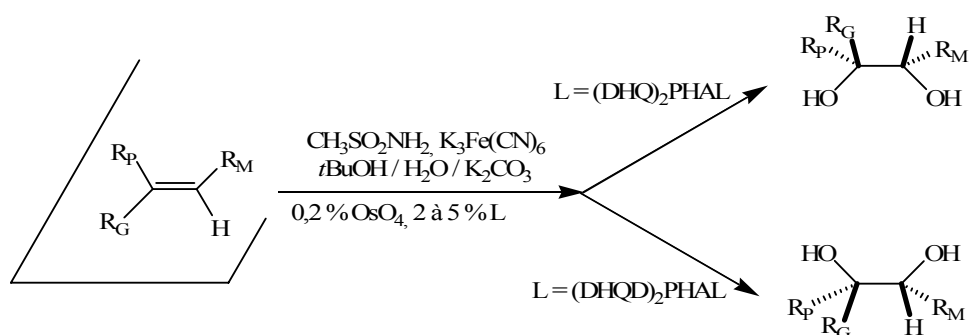
β Dihydroxylation

Dihydroxylation asymétrique de Sharpless (Prix Nobel 2001)

⇒ Le catalyseur :

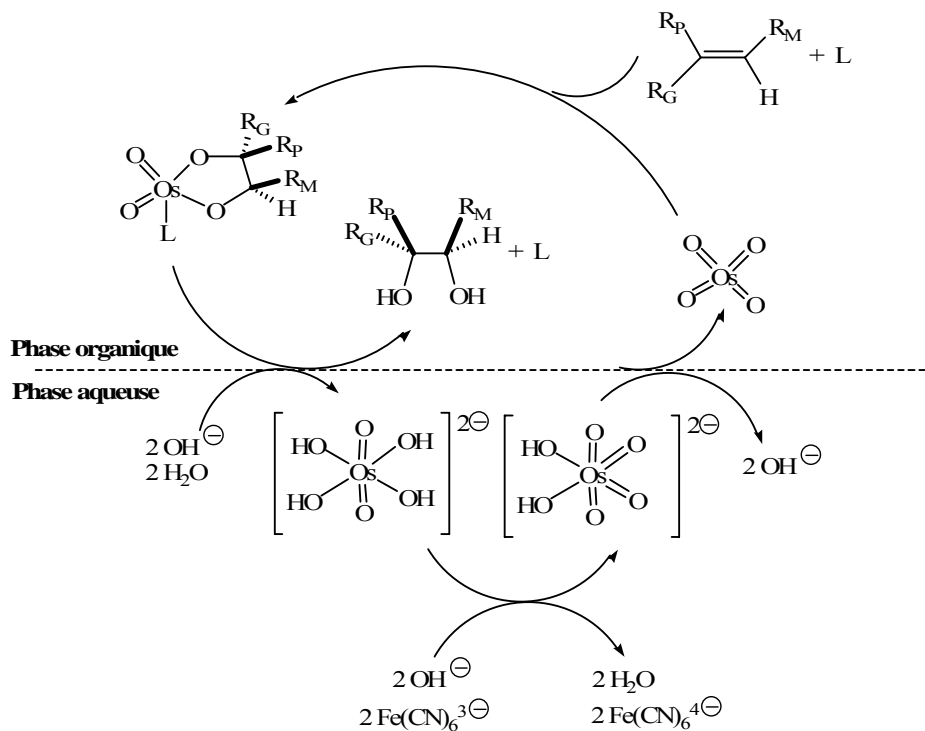


⇒ Exemple :



