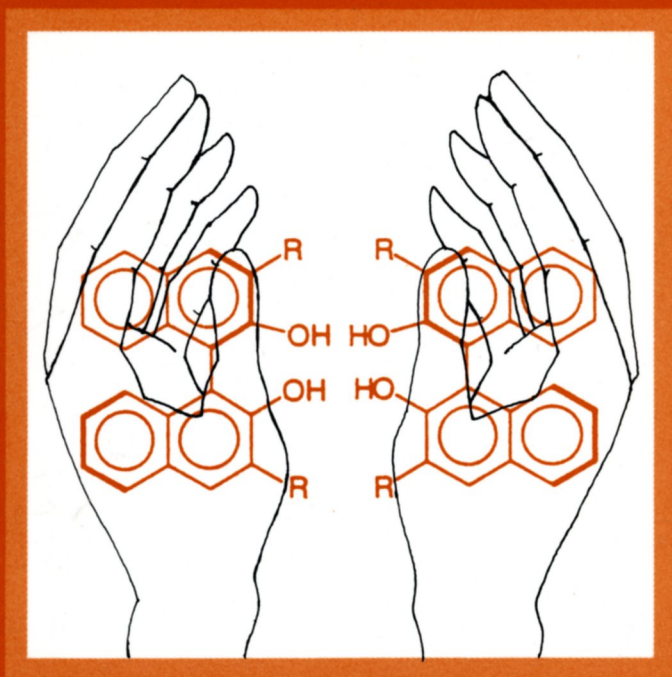


Jacqueline Seyden-Penne

Synthèse et catalyse asymétriques

Auxiliaires et ligands chiraux



S A V O I R S A C T U E L S

InterEditions/ CNRS Editions

Synthèse
et catalyse
asymétriques



Jacqueline Seyden-Penne

Synthèse et catalyse asymétriques

Auxiliaires et ligands chiraux

S A V O I R S A C T U E L S

InterÉditions / CNRS Éditions

© 1994, **InterEditions**, 7, rue de l'Estrapade, 75005 Paris
et
CNRS Editions, 20/22, rue Saint-Amand, 75015 Paris.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

Des photocopies payantes peuvent être réalisées avec l'accord de l'éditeur. S'adresser au : Centre français d'exploitation du droit de copie, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris. Tél. 43.26.95.35.

ISBN 2-7296-0486-3
ISBN 2-271-05128-2

Table des matières

Introduction	XIII
Avertissement	XVII
Liste des abréviations	XIX
GÉNÉRALITÉS	1
G.1. Application de la théorie de l'état de transition à l'induction asymétrique	1
G.1.1. Réactions en une étape (réactions élémentaires)	1
G.1.2. Réactions multiétapes (réactions dites composites)	3
G.2. Effets stéréoelectroniques et polaires	5
G.2.1. Interactions liantes	6
G.2.2. Interactions non liantes	9
G.3. Effets conformationnels	12
G.4. Influence des conditions réactionnelles	17
G.4.1. Effets non conformationnels	19
G.4.2. Effets conformationnels	20
G.5. Influence des ligands chiraux	28
G.6. Coopérativité ; double induction asymétrique	30
G.7. Démarche expérimentale en synthèse asymétrique	35
1. UTILISATION DE COPULES CHIRALES	37
1.1. Dérivés d'alcools, diols et diphenols	39
1.1.1. Alcools et alcools porteurs de groupes fonctionnels	39
1.1.2. Diols, diphenols et analogues	44
1.1.3. Sucres et analogues	47
1.2. Dérivés d'amines, de diamines, d'hydrazines	49
1.2.1. Monoamines et amines porteuses de groupes fonctionnels	49
1.2.2. Diamines	51
1.2.3. Hydrazines	51

