



HAL
open science

Les effets non linéaires en catalyse asymétrique

Thibault Thierry, Johanna Frey, Yannick Geiger, Stéphane Bellemin-Laponnaz

► **To cite this version:**

Thibault Thierry, Johanna Frey, Yannick Geiger, Stéphane Bellemin-Laponnaz. Les effets non linéaires en catalyse asymétrique. 2023. hal-04218082

HAL Id: hal-04218082

<https://hal.science/hal-04218082>

Preprint submitted on 26 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les effets non linéaires en catalyse asymétrique

Thibault Thierry,¹ Johanna Frey,² Yannick Geiger,³ Stéphane Bellemin-Lapponnaz¹

¹*Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg, Université de Strasbourg-CNRS UMR 7504, 23 rue du Loess, BP 43, 67034 Strasbourg cedex 2, France.*

²*Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA), UMR 7042, Université de Haute-Alsace (UHA), Université de Strasbourg, CNRS, 68100, Mulhouse, France*

³*Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, Pays Bas.*

Résumé

La catalyse asymétrique utilisant un catalyseur optiquement actif pour induire une chiralité lors de la synthèse d'une substance d'intérêt est la stratégie de choix pour produire cette substance avec la plus grande énantio pureté. Dès lors, il était généralement accepté que la pureté énantiomérique du catalyseur employé pour effectuer cette transformation était une garantie pour l'obtention d'une haute énantio-sélectivité. En effet, la relation entre l'excès énantiomérique de l'espèce catalytique chirale utilisée et celle du produit de la réaction était considérée linéaire. Cependant, cela n'est pas toujours le cas comme l'ont montré diverses expériences au laboratoire. Une substance chirale énantiomériquement impure peut donner naissance à un produit dont la pureté énantiomérique est supérieure à la sienne, phénomène qui est qualifié d'effet non linéaire. La compréhension de ces phénomènes d'amplification asymétrique est essentielle non seulement pour comprendre les mécanismes intimes de la réaction, mais également pour contribuer au débat de l'homochiralité dans la vie, la chiralité permettant à la nature de réaliser la plupart des fonctions biologiques essentielles à la vie. Cet article présente les différents mécanismes qui peuvent amener à ces effets non linéaires, en retraçant des éléments historiques jusqu'aux découvertes les plus récentes. Il permet également de contextualiser la contribution majeure de Henri Kagan dans la découverte et la compréhension de ces phénomènes.

Mots-clés chiralité - catalyse asymétrique – effet non linéaire - chimie organométallique

Abstract

Asymmetric catalysis using an optically active catalyst to induce chirality in the synthesis of a substance of interest is the strategy of choice to produce this substance with the highest enantiopurity. From then on, it is generally accepted that enantiomeric purity of the catalyst to perform this transformation was a guarantee for obtaining high enantioselectivity. Indeed, the relationship between the enantiomeric excess of the chiral catalyst used and that of the reaction product is considered linear. However, this is not always the case as shown by various laboratory experiments. An enantiomerically impure chiral substance can give rise to a product whose enantiomeric purity is higher than its own, a phenomenon that is qualified as a non-linear effect. Understanding these asymmetric amplification phenomena is essential not only to understand the intimate mechanisms of the reaction, but also to contribute to the debate on homochirality in life, as chirality allows nature to perform most of the biological functions essential to life. This article tries to present the different mechanisms that can lead to such non-linear effects, by tracing historical elements to the most recent discoveries. It also contextualizes the major contribution of Henri Kagan in the discovery and understanding of these phenomena.

Keywords asymmetric catalysis - chirality - non-linear effect - organometallic chemistry

Table des matières

Introduction	3
Types d'effets non linéaires	4
Effet non linéaire positif (+)-NLE, effet non linéaire négatif (-)-NLE.....	4
Effet non linéaire hyperpositif et effet non linéaire énantiodivergent	5
Rationalisation des effets non linéaires	6
L'agrégation au cœur de ces phénomènes.....	6
Monomères actifs, dimères inactifs.....	7
Les modèles ML_n : un seul niveau d'agrégation	8
Modèle ML_2	8
Modèle ML_3	9
« En même temps » : le modèle monomère-dimère ML_{1-2}	10
Exemples expérimentaux d'effets non linéaires	12
Réaction d'époxydation de Katsuki-Sharpless	12
Réaction d'addition de dialcyle de zinc sur un aldéhyde.....	13
Ligand diaminoisoborneol (DAIB)	13
Ligands éphédrines	14
Réaction de Diels-Alder énantiodivergentes	15
Conclusion	16
Glossaire	18
Équations en fonction des modèles	19
Références	21

Introduction

En 1848, Louis Pasteur démontra que l'acide tartrique faisait tourner le plan de la lumière polarisée, et ce d'une manière différente selon son origine (naturelle ou synthétique).^[1] Il introduisit alors le concept de chiralité moléculaire -qu'il nomma à l'époque dissymétrie moléculaire- lors de ces fameuses études sur ses cristaux de tartrates. La portée de ses expériences fut majeure. Il a pu établir une origine moléculaire à la chiralité mais également instituer le lien intime entre le vivant et la chiralité. Très rapidement, les chimistes organiciens ont réalisé l'importance de la chiralité dans la nature ainsi que dans le développement de leur discipline. L'étude des mélanges d'énantiomères a révélé des différences de comportement entre les composés racémiques et les composés optiquement purs. Par exemple, les deux énantiomères d'un médicament peuvent avoir des effets physiologiques différents : l'un peut être toxique tandis que l'autre peut avoir des propriétés thérapeutiques. Il est devenu essentiel de pouvoir séparer les deux énantiomères ou de les synthétiser séparément pour obtenir exclusivement l'énantiomère souhaité.

En synthèse organique, l'accès sélectif à un énantiomère est rendu possible par la synthèse asymétrique ou la catalyse asymétrique. La synthèse asymétrique fait appel à des réactifs qui sont déjà énantiopurs -l'auxiliaire chiral- et qui seront utilisés pour générer la molécule souhaitée en utilisant cette énantiopureté. En catalyse asymétrique, le catalyseur -souvent un ligand chiral associé à un métal- est énantiopur (pour maximiser l'énantiopureté du produit) et va aider à diriger la synthèse vers la création d'un énantiomère par rapport à l'autre. Pourtant, il n'est pas toujours possible ou même nécessaire d'utiliser un auxiliaire ou un catalyseur chiral sous sa forme énantiopure. Lorsque ces molécules interagissent entre elles, les "perturbations diastéréomériques" dans le système catalytique peuvent influencer l'énantiopureté du produit final, lui conférant une énantiopureté optimale alors que le catalyseur lui-même ne l'est pas.

Ces phénomènes, rationalisés par le Professeur Henri Kagan dès 1986 (sous le nom de corrélations non-linéaires, puis effets non-linéaires)^[2] s'avèrent d'une grande portée pour la compréhension des mécanismes intimes en catalyse ou en synthèse chimique. La détermination de la courbe reliant ces deux puretés énantiomériques (auxiliaire vs produit) devient alors un outil mécanistique utile, et aisé à mettre en œuvre.^[3-5] Les effets non linéaires font également partie des hypothèses étudiées pour comprendre l'homochiralité dans le vivant, c'est-à-dire le fait que la nature a choisi un énantiomère spécifique pour les briques de base du vivant (acides aminés, sucres). Cette homochiralité des molécules biologiques soulève plus de questions que de certitudes quant à son origine ; un grand nombre de théories liées à la génération et l'amplification d'une chiralité dans les molécules de la vie existe et les effets non linéaires sont au cœur de ces débats intenses.^[6]

L'objectif de cet article est à la fois un rappel des concepts importants du domaine des effets non linéaires en catalyse asymétrique et une mise au point concernant les récentes avancées.^[7] Les différents types d'effets non linéaires en catalyse asymétrique sont discutés avec le support des modèles les plus courants. Ces modèles sont ensuite illustrés et discutés avec des exemples expérimentaux choisis de la littérature.

Types d'effets non linéaires

Effet non linéaire positif (+)-NLE, effet non linéaire négatif (-)-NLE

Lors d'une catalyse asymétrique, un effet non linéaire positif, souvent noté (+)-NLE (pour Non-Linear Effects en anglais, aussi « amplification asymétrique » ; Figure 1, courbe A), se caractérise par l'obtention d'un excès énantiomérique du produit (ee_P) plus élevé que celui que prédit la linéarité (Fig. 1, B) à partir de l'excès énantiomérique du ligand (ee_L) utilisé dans la réaction. A l'opposé, un effet non linéaire négatif, noté (-)-NLE (Fig. 1, C), exhibe un ee_P plus faible que celui attendu par une situation linéaire (« appauvrissement asymétrique »).

Afin d'illustrer nos propos, imaginons un catalyseur énantio pur qui va générer un produit avec un excès énantiomérique de 90% (c'est-à-dire que $ee_{max} = 90\%$). Si le catalyseur utilisé n'est plus énantio pur mais possède un excès énantiomérique d'uniquement 60% ($ee_L = 60\%$) alors l'excès énantiomérique attendu pour le produit devrait être de $(60 \times 90) / 100 = 54\%$ dans une situation linéaire. Si un (+)-NLE est présent, alors l'excès énantiomérique du produit sera supérieur à 54 %, comme illustré dans le cas A où il est de 85% ($ee_P = 85\%$). Cependant, dans le cas d'un (-)-NLE, un produit ayant un excès énantiomérique inférieur à 54% sera obtenu, comme dans le cas C avec un ee_P uniquement de 11%.