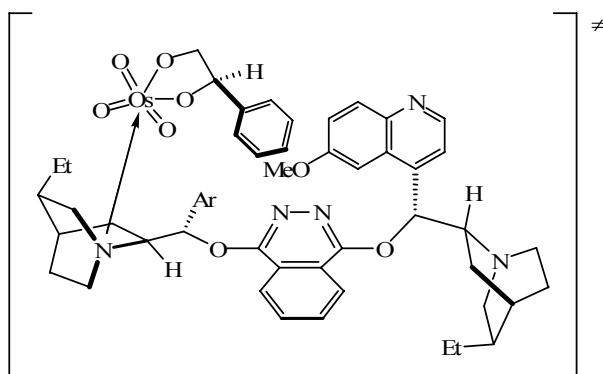
Alcène			(DHQD) ₂ -PHAL	(DHQ) ₂ -PHAL
R _G	R _M	R _P	<i>ee</i> (%)	<i>ee</i> (%)
n-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	98 (<i>R</i>)	95 (<i>S</i>)
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	H	97 (<i>R,R</i>)	93 (<i>S,S</i>)
Ph	Ph	H	>99,5 (<i>R,R</i>)	>99,5 (<i>S,S</i>)
Ph	H	CH ₃	94 (<i>R</i>)	93 (<i>R</i>)
Ph	H	H	97 (<i>R</i>)	97 (<i>S</i>)

⇒ Cycle catalytique



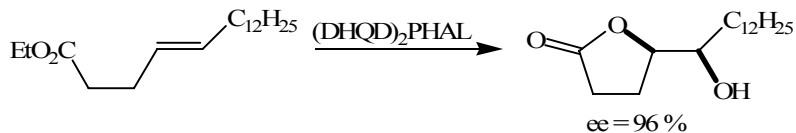
⇒ Modèle d'induction asymétrique :

E.T. avec le ligand chiral (DHQD)₂PHAL pour une réaction impliquant le styrène comme substrat.



⇒ **Avantage** : mélanges commerciaux disponibles sous le nom AD-mix-α® pour le mélange contenant (DHQ)₂PHAL et AD-mix-β® pour celui contenant (DHQD)₂PHAL.

⇒ Application :



ANNEXE : A propos de la synthèse de la L-DOPA (dopamine)

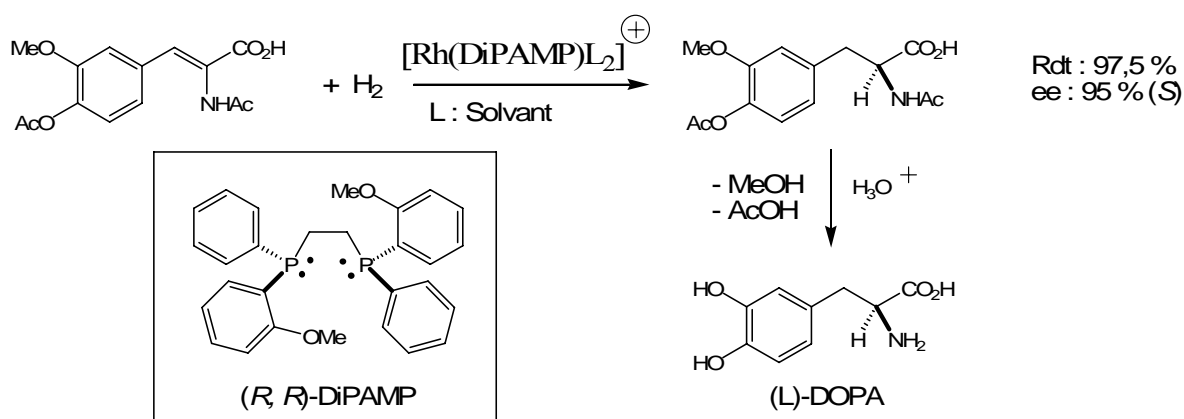
Pourquoi cet annexe ?

C'est un exemple classique, très souvent présenté à l'agrégation. De plus, à chaque fois qu'un candidat a présenté cet exemple, il a eu la même question (pas triviale à mon sens): « Pouvez-vous expliquer l'origine de la sélectivité observée ? »

Avant propos : pourquoi est-ce un exemple intéressant ?¹

Cette synthèse fut la première de type asymétrique à avoir été développée dans l'industrie. Elle a été mise au point par William S. Knowles (chimiste américain, prix Nobel 2001 pour ses travaux sur l'hydrogénation catalytique utilisant des catalyseurs chiraux, né en 1917.... retraité depuis 1986) qui réalisa l'hydrogénation d'un précurseur (dérivé de l'acide cinnamique) pour obtenir la L-DOPA ou acide 2-amino-3-(3,4-dihydroxyphényl)-propanoïque en présence d'un catalyseur chiral à base de rhodium (complexe dérivé du complexe de Wilkinson)^{2, 3}. Cette synthèse utilisée par Monsanto au début des années 1970 n'est plus réalisée actuellement de cette façon.