1.3. Dérivés d' aminoalcools	53
1.4. Dérivés d'aldéhydes et de cétones	58
1.5. Dérivés d'acides et d'acides aminés	60
1.6. Lactames et analogues ; sultames	62
1.6.1. Oxazolidinones et thiazolidinones	62
1.6.2. Lactames bicycliques	64
1.6.3. Imidazolinones et dihydropyrimidinones	65
1.6.4. Sultames	65
1.7. Sulfoxydes et sulfoximines	66
1.8. Dérivés des métaux de transition	70
1.8.1. Complexes du cyclopentadiénylfercarbonyle	70
1.8.2. Complexes de diènes-fercarbonyle	70
1.8.3. Complexes d'arènechrometricarbonyle	71
2. RÉACTIFS CHIRAUX	75
2.1. Donneurs de protons et bases chiraux	75
2.2. Alumino- et borohydrures	76
2.3. Alanes et boranes	78
2.4. Autres donneurs d'hydrures	82
2.4.1. Organométalliques, alcoolates et amidures	82
2.4.2. Dihydropyridines	82
2.5. Organométalliques	84
2.5.1. Organolithiens, organomagnésiens, organozinciques	84
2.5.2. Organotitanates, organocuprates	88
2.6. Énolates et analogues	91
2.6.1. Énolates de lithium et de zinc	91
2.6.2. Énolates d'étain, de titane et d'autres métaux de transition	91
2.6.3. Énolates de bore	92
2.7. Dérivés allyliques et propargyliques : boranes, silanes, stannanes	93
2.7.1. Allylboranes, -boronates et -boronamides	94
2.7.2. Allylsilanes et allylstannanes	98
2.8. Oxaziridines	99
2.9. Osmylation asymétrique	100
3. CATALYSEURS CHIRAUX ET PORTEURS DE LIGANDS CHIRAUX	103
3.1. Aminoalcools, acides aminés et dérivés, éthers-couronne	103
3.2. Acides de Lewis chiraux	105
3.2.1. Dérivés du bore	105
3.2.2. Dérivés de l'aluminium et du zinc	107
3.2.3. Dérivés du titane et du zirconium	108
3.2.4. Dérivés de l'étain	110
3.2.5. Dérivés des lanthanides	111
3.2.6. Dérivés du fer	111
3.3. Catalyseurs dérivés des métaux de transition de la colonne VIII : ruthénium, rhodium, palladium, platine, iridium	112

3.3.1. Catalyse hétérogène	112
3.3.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés	112
3.3.3. Catalyse homogène : ligands azotés	117
3.4. Catalyseurs dérivés du nickel, du cobalt, du cuivre, du manganèse et de l'or	119
3.4.1. Catalyse hétérogène	119
3.4.2. Catalyse homogène : ligands phosphorés	119
3.4.3. Catalyse homogène : ligands azotés	121
4. DÉPROTONATIONS ET PROTONATIONS ASYMÉTRIQUES	123
4.1. Déprotonation asymétrique	123
4.2. Protonation asymétrique	125
4.3. Protonation de substrats porteurs de copules chirales	130
5. ALKYLATIONS ET RÉACTIONS APPARENTÉES	133
5.1. Alkylations d'anions benzyliques et allyliques	133
5.1.1. Oxazolines et formamidines	133
5.1.2. Amines, éthers, silanes, phosphonamides	136
5.1.3. Complexes d'arènechrometricarbonyl	138
5.2. Alkylations d'énolates métalliques	140
5.2.1. Alkylations d'aldéhydes ou de cétones	140
5.2.2. Alkylations de dérivés d'acides carboxyliques	145
5.2.3. Alkylations d'énolates d'acylcomplexes du cyclopentadiène fercarbonyl	158
5.3. Alkylations catalysées	159
5.3.1. Alkylations catalysées par des sels d'ammonium d'alcaloïdes du quinquina	160
5.3.2. Alkylations d'énolates catalysées par les complexes du palladium	161
5.4. Alkylations d'anions de sulfoxydes et de sulfoximines chiraux	165
5.5. Réactions d'énolates avec divers électrophiles : halogénéation, amination, acylation, oxydation	165
5.5.1. Réactions d'énolates porteurs d'une copule chirale	165
5.5.2. Réactions d'énolates alcalins prochiraux avec des électrophiles chiraux : oxydation, amination, acylation	168
5.6. Réactions d'acétals de cétones : halogénéation, amination, acétoxylation	171
5.7. Réactions de Friedel et Crafts et réactions apparentées	172
6. ADDITIONS AUX GROUPES C=O ET C=N	175
6.1. Réduction par les hydrures et les boranes	175
6.1.1. Réduction d'aldéhydes et de cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	175