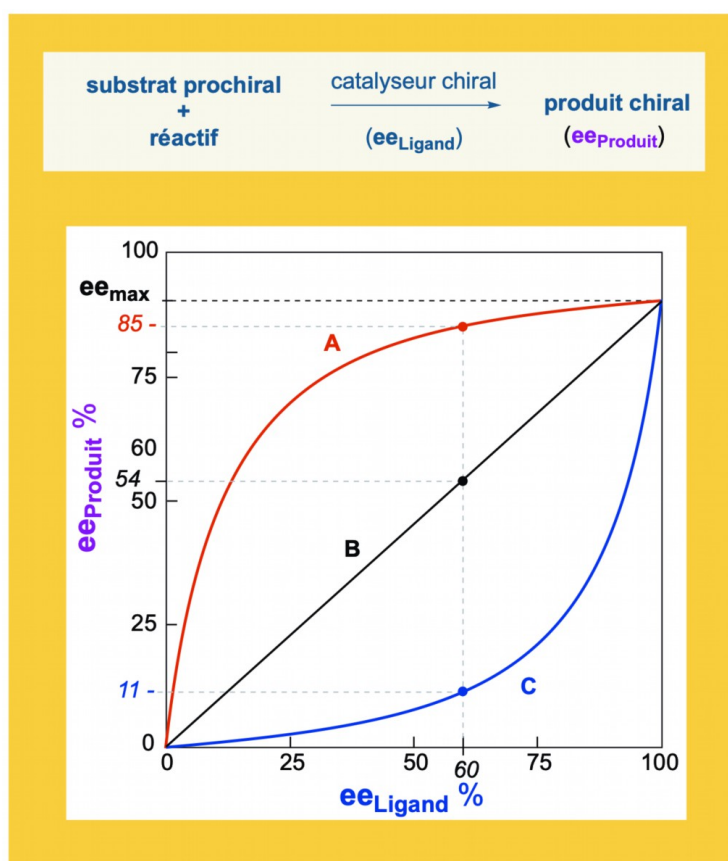


Figure 1 – Trois situations possibles entre l'excès énantiomérique du produit ($ee_{Produit}$) et l'excès énantiomérique du ligand (ee_{Ligand}) lors d'une réaction asymétrique. Une linéarité devrait être observée entre les deux énantiosélectivités (B). La courbe rouge présente un effet non linéaire positif (A), la courbe bleue présente un effet non linéaire négatif (C). ee_{max} est la valeur de l'énantiosélectivité obtenue avec le ligand énantio pur.

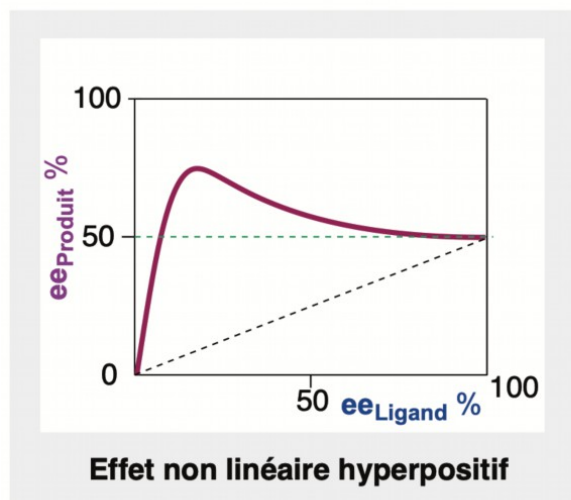
La situation d'un effet non linéaire positif (+)-NLE est donc intéressante à plusieurs points de vue. D'un point de vue pratique, en présence d'un catalyseur qui n'est pas complètement énantio pur, il sera néanmoins possible d'obtenir le produit avec une énantio pureté proche de celle attendue avec un système complètement énantio pur. D'un point de vue conceptuel, dans l'exemple ci-dessous, une molécule ayant un ee d'uniquement 60% génère un produit avec un excès énantiomérique de 85% ! Le lien entre le concept d'amplification asymétrique, la compréhension du phénomène et l'origine de l'homochiralité biologique est facile à établir dans ce contexte.

Effet non linéaire hyperpositif et effet non linéaire énantiodivergent

Il convient de définir une autre classe d'effets non linéaires qu'Henri Kagan avait conceptuellement prévue dès 1994.^[3] Dans son approche théorique, il avait démontré une possibilité contre-intuitive : un catalyseur scalémique peut donner un ee_{Produit} plus élevé qu'un catalyseur énantio pur. La figure 2a illustre cette situation : ici le ligand énantio pur génère le produit avec un excès énantiomérique de 50% qui augmente jusqu'à 75% en baissant ee_{Ligand}. Cet effet implique qu'il est possible d'avoir un catalyseur plus énantio sélectif lorsqu'il n'est pas énantio pur ! Henri Kagan avait proposé d'appeler cette situation effet non linéaire hyperpositif.^[3] Ce n'est qu'en 2020 (soit 26 ans plus tard) que nous avons découvert le premier exemple expérimental de NLE hyperpositif,^[8] avec un mécanisme qui s'avère différent de l'hypothèse originale de Kagan (comme nous le verrons plus loin).

Dès la première publication d'Henri Kagan sur le sujet des NLEs, de nombreux scientifiques sont devenus curieux de ce phénomène et ont déterminé la courbe ee_{Produit} = f(ee_{Ligand}). Dans quelques rares circonstances, les courbes obtenues se sont avérées inhabituelles, il s'agit d'effets non linéaires énantiodivergents, dont au moins 4 exemples sont décrits dans la littérature scientifique.^[9-12] Un NLE énantiodivergent se traduit par une inversion de l'énantio sélectivité dans la réaction à mesure que l'excès énantiomérique du ligand varie. La figure 2b représente schématiquement un tel exemple. Dans celui-ci, nous pouvons voir qu'il est possible d'obtenir les deux énantio mères du produit simplement en variant l'excès énantiomérique du ligand. Dans cet exemple hypothétique, pour un ligand ayant un excès énantiomérique supérieur à 40%, un énantio mère du produit est obtenu majoritairement (valeur positive d'ee). A l'inverse, lorsque l'excès énantiomérique du ligand est inférieur à 40%, c'est l'autre énantio mère du produit qui devient majoritaire (le ee_P passe alors à des valeurs négatives) alors que l'énantio mère majoritaire du catalyseur est toujours le même.

a)



b)

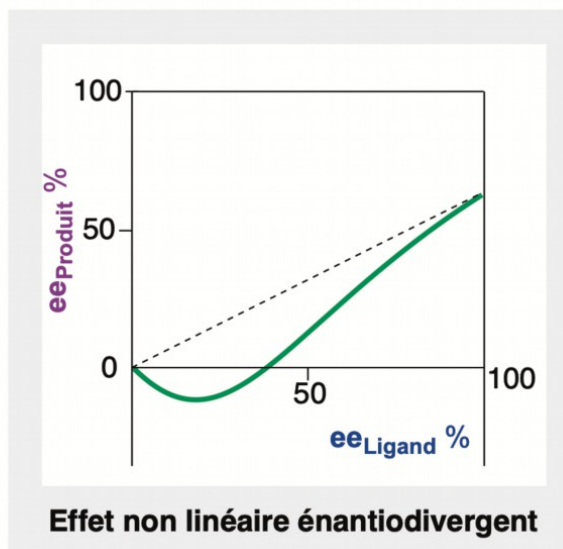


Figure 2 – a) Exemple schématique d'un effet non linéaire hyperpositif. L'excès énantiomérique du produit peut être plus grand avec un catalyseur non-énantiopur qu'avec un catalyseur énantiopur. b) Exemple schématique d'un effet non linéaire énantiodivergent. Les deux énantiomères du produit peuvent être obtenus avec le même ligand en faisant uniquement varier l'excès énantiomérique de ce dernier.

Rationalisation des effets non linéaires

Ces différentes classes d'effets qui vont à l'encontre de la relation de linéarité entre ee_{Ligand} et ee_{Produit} , nécessitent l'introduction de modèles prenant en compte des « perturbations diastéréomériques » comme nous allons le voir dans cette partie. Pour faciliter au maximum la compréhension des systèmes, nous avons normalisé les notations utilisées dans les figures et les diagrammes. Ceci est décrit dans le glossaire.