La figure suivante donne un aperçu des différentes structures mises en jeu :



On obtient 97,5 % (masse) de l'énantiomère désiré qui est un précurseur de la dopamine, un neuromédiateur, utilisé comme médicament dans la maladie de Parkinson.

La dopamine est par ailleurs synthétisée dans la peau, sous l'action des rayons UV, à partir de tyrosine, pour donner l'eumélanine responsable de la pigmentation de la peau et donc de la protection contre les effets du soleil.

Mécanisme :⁴

Cf p. 10

De manière assez surprenante, on s'est aperçu (*via* les méthodes spectroscopiques classiques) que le produit majoritaire de l'hydrogénation provient de l'addition oxydante du dihydrogène sur le diastéréoisomère minoritaire du complexe C.

A basse température, l'étape cinétiquement déterminante est l'étape d'addition oxydante.

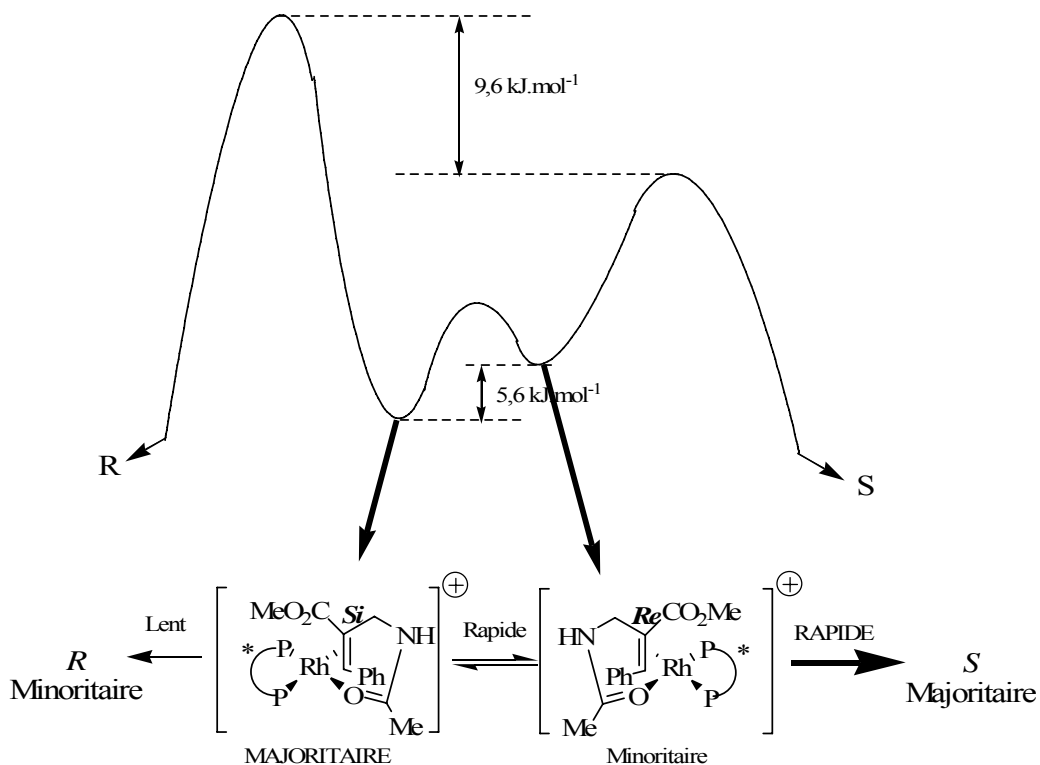
Parce que l'interconversion entre les complexes C est rapide devant la vitesse de l'étape d'addition oxydante et parce que les étapes d'insertion et d'élimination réductrice sont irréversibles, la réaction se ramène à un cas classique en cinétique du principe de Curtin-Hammett (Rappel : principe de Curtin-Hammett : quand deux substrats sont en équilibre rapide, la sélectivité de la réaction est déterminée uniquement par la position relative des états de transition et non pas par la position de l'équilibre entre les substrats, cf annexe de l'annexe).