6.1.2. Réduction d'aldéhydes et de cétones fonctionnalisés	184
6.1.3. Réduction de cétaux chiraux	190
6.1.4. Réduction d'imes et de dérivés	191
6.2. Hydrogénation catalytique	194
6.2.1. Hydrogénation par H ₂ moléculaire	194
6.2.2. Hydrogénation par transfert d'hydrogène	198
6.3. Hydrosilylation	199
6.4. Hydrocyanation. réaction de Strecker	201
6.4.1. Hydrocyanation des aldéhydes	201
6.4.2. Hydrocyanation des acétaux	202
6.4.3. Réaction de Strecker	202
6.5. Réactions d'organométalliques	204
6.5.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	204
6.5.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	212
6.5.3. Réactions avec des acétaux chiraux	215
6.5.4. Réactions avec des imes et leurs dérivés	217
6.6. Réactions d'allylboranes, -boronates, -silanes et -stannanes et d'analogues insaturés	219
6.6.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés	222
6.6.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	233
6.6.3. Réactions avec des acétaux chiraux et des analogues	235
6.6.4. Réactions avec des imes et des acylimminiums	236
6.6.5. Réaction des allényl- et propargylboranes, -silanes et -stannanes	239
6.7. Ène-réactions	242
6.7.1. Réactions catalysées par des acides de Lewis chiraux	242
6.7.2. Réactions avec des glyoxylates d'alcools chiraux	244
6.8. Réactions d'énolates de bore et d'énolates métalliques	245
6.8.1. Réactions avec des aldéhydes et des cétones non fonctionnalisés et α -insaturés	245
6.8.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	267
6.8.3. Réactions avec des imes et des dérivés	268
6.9. Réactions d'énoxysilanes	273
6.9.1. Réactions avec des aldéhydes non fonctionnalisés et α -insaturés	273
6.9.2. Réactions avec des aldéhydes et des cétones fonctionnalisés	279
6.9.3. Réactions avec des acétaux chiraux et leurs analogues	280
6.9.4. Réactions avec des imes et des dérivés	281
6.10. Réactions d'énamines	283
6.11. Aldolisations catalysées par les complexes de métaux de transition	284
7. ADDITIONS AUX DOUBLES LIAISONS CARBONE-CARBONE	287
7.1. Hydrogénation catalytique	287

7.1.1. Catalyseurs porteurs de ligands chiraux	287
7.1.2. Hydrogénation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales	300
7.2. Réduction par les hydrures	301
7.3. Hydroboration	302
7.3.1. Hydroboration non catalysée	302
7.3.2. Hydroboration catalysée par les complexes du rhodium	303
7.4. Hydrosilylation	305
7.5. Hydrocarbonylation, hydrocarboxylation, hydroacylation, hydrocyanation	307
7.5.1. Hydrocarbonylation	307
7.5.2. Hydrocarboxylation	307
7.5.3. Hydroacylation	308
7.5.4. Hydrocyanation	309
7.6. Dihydroxylation	309
7.6.1. Osmylation en présence de ligands chiraux	309
7.6.2. Osmylation d'oléfines fonctionnalisées porteuses de copules chirales	315
7.7. Époxydation asymétrique	315
7.7.1. Oléfines non fonctionnalisées	315
7.7.2. Alcools allyliques	318
7.7.3. Composés carbonylés α,β -éthyléniques	322
7.8. Addition de nucléophiles azotés, oxygénés et soufrés aux doubles liaisons électrophiles	323
7.9. Addition d'organométalliques aux doubles liaisons électrophiles	325
7.9.1. Réactions d'organométalliques porteurs de ligands chiraux	326
7.9.2. Réactions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales	329
7.10. Addition d'allylsilanes aux doubles liaisons électrophiles	347
7.11. Ène-réactions	348
7.12. Addition d'énolates métalliques et d'analogues aux doubles liaisons électrophiles	349
7.12.1. Réactions d'énolates porteurs de ligands chiraux	351
7.12.2. Réactions d'énolates et de carbanions porteurs de copules chirales	351
7.12.3. Réactions d'énolates et de carbanions avec des composés insaturés porteurs de copules chirales	361
7.13. Additions d'énoxysilanes aux doubles liaisons électrophiles	363
7.14. Addition d'énamines aux doubles liaisons électrophiles	364
7.14.1. Énamines tertiaires	365
7.14.2. Énamines secondaires	365
7.15. Additions aux doubles liaisons électrophiles catalysées	369
7.16. Additions radicalaires	372
7.16.1. Précurseurs de radicaux porteurs de copules chirales	372