L'agrégation au cœur de ces phénomènes

Les travaux du groupe de Kagan prennent racine sur les études de Horeau et Gueté sur les effets physiques inhabituels de mélanges scalémiques causés par des interactions diastéréoisomériques.^[13] Wynberg et Feringa avaient ensuite étendu ce concept à des réactivités chimiques inhabituelles.^[14] Ainsi, c'est l'agrégation du catalyseur qui est à l'origine des effets non linéaires, hormis certaines exceptions dans des processus multi-étapes.^[15,16] Ces agrégats peuvent être des associations de monomères (organiques ou métal-organiques) ou bien des complexes monométalliques comprenant plusieurs ligands chiraux. Une façon simple et intuitive d'aborder ceci est ce que Kagan a appelé « l'effet réservoir ». Ici, il faut considérer qu'une partie du catalyseur de la réaction est piégée sous une forme inactive, le réservoir (Figure 3a). Si l'excès énantiomérique du réservoir (ee_{res}) est différent de l' ee de la totalité du ligand (ee_{L}), alors l' ee de l'espèce active (ee_{eff}) varie également. Imaginons par exemple la précipitation d'un agrégat racémique (réservoir) qui ne laisse en solution que l'énantiomère majoritaire (espèce active), il en résulte un ee du produit (ee_{P}) plus élevé que

prévu par rapport au ee_L (c'est-à-dire un NLE positif). En d'autres termes, le précipité racémique piège l'énantiomère minoritaire afin d'enrichir le ee du catalyseur actif.

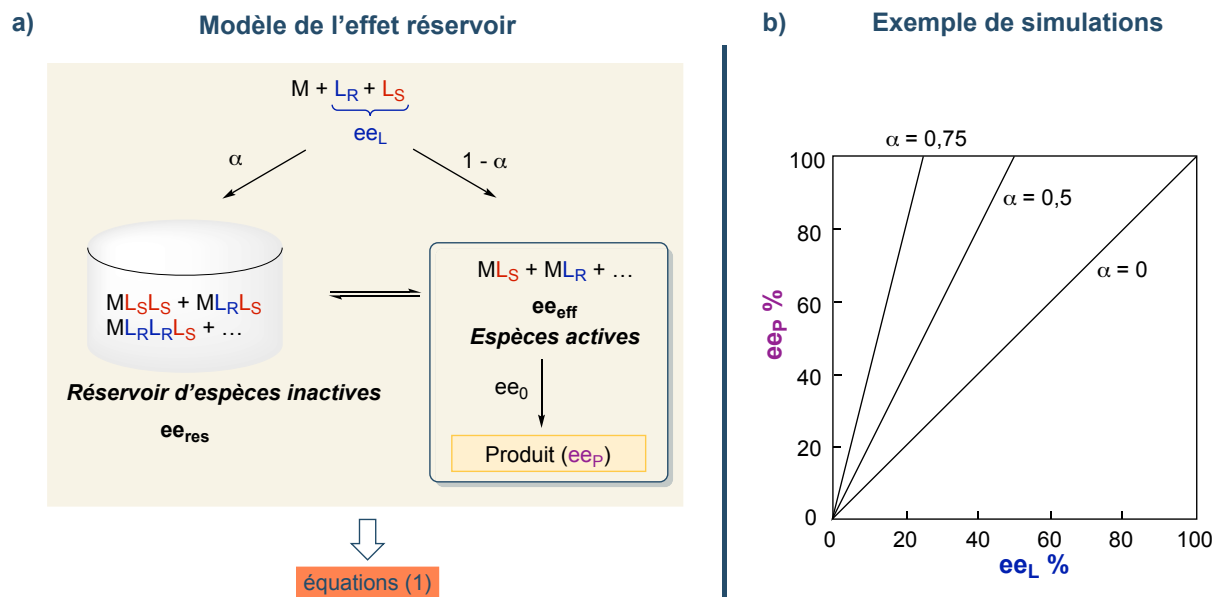


Figure 3 – a) Schéma général pour le modèle de l'effet réservoir qui permet de simuler l'effet sous la forme d'une droite $ee_P = f(ee_L)$ (équation 1). L' ee_P dépendra de la proportion du réservoir (α) et son excès énantiomérique (ee_{res}). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$, avec $ee_0 = 100$ %, $ee_{res} = 0$ % et $\alpha = 0, 0,5$ ou $0,75$.^[2]

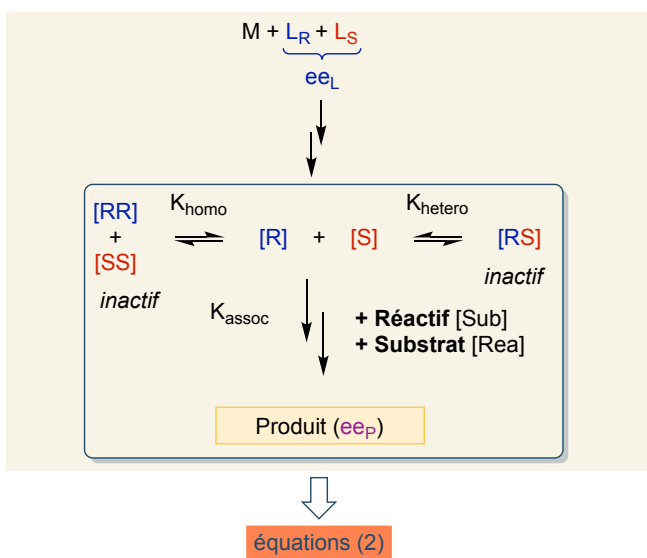
L'effet réservoir permet de comprendre comment le catalyseur chiral peut être partitionné en sous-espèces qui modifient l' ee de l'espèce active (ee_{eff}), ainsi créant une déviation de la linéarité. En revanche, le modèle mathématique proposé ne permet pas de simuler des courbes de NLE : seule une droite peut être obtenue (figure 3b et encadré 2, éq. 1) puisque le réservoir est défini par un ratio constant (α) et indépendant de ee_L , ce qui n'est pas réaliste. Pour combler ce manque, les groupes de Henri Kagan et Ryoji Noyori ont développé des modèles plus sophistiqués que nous présentons ci-dessous.

Monomères actifs, dimères inactifs

Suite à la découverte d'un (+)-NLE particulièrement marqué dans la catalyse au diaminoisobornéol (décrit dans les exemples plus loin), le groupe de Noyori a développé un modèle conceptuellement proche de l'effet réservoir.^[17-19] Il est composé d'espèces chirales catalytiquement actives (notées R et S, voir commentaire encadré 1) qui peuvent s'agréger en complexes dimères inactifs (notées RR, SS, RS ; Figure 4a). Ces agrégats vont perturber l'excès énantiomérique de l'espèce active monomérique et donc mener à une déviation de la linéarité. Le sens et l'amplitude du NLE dépendent principalement des constantes d'équilibre homochiral et hétérochiral (K_{Homo} , K_{Hetero}) : si la dimérisation hétérochirale est favorisée ($K_{Hetero} > 2 K_{Homo}$; Figure 4b) une séquestration de racémate en dimères RS qui mène à un (+)-NLE est observée, de façon similaire à l'exemple donné Figure 1. Dans le cas contraire ($K_{Hetero} < 2 K_{Homo}$), l'aggrégation est majoritairement homochirale et résulte en un (-)-NLE. Dans le cas spécial de $K_{Hetero} = 2 K_{Homo}$, une relation linéaire sera observée : le ee du réservoir inactif (dimères RR, SS et RS) est identique au ee de la totalité du ligand. De plus, l'amplitude de

l'effet non linéaire est modulée par la concentration totale de catalyseur $[Cat_{tot}]$, la constante d'association du catalyseur avec substrat et réactif (K_{assoc}) ainsi que par leurs concentrations respectives $[Sub]$ et $[Rea]$. Comme ces derniers peuvent varier au cours de la réaction, le degré d'amplification ou de déplétion chirale sera dépendant du temps. Les différentes constantes ont été transposés dans un système mathématique (encadré 2, éq. 2) qui permet la simulation de courbes de NLE, ou inversement la détermination de constantes à partir d'une courbe expérimentale.

a) **Monomères actifs, dimères inactifs**



b) **Exemple de simulations**

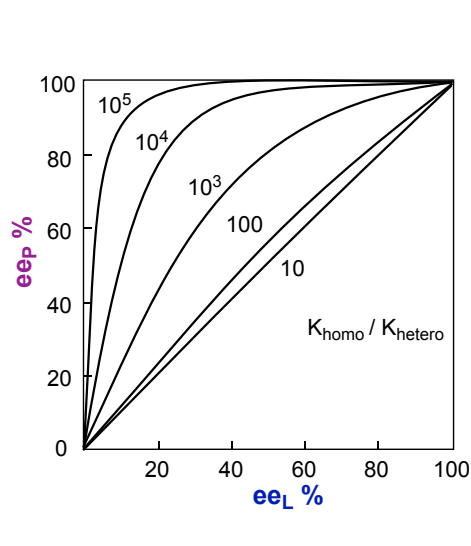


Figure 4 – a) Schéma général pour le modèle de Noyori (monomères actifs, dimères inactifs). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$ pour $K_{homo} = 10^{-2} M$; $K_{assoc} = 50 M^{-2}$; $[C_{tot}] = 10$ mM; $[Reactif] = [Substrat] = 500$ mM (attention, ici K_{homo} et K_{hetero} sont les constantes de dissociations).^[19]

Les modèles ML_n : un seul niveau d'agrégation

Les modèles ML_n (M = métal, L = ligand ; applicable également à une stoechiométrie métal/ligand 1:1 notée alors $(ML)_n$), développés par Denis Guillaenx et Henri Kagan,^[3] diffèrent de celui de Noyori dans le sens où l'espèce chirale n'existe que sous un seul degré de complexation ou d'agrégation : c'est-à-dire uniquement ML_2 ou $(ML)_2$ sont présents, ou alors ML_3 ou $(ML)_3$, etc. En revanche, tous les complexes ou agrégats au sein d'un modèle sont potentiellement catalytiquement actifs.^[2] L'émergence de NLE dépend alors principalement de leurs cinétiques respectives et de leur stabilité relative.