¹ Mathis A., *BUP*, **2003**, 97, 489-496

² Prix Nobel de Chimie 2001. *Revue du Palais de la découverte*, **2001**, n° 293, p. 9.

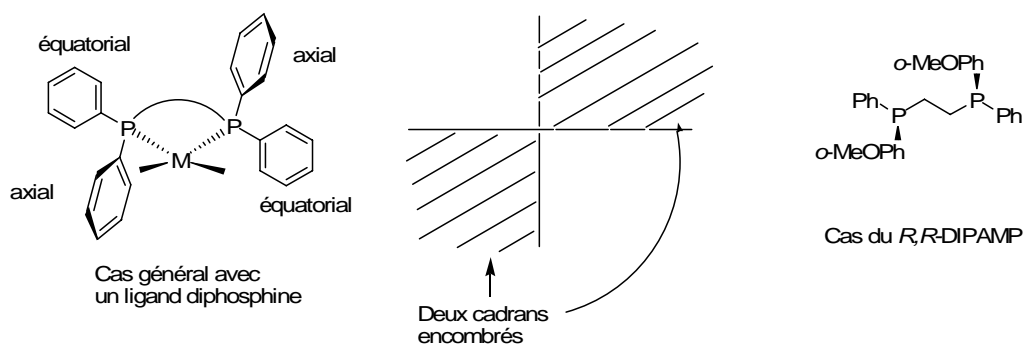
³ Carpentier J.-F., Bullard M., *L'actualité Chimique*, **2002**, n° 5-6, p. 59.

⁴ Noyori R., *Asymmetric catalysis in organic synthesis*, **1994**, Wiley-Interscience.



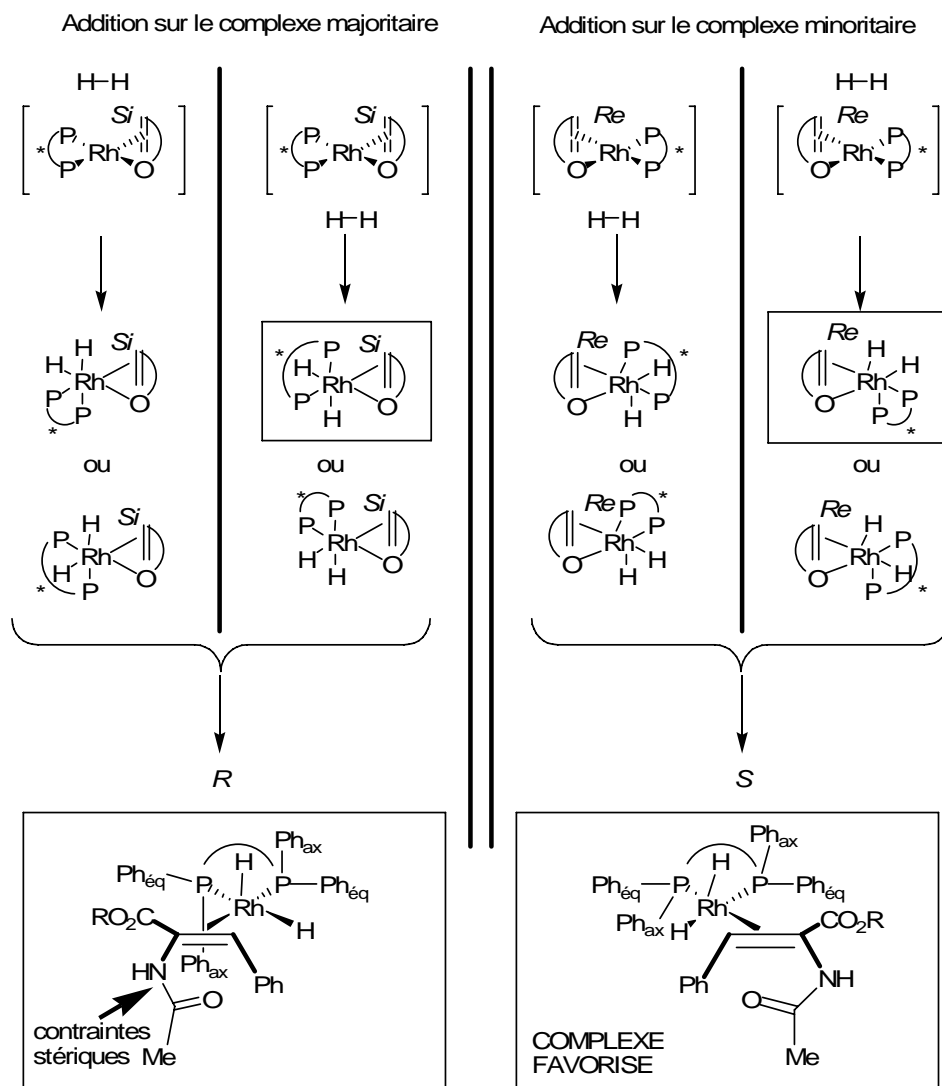
Reste la question : pourquoi l'un des diastéréoisomères de C est-il beaucoup plus réactif que l'autre ?⁵