7.16.2. Réactions avec des alcènes porteurs de copules chirales	374
7.17. Halolactonisation et substitution allylique	376
7.17.1. Halolactonisation	376
7.17.2. Substitution allylique	376
7.18. Cyclopropanation	378
7.18.1. Réactions de Simmons-Smith et apparentées	378
7.18.2. Réactions d'ylures du soufre	381
7.18.3. Réactions catalysées par les complexes de métaux de transition	381
8. ADDITIONS AUX DOUBLES LIAISONS HÉTÉROATOMIQUES ; OXYDATION DES SULFURES ET DES SÉLÉNIURES	387
8.1. Ène-réactions	387
8.2. Oxydation asymétrique de sulfures en sulfoxydes et réactions apparentées	389
9. CYCLOADDITIONS	395
9.1. Cycloadditions [2+2]	395
9.1.1. Réactions de cétones	395
9.1.2. Réactions de céténimminiums	398
9.1.3. Réactions des acétals de cétones, des thioacétals de cétones catalysées par les acides de Lewis	401
9.1.4. Cycloadditions photoinduites	403
9.2. Cycloadditions [3+2]	405
9.2.1. Réactions de diazoalcanes et de diazoesters	405
9.2.2. Réactions d'oxydes de nitriles	405
9.2.3. Réactions de silylnitronates et de nitrones	409
9.2.4. Réactions d'ylures d'azométhine	409
9.3. Cycloadditions [4+2]	410
9.3.1. Cycloadditions catalysées par des acides de Lewis chiraux	414
9.3.2. Cycloadditions de diénophiles porteurs de copules chirales	425
9.3.3. Cycloadditions de diènes porteurs de copules chirales	448
10. RÉARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES	455
10.1. Réarrangements sigmatropiques [2,3]	455
10.1.1. Réarrangements de carbanions en α - de l'oxygène	456
10.1.2. Réarrangements de carbanions en α - de l'azote et du soufre	461
10.1.3. Réarrangements sulfoxyde-sulfénate	463
10.2. Réarrangements sigmatropiques [3,3] thermiques	464
10.2.1. Réarrangement de Cope et d'oxy-Cope	466
10.2.2. Réarrangements de Claisen et apparentés	467
10.2.3. Réarrangements d'Aza-Claisen et analogues	469
10.3. Réarrangements sigmatropiques [3,3] catalysés	470

11. AUTRES RÉACTIONS CATALYSÉES PAR LES COMPLEXES DES MÉTAUX DE TRANSITION	475
11.1. Couplage d'organométalliques avec les dérivés vinyliques, aryliques et allyliques	475
11.1.1. Couplage avec des halogénures vinyliques	475
11.1.2. Couplage avec des halogénures aryliques	478
11.1.3. Couplage avec des dérivés allyliques	478
11.2. Isomérisation des amines allyliques	479
11.3. Substitutions allyliques par des nucléophiles azotés	480
11.4. Insertions de carbènes dans des liaisons C-H	482
11.5. Réaction de Pauson-Khand	484
Bibliographie	485
Index	535

Introduction

Depuis la découverte de la chiralité au siècle dernier, les chimistes se sont efforcés de mettre au point des méthodes permettant l'accès aux molécules énantiomériquement enrichies. Cette finalité est d'autant plus justifiée que les molécules naturelles sont, pour la plupart, chirales et que leur activité physiologique ou pharmacologique dépend essentiellement de leur reconnaissance par des récepteurs spécifiques, eux-mêmes chiraux, reconnaissance qui dépend de leur configuration absolue. Ainsi, les peptides naturels appartiennent tous à la série L. L'aspartame (Figure I.1), dont le pouvoir sucrant élevé justifie sa large utilisation, a la configuration (S, S) alors que son isomère (S, R) est amer.

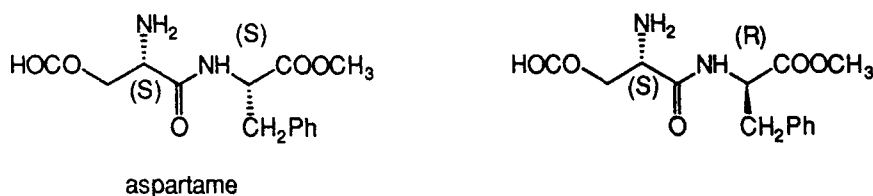


Figure I.1.

Le drame déclenché, dans les années 60, par l'administration de Thalidomide racémique (Figure I.2) aux femmes enceintes est un exemple probant de l'activité pharmacologique liée à la chiralité. En effet, si l'énantiomère (R) possède bien des propriétés analgésiques intéressantes, seul l'énantiomère (S) provoque les morts foetales et les malformations congénitales qui ont conduit aux graves problèmes que l'on sait.