Modèle ML_2

Si l'on considère une agrégation dimérique $(ML)_2$ ou une association de deux ligands sur un métal ML_2 , trois stéréoisomères sont possibles : deux espèces homochirales (RR et SS) qui catalysent la réaction énantiosélective avec des excès énantiomériques de valeurs opposées, ainsi qu'une espèce hétérochirale (RS, aussi appelée « composé méso »), qui donne un produit racémique (Figure 5a). Le signe du NLE dépend alors des constantes cinétiques

relatives de ces espèces : si RS est plus actif ($g > 1$, Figure 5b) l'activité catalytique provient principalement du dimère racémique, qui donne nécessairement un produit également racémique et ee_P est donc abaissé (NLE négatif). En revanche, si les dimères homochiraux sont plus actifs ($g < 1$, Figure 5b), une amplification chirale est observée puisqu'une partie du catalyseur est séquestrée dans un dimère racémique peu (ou pas) actif. La distribution entre dimères homo- et hétérochiraux (définie par le paramètre β) module l'amplitude du NLE, surtout quand il s'agit d'un NLE positif. Contrairement au modèle de Noyori, l'association du substrat et du réactif au catalyseur est négligée, le degré d'amplification ou de déplétion est donc indépendant du temps.

Ainsi, la courbe de l' ee_P en fonction de ee_L obtenue est le résultat de ces trois espèces catalysant la réaction avec des vitesses différentes (k_2 et k_2').

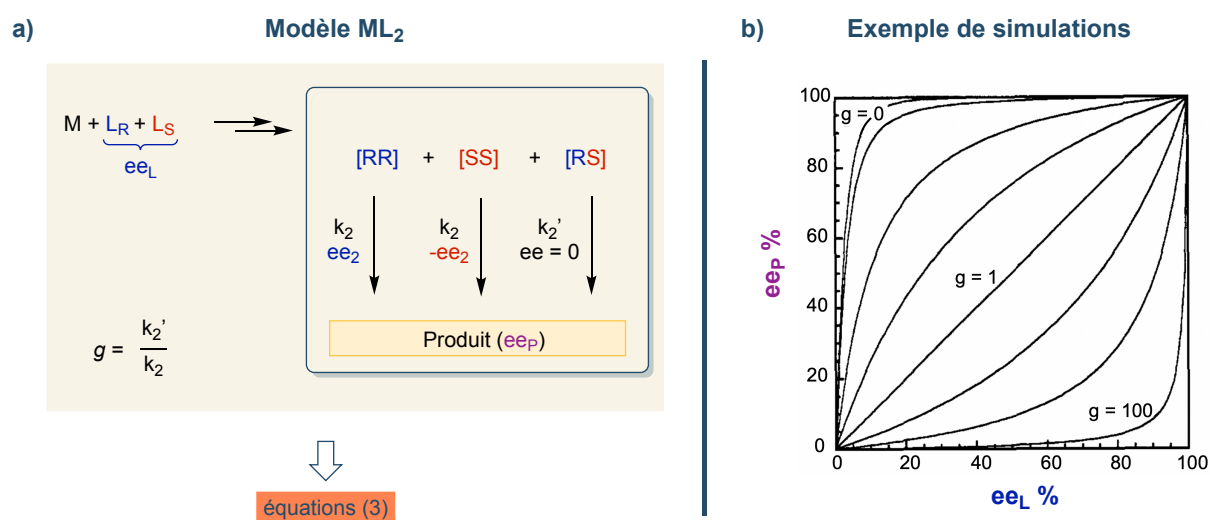


Figure 5 – a) Schéma général pour le modèle ML₂ qui permet de simuler les courbes $ee_P = f(ee_L)$ (éq. 3). L' ee_P dépendra de ee_L , de l'énantiosélectivité des dimères, des quantités relatives des catalyseurs présents et de leur réactivité relative g . b) Exemple de courbes pour le modèle ML₂ (équations 3) avec $K = 2\,500$, $ee_2 = 100\%$ et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$).^[3]

Bien que les modèles ML₂ et de Noyori aient des modes d'action bien différents, les deux n'ont qu'un seul type de catalyseur donnant le produit chiral (RR/SS ou R/S, respectivement); les deux donnent donc des courbes de forme identique. Pour distinguer une activité catalytique d'un monomère par rapport à un dimère, la courbe NLE en elle-même ne suffit pas : elle doit être complétée d'études cinétiques pour lesquelles Noble-Terán *et al.* ont développé une procédure simplifiée.^[20]

Modèle ML₃

Cette équivalence d'aspect de courbe n'est plus forcément vraie pour un système à un degré d'agrégation plus élevé : le modèle ML₃ (Figure 6a) peut donner des courbes similaires (sans être forcément identiques, voir Figure 6b, haut) à ML₂ ou Noyori mais aussi totalement différentes, comme les NLE hyperpositifs (Figure 6a, bas). La différence provient du fait que l'agrégation trimérique génère plusieurs espèces non-racémiques catalytiquement actives. L'espèce homochirale RRR peut donner un produit avec un ee (ee_3) différent de celui généré

par l'espèce hétérochirale RRS (ee_3'). Si c'est le catalyseur RRS qui est le plus énantiosélectif, baisser ee_L en partant de 100% ee_L (où il n'y a que RRR) permet l'entrée en jeu de RRS et donc d'augmenter ee_P , jusqu'à atteindre une valeur maximale (Figure 6b, bas). Passé ce point, baisser ee_L davantage fait chuter ee_P par l'accumulation des énantiomères opposés (RSS et SSS). C'est la différence de ee_3 et ee_3' qui induit des maximums et minimums caractéristiques des NLE hyperpositifs, voire même énantiodivergents si les deux sont de signes opposés. Ici aussi, l'aspect et la forme de la courbe NLE dépendent des constantes cinétiques respectives (exprimées par le paramètre g). Dans cette version du modèle les trimères sont supposés avoir une distribution statistique ; la version complète invoque aussi l'équilibre entre trimères homo- et hétérochiraux.^[3]

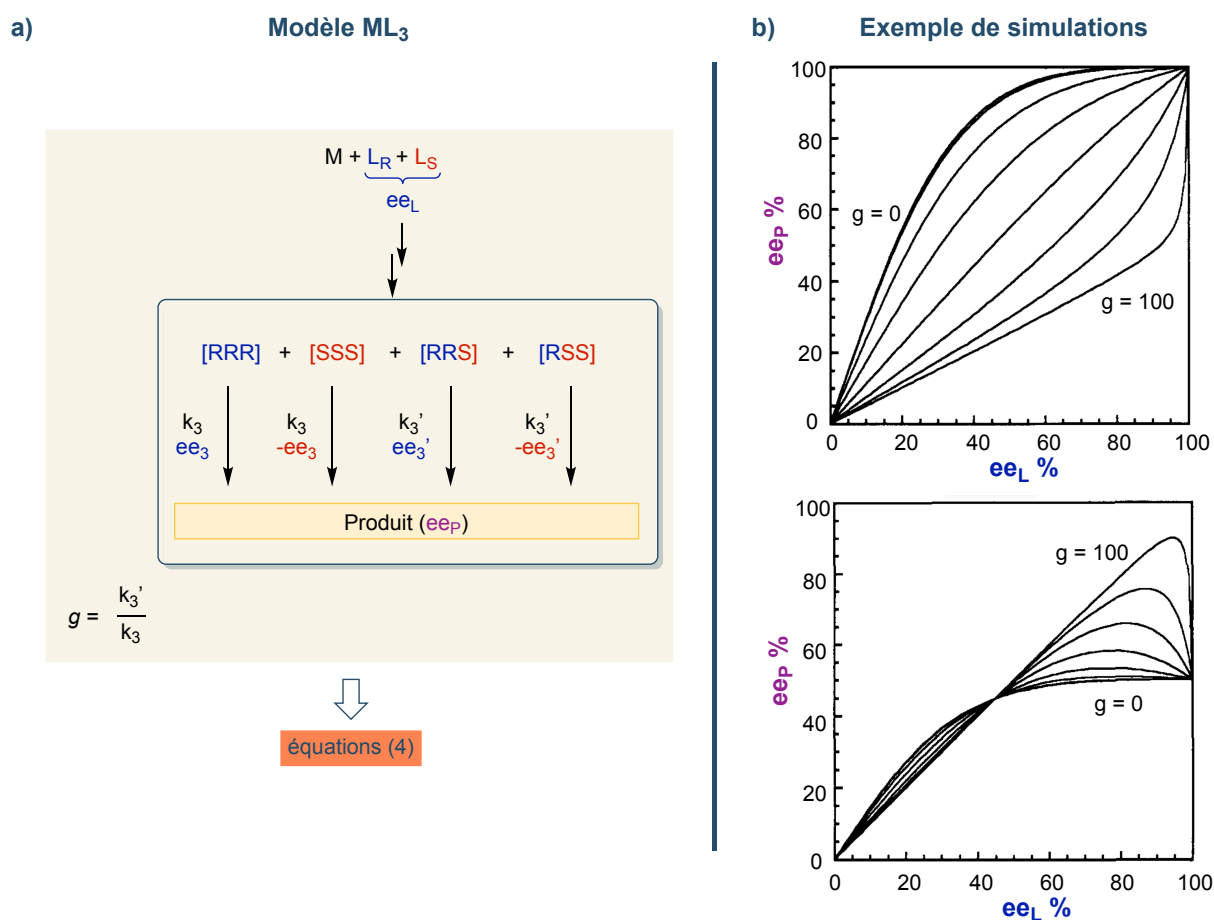


Figure 6 – a) Schéma général pour le modèle ML_3 qui permet de simuler les courbes $ee_P = f(ee_L)$ (éq. 4). L' ee_P dépendra de ee_L , de l'énantiosélectivité des espèces trimériques et de leur réactivité relative g . b) Modélisation de courbes pour le modèle ML_3 dans deux cas différents de ee_3 et ee_3' et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$) (haut : $ee_3 = 100\%$, $ee_3' = 50\%$; bas : $ee_3 = 50\%$, $ee_3' = 100\%$).^[3]