En 1977, Knowless a suggéré, en se basant sur des structures cristallographiques, que l'orientation des groupements phényles portés par les atomes de phosphore pourrait être à l'origine de l'énantiosélectivité de cette réaction. Ce qu'a observé Knowless, c'est que les deux phényles équatoriaux sont orientés de telle manière que (en plaçant la diphosphine dans le plan horizontal et le métal en avant) leurs « faces » sont exposées au ligand coordonné en avant, tandis que les phényles axiaux sont positionnés « de profil ». Cette conformation produit deux cadrans encombrés (ceux ayant les groupements phényles en position axiale) et deux cadrans vacants comme indiqué sur la figure suivante :



Dans le cas de l'hydrogénation asymétrique, tous les complexes catalyseur-substrats sont plans carrés, et le dihydrogène peut, en principe, s'additionner soit par le dessus, soit par le dessous du complexe. Comme indiqué sur la figure suivante :

⁵ Gawley R. E., Aube J., *Principles of asymmetric synthesis*, 1996, Pergamon.



Du point de vue des orbitales moléculaires, il n'y a aucune raison d'avoir l'une de ces quatre possibilités qui soit prépondérante. **La seule explication restante serait que le mouvement des ligands (lors de l'addition oxydante) soit déterminant.**

Le schéma précédent illustre les huit possibilités de complexes octaédriques qui peuvent se former par addition de dihydrogène par le haut ou par le bas du complexe plan carré. Chacun a été dessiné de manière à ce que la position du substrat demeure inchangée et que les phosphines se déplacent en *trans* des nouveaux atomes d'hydrogène. Une investigation de mécanique moléculaire a montré que seulement deux (ceux qui sont encadrés) des huit complexes peuvent exister ; les autres souffrant de sévères interactions non liantes entre les ligands. Notons la similarité de ces deux complexes dans lesquels un hydruure est en *trans* de l'oxygène chélatant et en *cis* des deux HN atomes de phosphore. Le deuxième hydruure et la double liaison sont alors méridionaux par rapport aux deux atomes de phosphore. La différence de stabilité peut alors provenir de l'orientation du substrat relativement aux phényles axiaux : dans la configuration favorisée, le substrat occupe le cadrant le moins encombré « en bas à droite ». Il est implicite dans cette analyse que les énergies relatives de ces diverses structures ont une conséquence directe sur les énergies des états de transition des étapes d'additions oxydantes en compétition (état de transition tardif).