« En même temps » : le modèle monomère-dimère ML_{1-2}

Ce modèle, que nous avons proposé en 2020,^[12] est le premier modèle à prendre en compte un système dans lequel le catalyseur existe sous deux degrés d'agrégation

simultanément actifs : des espèces monomériques en équilibre avec des espèces dimériques, c'est à dire R/S et RR/SS/RS.^[21] Chacune de ces espèces catalyse la réaction mais avec des constantes de vitesse et des énantiosélectivités différentes. Ainsi, l'excès énantiomérique du produit obtenu sera dépendant autant de l'énantiosélectivité que de la constante de vitesse de chaque espèce, mais également des constantes de dimérisations (K_{Homo} et $K_{\text{Hétéro}}$). La figure 7a montre le schéma général du modèle.

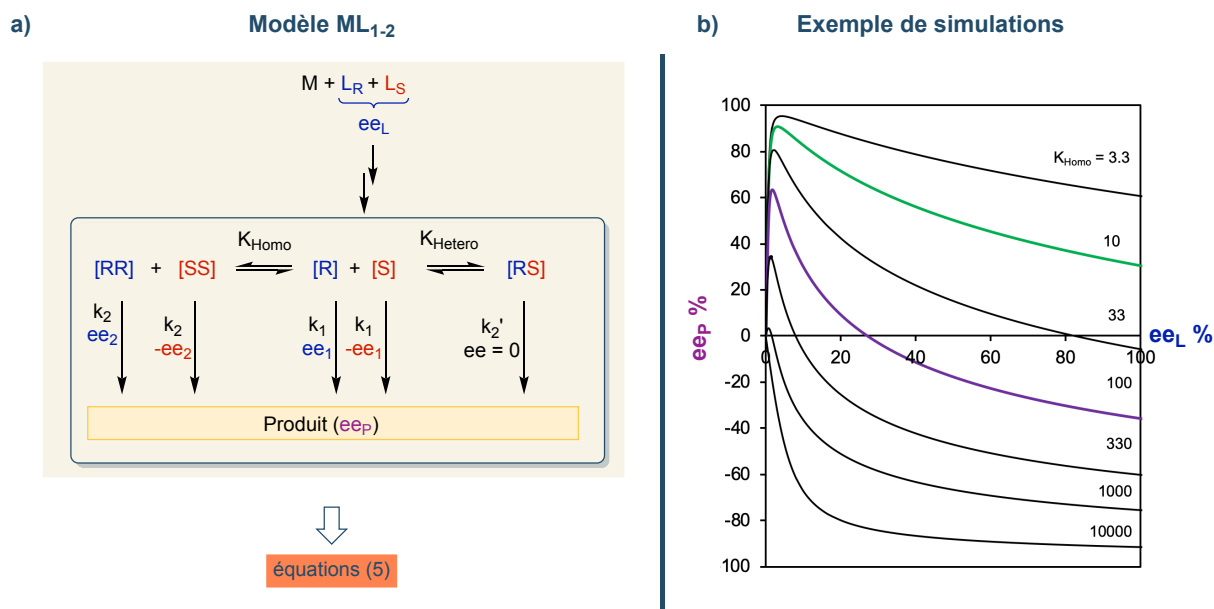


Figure 7 – a) Schéma général pour le modèle ML₁₋₂ qui permet de simuler les courbes $ee_P = f(ee_L)$ (éq. 5). L' ee_P dépendra de l'activité des espèces monomériques et dimériques. b) Exemple de simulation de courbes pour le modèle M₁₋₂ (éq. 5) avec $K_{\text{Hétéro}} = 330000$, $k_1 = k_2 = 10$, $k_2' = 0$, $ee_1 = 100\%$, $ee_2 = -100\%$, $[\text{Cat}_{\text{tot}}] = 0,11$ et différentes valeurs de K_{Homo} . Le système mathématique est divisé en deux équations $ee_P = f(\alpha)$ et $ee_L = f(\alpha)$ puisqu'une équation unique du type $ee_P = f(ee_L)$ est difficile à obtenir. Les courbes sont obtenues en générant une plage de valeurs α qui donnent à leur tour les valeurs de ee_L et ee_P souhaitées.^[12]

La figure 7b montre un exemple de simulation dans des conditions qui peuvent donner lieu à des courbes non standard. Considérons un équilibre fortement décalé vers la formation de dimères hétérochiraux qui ne catalysent pas la réaction ($k_2' = 0$), des conditions qui piègent les espèces racémiques favorisant une amplification asymétrique du système ; seules les espèces dimériques homochirales et les espèces monomériques sont des catalyseurs efficaces (par exemple $k_1 = k_2 = 10$) qui donnent comme produit les énantiomères opposés ($ee_1 = 100\%$, $ee_2 = -100\%$). En variant K_{Homo} , la constante d'équilibre entre les espèces dimériques homochirales et les espèces monomériques, ces simulations prédisent à la fois l'effet hyperpositif (par exemple la courbe verte $K_{\text{Homo}} = 10$) et l'effet énantiodivergent (comme la courbe violette, $K_{\text{Homo}} = 100$). Ces deux effets ont donc comme origine commune la présence de deux espèces actives : un monomère et un dimère, catalysant la même réaction mais avec une énantiosélectivité différente.

Ce modèle partage des similitudes avec le modèle ML_3 , comme la présence de deux espèces catalytiques non-racémiques différentes ($R + RR$ et $RRR+RRS$, respectivement, ainsi que leurs énantiomères respectifs) et la possibilité d'induire des NLEs hyperpositifs et énantiodivergents. Cependant, les deux sont distinguables : le ee_P maximal est obtenu à de bas ee_L dans le modèle ML_{1-2} et à de hautes valeurs d' ee_L dans ML_3 .

Exemples expérimentaux d'effets non linéaires

Réaction d'époxydation de Katsuki-Sharpless

L'un des premiers systèmes étudiés par Henri Kagan a été l'époxydation de Katsuki-Sharpless,^[22] qui fait intervenir un complexe de titane (IV) avec le tartrate de diéthyle comme ligand chiral. Le complexe catalyse la réaction d'époxydation d'alcools allyliques par le peroxyde, $tBuOOH$ (TBHP), et montre un (+)-NLE (Figure 8). Des études mécanistiques ont montré que le complexe tartrate/ $Ti(OiPr)_4$ 1:1 existe sous forme de dimères $[ML]_2$ en solution, et qu'il s'agit de l'espèce catalytiquement active. Le (+)-NLE observé est donc cohérent avec un modèle ML_2 où des dimères homo- et hétérochiraux interviennent en tant qu'espèces catalytiques, l'espèce homochirale étant plus réactive que l'espèce hétérochirale. Il en résulte un produit énantiomériquement plus enrichi par rapport à ce que l'on pourrait attendre d'une relation linéaire.

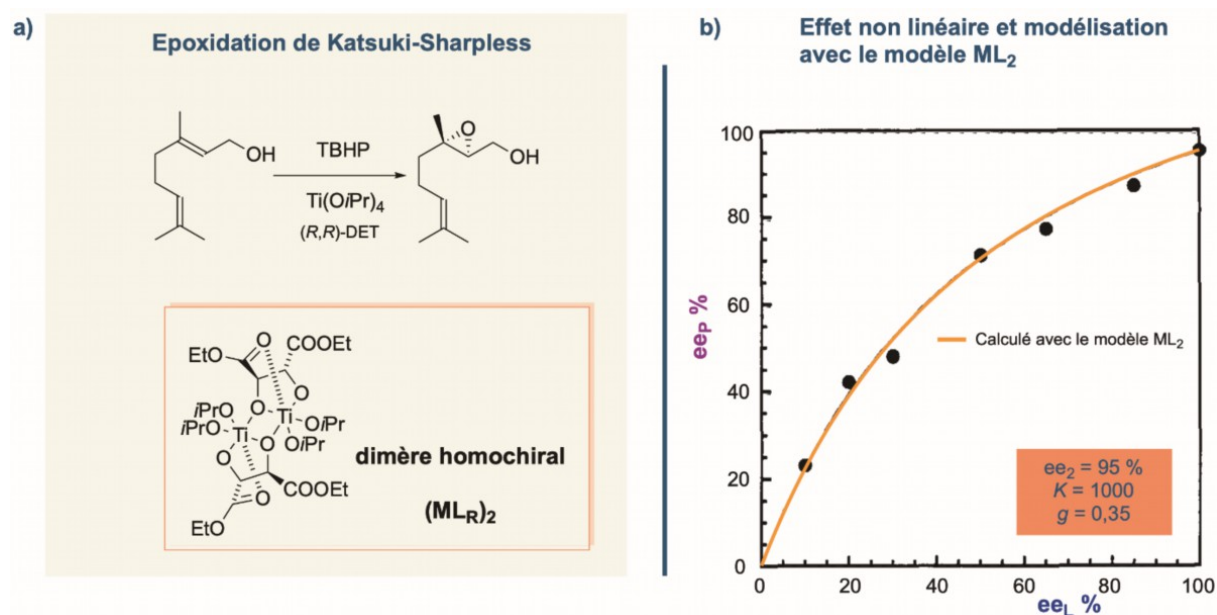


Figure 8 – a) Réaction d'époxydation asymétrique de Katsuki-Sharpless avec le géraniol comme substrat et le (R,R) diéthyltartrate comme ligand chiral. L'espèce active est un complexe dimérique de titane homochiral $(ML)_2$. b) Effet non linéaire observé ; superposition des résultats expérimentaux et de la modélisation avec le modèle ML_2 .^[3]

Réaction d'addition de dialcyle de zinc sur un aldéhyde

Ligand diaminoisoborneol (DAIB)

L'addition asymétrique de dialcyles de zinc sur des aldéhydes, catalysée par des alcools aminés a été développée par Oguni et Omi, puis étudiée par le groupe de Noyori, en particulier avec le diaminoisoborneol (DAIB) comme ligand (Figure 9).^[17,23] Celui-ci est non seulement un excellent catalyseur asymétrique (90-98% d' ee_{Produit}) mais montre un des (+)-NLE les plus marqués à l'époque.^[18,19] Ici, le complexe monomérique DAIB-ZnR (R = Et, Me) forme des dimères homo- et hétérochiraux qui sont en équilibre avec l'espèce monomérique en solution. Ces dimères sont inactifs et n'agissent que comme des réservoirs. Comme les dimères hétérochiraux sont plus stables que leurs équivalents homochiraux (les constantes d'équilibres diffèrent d'un facteur 10^3), il en résulte que l'excès énantiomérique de la proportion d'espèce monomérique active est fortement augmenté par rapport à l'excès énantiomérique initial (ee_{Ligand}). En d'autres termes, les dimères hétérochiraux piègent une fraction importante du ligand sous sa forme racémique. Le modèle permettant de comprendre l'effet non linéaire observé ici s'inspire du modèle ML_2 de Kagan, mais avec une espèce active monomérique.

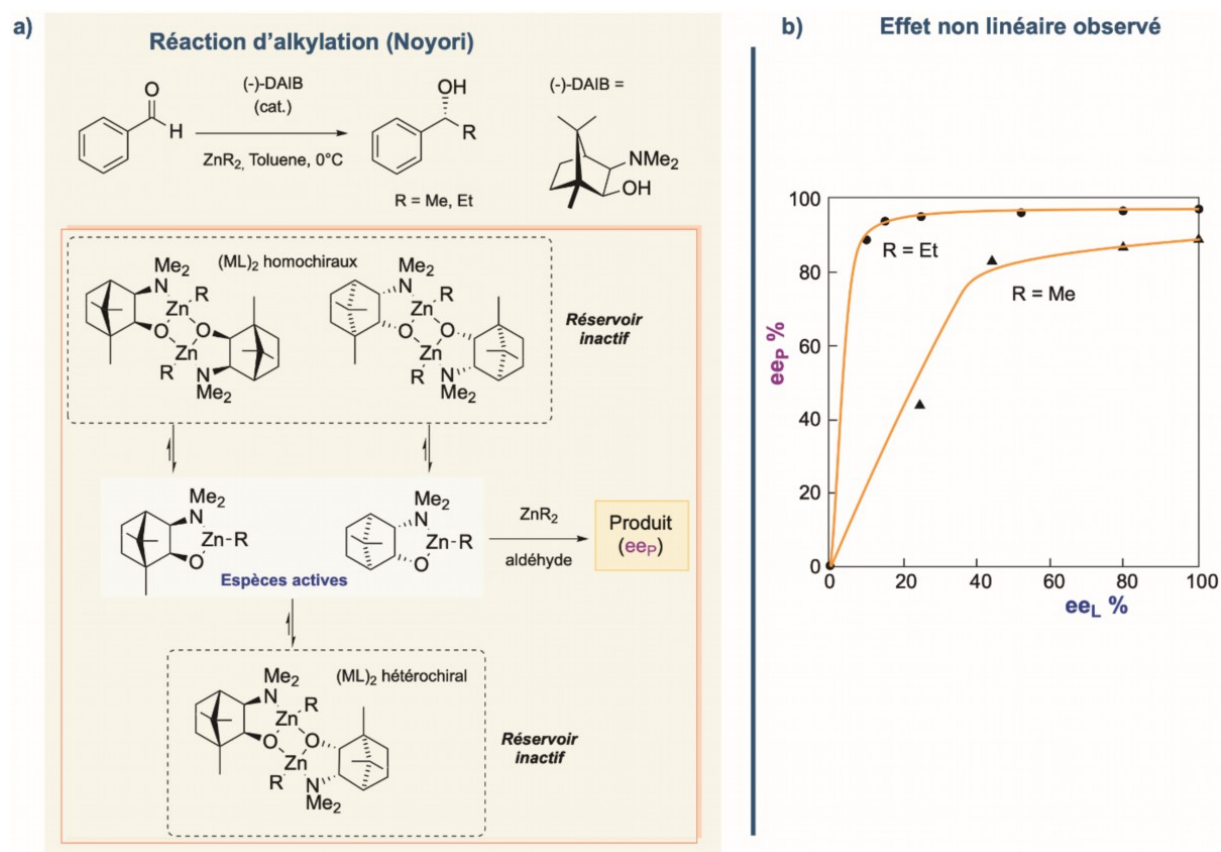
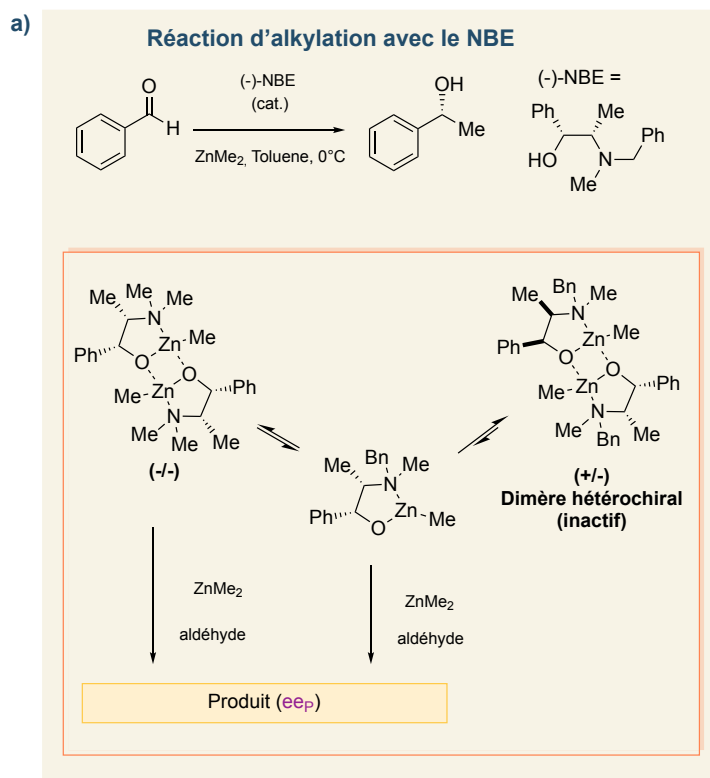


Figure 9 – a) Réaction d'alkylation du benzaldéhyde, catalysée par le DAIB. L' ee_P global est une conséquence du rapport R/S des catalyseurs monomériques actifs : les dimères sont inactifs et forment un réservoir. Le rapport R/S des catalyseurs actifs dépend de l'excès énantiomérique du ligand (ee_L) et des constantes de dimérisation pour former les dimères. Si l'espèce dimérique hétérochirale est plus stable que l'espèce dimérique homochirale, alors un effet non linéaire positif est observé. b) Effet non linéaire observé expérimentalement avec $ZnEt_2$ ou $ZnMe_2$ comme réactif.^[19]