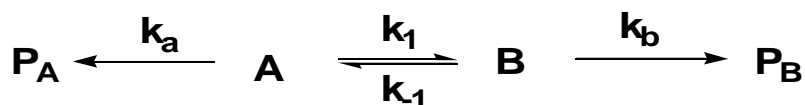
CONCLUSION :

Si on vous pose la question, je préconise la réponse suivante : « chère madame (ou monsieur, mais c'est une femme qui posait systématiquement cette question l'an passé), on utilise la **méthode des cadrans** sur les complexes isomères qui viennent de participer à l'étape **d'addition oxydante** (on a vu que si on le faisait sur les réactifs, cela conduisait à un résultat faux car c'est le complexe **C** minoritaire qui conduit au produit majoritaire) »... et on détaille si nécessaire.

Annexe de l'annexe : Principe de Curtin-Hammett

Quelle influence peut avoir un équilibre sur une réaction chimique ? Ou formulé autrement, est-ce que la distribution relative des produits dépend ou non de la proportion relative des formes en équilibre (conformères, tautomères,...) de départ ?

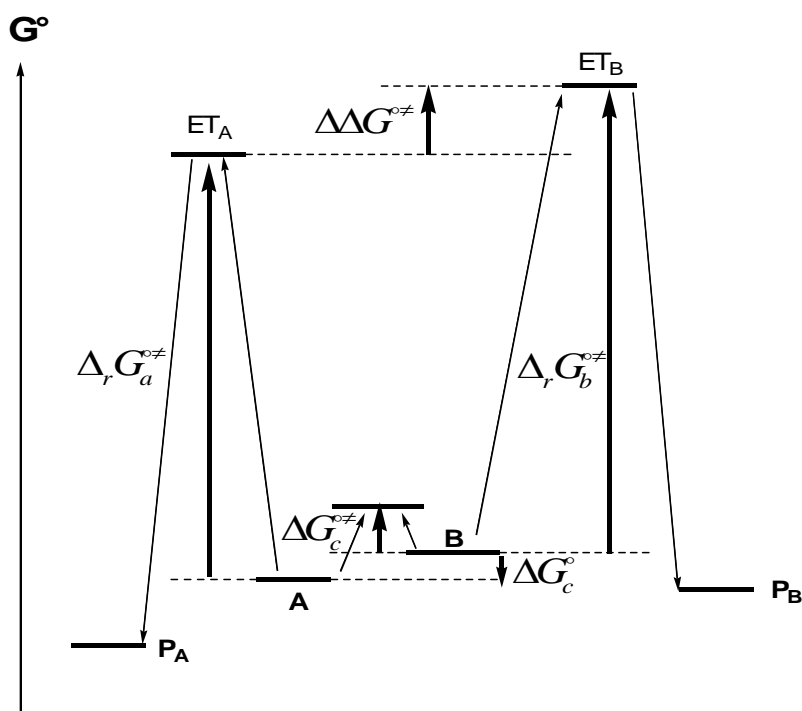
Ainsi, à partir de deux formes A et B en équilibre conduisant vers deux produits différents, respectivement P_A et P_B, la question est de savoir si la position de l'équilibre influe sur les produits :



Soit $K_c = \frac{[A]}{[B]} (> 1)$

L'énergie d'activation d'une réaction chimique est le plus souvent très supérieure à la différence d'énergie existant entre deux conformères (respectivement : qqes 100 kJ.mol⁻¹ et qqes 1-10 kJ.mol⁻¹), autrement dit, la vitesse d'interconversion entre les deux formes en équilibre est grande devant les vitesses de réaction.

Donc $\Delta_r G_a^{o\ddagger}$ et $\Delta_r G_b^{o\ddagger} \gg \Delta G_c^{o\ddagger}$.



$$\left. \begin{array}{l} \text{Vitesse de formation de } P_A : \frac{d[P_A]}{dt} = k_a [A] = k_a K_c [B] \\ \text{Vitesse de formation de } P_B : \frac{d[P_B]}{dt} = k_b [B] \end{array} \right\} \frac{d[P_A]}{d[P_B]} = \frac{k_a K_c}{k_b} \quad (\text{éq 1})$$

Or d'après la théorie du complexe activé (Eyring) : $k_i = \frac{k_B T}{h C^o} e^{\frac{-\Delta_r G_i^{o\ddagger}}{RT}}$ (éq 2)

et $K_c = e^{\frac{-\Delta G_c^o}{RT}}$ (éq 3).