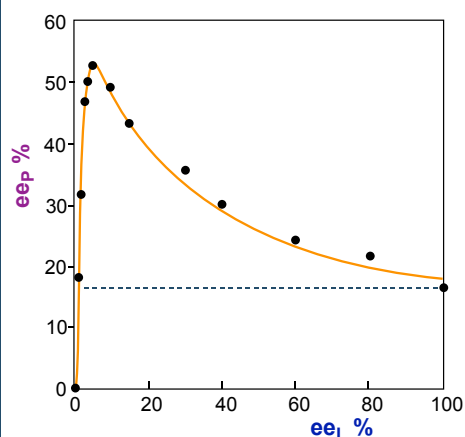
Ligands éphédrines

L'addition de dialkyles de zinc sur des aldéhydes aromatiques est aussi efficacement catalysée par d'autres alcools aminés chiraux, tels que les dérivés de l'éphédrine. Nous avons étudié en détail la réactivité de ce type de ligand et observé qu'ils se comportent différemment du DAIB. Ici, plusieurs systèmes catalytiques sont présents : des espèces monomériques et des espèces dimériques (Figure 10). Cette situation induit des effets non linéaires inhabituels tels qu'un effet non linéaire hyperpositif avec le ligand *N*-benzyléphédrine (Figure 10b),^[8,24] ainsi qu'avec le ligand *N*-pyrrolidinylnoréphédrine (NPNE).^[25] Les résultats observés sont dus à la conjonction de deux phénomènes : (i) la précipitation des dimères racémiques qui va constituer un réservoir inactif et va laisser l'énantiomère majoritaire en solution. Celui-ci va donner (ii) des catalyseurs monomériques et dimériques en compétition (et en équilibre), pour donner le même produit mais avec des énantiosélectivités différentes. Ainsi, plus ee_{Ligand} est faible, plus la proportion de dimères racémiques (qui précipitent) est grande ; une conséquence de ce phénomène est que la quantité d'espèces actives en solution est plus faible. Or la proportion relative dimères/monomères en solution va évoluer en fonction de cette concentration. Avec l'abaissement de la concentration globale d'espèces actives, l'équilibre va favoriser l'espèce monomérique qui est plus énantiosélective – ee_{Produit} augmente alors qu' ee_{Ligand} diminue. Une expérience simple pour vérifier cette hypothèse est présentée sur la figure 10c : l'excès énantiomérique du produit de la catalyse avec le ligand énantio pur est présenté en fonction de la quantité de ligand présent (exprimée en pourcentage molaire). Plus la quantité de catalyseur est faible, meilleure est l'énantiosélectivité ! Cette observation contre-intuitive est une signature de la présence d'un équilibre $ML/(ML)_2$ (c'est-à-dire ML_{1-2}) avec la prédominance d'espèces monomériques à faible charge catalytique et inversement.

Le dimère homochiral génère quant à lui le produit avec un ee plus faible, voire négatif (c'est-à-dire majoritairement l'autre énantiomère du produit) comme le montre le système avec la *N*-méthyléphédrine (NME)^[12] : nous passons alors d'un énantiomère de produit à l'autre en variant ee_{Ligand} .



b) **Effet non linéaire et modélisation avec le modèle ML₁₋₂**



c) **Impact de la charge catalytique**

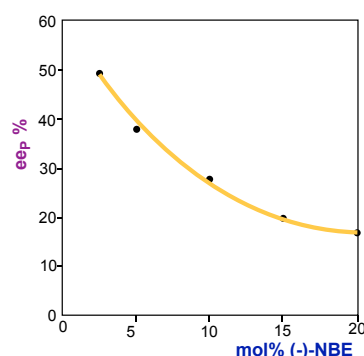


Figure 10 – a) Réaction d'alkylation du benzaldéhyde, catalysée par le NBE. b) Corrélation entre l'effet hyperpositif observé (points en noir) et la modélisation utilisant le modèle monomère-dimère (courbe orange, équation 5). c) Impact de la charge catalytique sur l'ee du produit avec le ligand énantiopure (-)-NBE.^[8,26]

Réaction de Diels-Alder énantiodivergentes

La réaction de Diels-Alder est une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de cycle à 6 chaînons. Sa version asymétrique a été largement étudiée et certains effets non-linéaires significatifs ont été remarqués. Des NLE positifs ont été observés en utilisant des catalyseurs de types BINOL-titane (BINOL = 1,1'-bi-2-naphthol) ou encore TADDOL-Titanium (TADDOL = $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tétraaryl-2,2-disubstitué 1,3-dioxolane-4,5-diméthanol).^[4] Une réaction de Diels-Alder fut développée par le groupe de Yu en 2008 en utilisant un complexe titane-BINOL fonctionnalisé avec un groupement diphenyle-alcool. Un NLE positif a été observé, suivi d'un effet énantiodivergent à mesure que l'ee du ligand BINOL utilisé diminuait.^[10] Un effet énantiodivergent a également été observé par le groupe de Ding dans des réactions de Diels-Alder catalysées au zinc avec des ligands BINOL (Figure 11).^[11, 27] D'après les auteurs, cet effet est dû à la présence de nombreux agrégats dans le milieu, et ne suit pas un comportement prédit par les modèles de Kagan. Ils ont également observé qu'en présence de différentes imines, le même système catalytique montre alors des NLE positifs. Ces résultats sont expliqués par la dissociation des agrégats homochiraux en présence d'imine, donnant une espèce monomérique chirale qui catalyse la réaction. Les agrégats hétérochiraux, plus

stables et non dissociés, jouent alors un rôle de réservoir, en enrichissant l'ee des espèces actives du milieu. Une explication plausible du phénomène énantiodivergent observé serait un mécanisme de type $ML-ML_2$ tel que décrit ci-dessus. Il serait donc très intéressant de reprendre ces travaux avec ces nouvelles avancées.

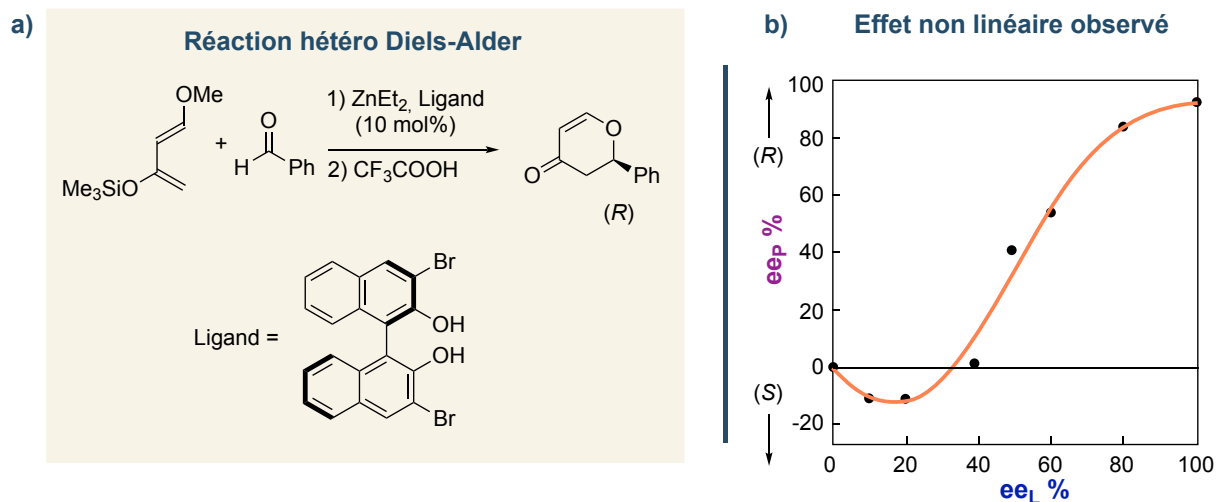


Figure 11 – a) Réaction de type Diels-Alder catalysée par un complexe de zinc chiral. b) Effet non linéaire observé ; le signe du produit peut être inversé en variant l'excès énantiomérique du ligand. La forme énantiodivergente de la courbe pourrait être expliquée par un mécanisme de type ML_{1-2} .^[11,27]

Conclusion

L'origine de l'homochiralité dans les composés chimiques sur lesquels repose la vie est une question qui intrigue depuis longtemps les scientifiques. L'une des propositions les plus convaincantes se trouve dans les mécanismes d'amplification asymétrique, qui sont l'un des aspects les plus fascinants des effets non linéaires. Nous avons pu voir dans cet article que les mécanismes induisant ces phénomènes d'amplification par NLE reposent sur des concepts simples impliquant des interactions d'énantiomères entre eux, c'est-à-dire purement des « perturbations diastéréomériques ». Différents scénarios d'effets non linéaires sont possibles allant d'un effet non linéaire positif à un effet non linéaire hyperpositif ou énantiodivergent. Nous avons présenté les différents modèles pouvant expliquer ces phénomènes, du modèle le plus simple (modèle de l'effet réservoir) aux modèles de type ML_n . Enfin, l'introduction de modèles intégrant des catalyseurs actifs à différents niveaux d'agrégation permet d'expliquer les effets non linéaires les plus récents et les plus intrigants, tels que les NLEs hyperpositifs ou les NLEs énantiodivergents.

Réciproquement, l'observation expérimentale d'un NLE et la forme de la courbe permettent de remonter au mécanisme qui est à son origine. Ainsi, l'étude expérimentale $ee_{Produit} = f(ee_{Ligand})$ est devenue un outil pour déterminer le mécanisme intime de la réaction, en prenant cependant quelques précautions pour éviter d'éventuelles erreurs, comme par exemple le fait que l'absence de NLE ne traduit pas systématiquement une absence d'agrégation.^[28] En effet,

en présence de plusieurs types de catalyseurs énantiodivergents en compétition (modèle ML₁₋₂), nous avons récemment démontré (théoriquement et expérimentalement) que des configurations de paramètres peuvent conduire à des tracés linéaires, malgré la présence de dimères de catalyseur. Ainsi la recherche d'effets non linéaires reste un outil utile pour trouver des preuves de l'agrégation du catalyseur, mais elle doit être complétée par d'autres méthodes analytiques afin d'éviter des conclusions erronées.

En catalyse asymétrique, la présence -compétitive- d'espèces actives à différents niveaux d'agrégations est très peu documentée et étudiée. Nos études récentes nous amènent à considérer que ce scénario est peut-être plus courant qu'on ne le pensait.^[29] Cet article est également l'occasion de rappeler la contribution pionnière, importante et décisive d'Henri Kagan à l'étude et à la compréhension de ces phénomènes liés à la chiralité et à la catalyse asymétrique en général.

Composé chiral

Un composé chiral est une espèce qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette espèce existe donc sous deux formes énantiomères entres elles.

Excès énantiomérique

L'excès énantiomérique, noté ee, également appelée énantiopureté, est une grandeur traduisant l'excès d'un énantiomère par rapport à une autre dans un milieu. Elle se définit par la relation suivante :

$$ee_{\text{énantiomère 1}} = \frac{\%_{\text{énantiomère 1}} - \%_{\text{énantiomère 2}}}{\%_{\text{énantiomère 1}} + \%_{\text{énantiomère 2}}}$$

Chaque énantiomère d'un composé chiral possède un pouvoir rotatoire propre de valeur absolue identique mais de signe opposé. Ainsi un mélange racémique possède un pouvoir rotatoire nul. L'excès énantiomérique peut donc s'assimiler à la pureté optique dans le cas d'un mélange de deux énantiomères d'un même composé chiral.

Scalémique

Un mélange chiral est dit scalémique si celui-ci n'est ni énantiopur ni racémique (c'est-à-dire avec un excès énantiomérique $0 < ee < 100$).

Homochirale

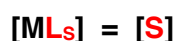
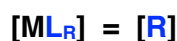
Se dit d'une espèce constituée de la répétition de plusieurs motifs du même énantiomère

Hétérochirale

Se dit d'une espèce constituée de plusieurs motifs de différents énantiomères.

Remarques concernant la notation des figures et diagrammes

Les modèles décrits dans l'article sont basés sur des systèmes catalytiques qui associent un métal à un ou plusieurs ligands. Si la lettre M désigne le métal et L le ligand (de configuration R ou S), le complexe formé prendra la forme ML, ML₂, ML₃ etc. Mais ces modèles s'appliquent également à la formation d'agrégats : dimère (ML)₂, trimère (ML)₃, etc. Ainsi, pour simplifier la lecture et couvrir les deux possibilités, nous utilisons les lettres R et S pour désigner le catalyseur. Ainsi :



etc.

Équations en fonction des modèles

Modèle de l'effet réservoir (éq. 1) [2,3]

$$ee_p = ee_0 ee_{eff}$$

$$ee_{eff} = \frac{ee_L - \alpha ee_{res}}{1 - \alpha}$$

α : fraction du catalyseur en réservoir
 ee_0 : ee du produit avec le ligand énantiopur
 ee_{res} : ee du catalyseur en réservoir
 ee_{eff} : ee du catalyseur hors réservoir

Monomères actifs, dimères inactifs (éq. 2) [19]

$$ee_p = ee_p^{max} \frac{\sqrt{\alpha^2 - 4\beta}}{\alpha}$$

$$ee_L = \frac{\left(\frac{2\alpha}{K_{homo}}\right) + 1 + K_{assoc}[Rea][Sub]\sqrt{\alpha^2 - 4\beta}}{[Cat_{tot}]}$$

$$\beta = \frac{-K_{hetero} \{2\alpha^2 + \alpha K_{homo} - ([Cat_{tot}] - K_{assoc}[Rea][Sub]\alpha) K_{homo}\}}{2(K_{homo} - 2K_{hetero})}$$

Modèle ML₂ (éq. 3) [3]

$$ee_p = ee_2 ee_L \frac{1 + \beta}{1 + g\beta}$$

$$\beta = \frac{-K ee_L^2 + \sqrt{-4 ee_L^2 + K(4 + K ee_L^2)}}{4 + K ee_L^2}$$

$$K = \frac{[RS]^2}{[RR][SS]} \quad g = \frac{k'_2}{k_2}$$

Modèle ML₃ (éq. 4) [3]

$$ee_p = ee_3 ee_L \frac{3 + 3g \frac{ee_3'}{ee_3} + (1 - 3g \frac{ee_3'}{ee_3}) ee_L^2}{1 - 3g + 3(1 - g) ee_L^2}$$

$$g = \frac{k'_3}{k_3}$$

Modèle ML₁₋₂ (éq. 5) [12,28]

$$ee_P = \frac{\sqrt{\alpha^2 - 4\beta} \left(ee_1 + \alpha K_{Homo} \frac{k_2}{k_1} ee_2 \right)}{\alpha + (\alpha^2 - 2\beta) K_{Homo} \frac{k_2}{k_1} + \beta K_{Hetero} \frac{k_2'}{k_1}}$$

$$ee_L = \frac{\sqrt{\alpha^2 - 4\beta} (1 + 2\alpha K_{Homo})}{[Cat_{tot}]}$$

$$\beta = \frac{(\alpha + 2K_{Homo} \alpha^2 - [Cat_{tot}])}{4K_{Homo} - 2K_{Hetero}}$$

Variables & paramètres (éq. 3 – 5)

ee_P : excès énantiomérique du produit

ee_L : excès énantiomérique du ligand (ou auxiliaire)

[Rea] : concentration du réactif

[Sub] : concentration du substrat

$$K_{assoc} = \frac{[R - Rea - Sub]}{[R][Rea][Sub]} = \frac{[S - Rea - Sub]}{[S][Rea][Sub]}$$

[Cat_{tot}] : concentration totale de ligand

ee_1, k_1 : énantiosélectivité & constante cinétique des monomères

ee_2, k_2 : énantiosélectivité & constante cinétique des dimères homochiraux

k_2' : constante cinétique du dimère hétérochiral

ee_3, k_3 : énantiosélectivité & constante cinétique des trimères homochiraux

ee_3', k_3' : énantiosélectivité & constante cinétique des trimères hétérochiraux

α (modèles de Noyori et ML₁₋₂) : paramètre de travail reliant les deux équations $ee_P = f(\alpha)$ et $ee_L = f(\alpha)$.

$$K_{Homo} = \frac{[RR]}{[R]^2} = \frac{[SS]}{[S]^2}; K_{Hetero} = \frac{[RS]}{[R][S]}$$

Note : la notation des différents paramètres a été harmonisée pour plus de clarté et peut différer de la notation originale. Toutes les constantes d'équilibre sont définies dans le sens de l'agrégation, ce qui nous a mené à modifier les équations du modèle de Noyori (dans l'article original, K_{hetero} et K_{homo} avec un « h » minuscule réfèrent à des constantes de dissociation).

Références

- [1] L. Pasteur, *C. R. Acad. Science* **1848**, 535-539.
- [2] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353–2357.
- [3] D. Guillaneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430–9439.
- [4] C. Girard, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922–2959.
- [5] T. Satyanarayana, S. Abraham, H. B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456–494.
- [6] D. G. Blackmond, *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2019**, *11*, a032540.
- [7] Notre article se concentre sur la catalyse asymétrique, mais ces concepts peuvent être appliqués de la même manière à la synthèse asymétrique. Ainsi nous emploierons le terme de ligand chiral plutôt que d'auxiliaire chiral par la suite.
- [8] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 422–426.
- [9] P. Wipf, N. Jayasuriya, S. Ribe, *Chirality* **2003**, *15*, 208–212.
- [10] X.-B. Yang, J. Feng, J. Zhang, N. Wang, J.-L. Liu, X.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1299–1302.
- [11] H. Du, J. Long, J. Hu, X. Li, K. Ding, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4349–4352.
- [12] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12453–12463.
- [13] A. Horeau, J. P. Guetté, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1923–1931.
- [14] H. Wynberg, B. Feringa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831–2834.
- [15] M. Kalek, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4225–4229
- [16] C. Ali, D. G. Blackmond, J. Burés, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 5776–5785
- [17] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071–6072.
- [18] M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028–4036.
- [19] M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800–9809.
- [20] M.E. Noble-Terán, T. Buhse, J.-M. Cruz, C. Coudret, J.-C. Micheau, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1836–1845.
- [21] Ce modèle peut également être appliqué à un équilibre ML / ML₂.
- [22] M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113–126.
- [23] N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823–2824.
- [24] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Chirality* **2020**, *32*, 1250–1256.
- [25] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, *Molecules* **2022**, *27*, 3780.
- [26] Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200165.
- [27] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, K. Ding, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9465–9477.
- [28] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2916–2922.
- [29] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, Catalyst or Catalyst System? Nonlinear Behaviour and the Limits of Mechanistic Understanding in Proline-Based Asymmetric Catalysis. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; **2023**; DOI 10.26434/chemrxiv-2023-qgm7t