En supposant qu'à $t = 0$: $[P_A]_0 = [P_B]_0 = 0$, (éq 1), (éq 2) et (éq 3) entraînent :

$$\frac{[P_A]}{[P_B]} = e^{\frac{\Delta\Delta G^{0\ddagger}}{RT}} = e^{\frac{(\Delta_r G_b^{0\ddagger} - \Delta_r G_a^{0\ddagger} - \Delta G_C^{\circ})}{RT}}$$

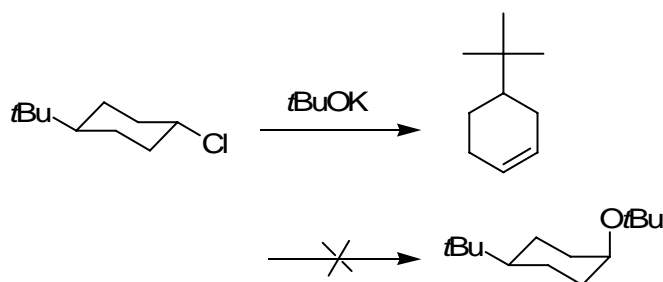
Or, d'après la figure précédente : $\Delta_r G_b^{0\ddagger} - \Delta_r G_a^{0\ddagger} - \Delta G_C^{\circ} = \Delta\Delta G^{0\ddagger}$ donc $\frac{[P_A]}{[P_B]} = e^{\frac{\Delta\Delta G^{0\ddagger}}{RT}}$

Dans le cas le plus général où la vitesse d'interconversion entre les deux conformères (A et B) est très grande devant les vitesses de formation de P_A et P_B , la proportion relative des produits P_B/P_A ne dépend que de la différence des énergies de Gibbs d'activations ($\Delta\Delta G^{0\ddagger}$) des deux états de transition ET_A et ET_B menant aux produits A et B et est indépendante du rapport des populations des conformères. La conclusion selon laquelle la proportion des produits formés à partir des isomères conformationnels n'est pas déterminée par le rapport des populations des conformères est appelée *principe de Curtin-Hammett*.

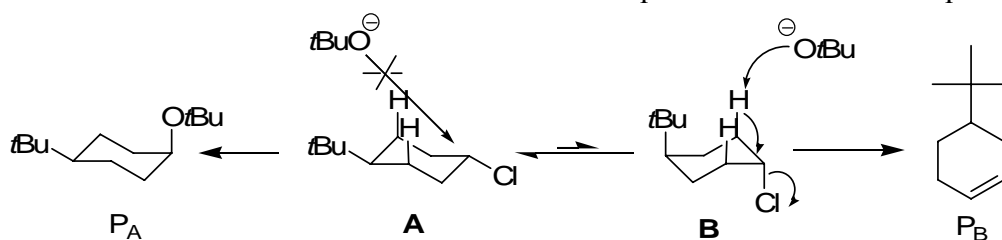
Conclusion : \Rightarrow La position de l'équilibre conformationnel ne peut gouverner la composition des produits finaux.

\Rightarrow La réaction peut passer par une conformation minoritaire si celle-ci donne accès à l'état de transition d'énergie minimale.

Exemple :



Le principe de Curtin-Hammett permet de comprendre pourquoi l'élimination *anti* se produit plutôt que la S_N2 bien que la conformation diaxiale soit nettement moins favorable que la conformation diéquatoriale.



Bien que le conformère A soit plus stable, l'élimination E2 est impossible (pas d'atomes d'hydrogène β en position *anti*) et la substitution S_N2 est gênée par les atomes d'hydrogène axiaux. Même si le conformère B est moins stable, c'est pourtant ce dernier qui réagit en E2 car les atomes d'hydrogène sont plus accessibles.