Depuis cette période, les exigences de mise sur le marché de nouveaux médicaments de synthèse sont devenues beaucoup plus strictes : l'activité de chacun des énantiomères d'une nouvelle molécule chirale doit être soigneusement évaluée et la commercialisation éventuelle d'un racémate n'est autorisée que s'il présente une activité analogue à celle de la molécule énantiomériquement pure, sans effet secondaire. La différence d'activité biologique liée à la configuration absolue d'une molécule est illustrée par le cas de la (-)-physostigmine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase du cortex (Figure I.3) : l'isomère naturel est 700 fois plus puissant *in vitro* que son antipode obtenu par dédoublement du racémate de synthèse [B01]. Tout récemment, la mise au point de composés inhibiteurs de la

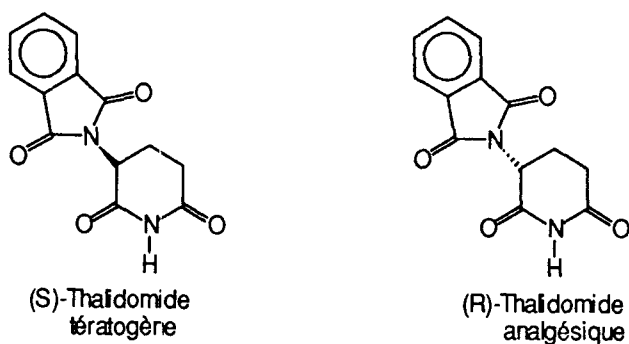


Figure I.2.

transcriptase inverse du virus HIV, responsable du SIDA, a ouvert une nouvelle possibilité de traitement de cette maladie. On a montré [VB01] que le triphosphate du (-)-carbovir (Figure I.3) est seul efficace, alors que son énantiomère a une activité antivirale insignifiante.

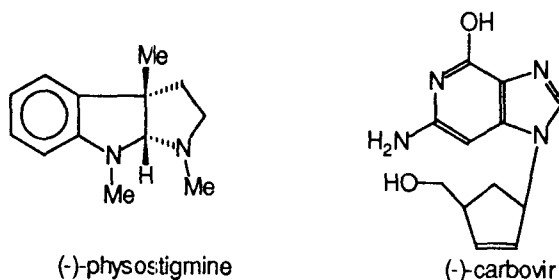


Figure I.3.

A partir de ces quelques exemples, on comprend l'essor extraordinaire qu'a connu ces dernières années la synthèse de molécules énantiomériquement « pures » ou, plus exactement, de haute pureté énantiomérique, puisque la détermination de cette dernière est liée à la précision des méthodes analytiques qui atteint actuellement plus de 99,5 % [RL02].

L'accès à ces molécules peut actuellement être réalisé de trois façons [S01] :

a) le dédoublement soit spontané (c'est ainsi que Pasteur a dédoublé les acides tartriques), soit à l'aide d'un réactif énantiomériquement pur ; dans ce dernier cas, il se forme deux diastéréoisomères dont les propriétés sont suffisamment différentes pour qu'ils puissent être aisément séparés par des méthodes conventionnelles telles que la cristallisation fractionnée ou la chromatographie : l'un d'eux, qui est purifié, est le précurseur de l'énantiomère désiré tandis que l'autre doit pouvoir être recyclé ou utilisé par ailleurs. Cette méthode est souvent

appliquée lorsqu'il s'agit de travailler à grande échelle [C01]. Le dédoublement peut également être « cinétique » [KF02] : tel est le cas des enzymes ou des abzymes qui reconnaissent un seul énantiomère d'un mélange racémique et en effectuent la transformation. Cette méthode connaît actuellement un important développement [C01, CS03, J01, K01, OO01, S02]. Ce dédoublement peut aussi être effectué par un réactif chiral énantiomériquement pur qui réagit avec chaque énantiomère d'un racémique à des vitesses suffisamment différentes pour modifier l'un d'eux et laisser l'autre inchangé. C'est sur ce principe qu'est basée la méthode de Horeau d'attribution de configuration des alcools par estérification par l'anhydride α -phénylbutyrique [KF02]. L'intérêt du dédoublement cinétique en synthèse asymétrique est particulièrement grand lorsque l'énantiomère non transformé se racémise rapidement dans le milieu réactionnel : tel est le cas de β -cétoesters qui subissent une hydrogénation stéréosélective catalysée par des complexes du ruthénium porteurs de ligands chiraux grâce au dédoublement cinétique dynamique [NI01] (§ 6.2.1) ou des organomagnésiens secondaires dont le couplage avec les dérivés halogénés est catalysé par des complexes du nickel ou du palladium porteurs de ligands chiraux (§ 11.1). Seul ce dernier aspect du dédoublement cinétique sera abordé dans cet ouvrage.

b) l'utilisation d'un synthon chiral (« chiron »), le plus souvent une molécule d'origine naturelle. Celui-ci subit une série de transformations hautement stéréosélectives pour aboutir à l'énantiomère désiré [H02].

c) la création d'un centre chiral à partir d'un précurseur prochiral (synthèse asymétrique) qui peut également s'effectuer par voie enzymatique [C01, S01, WW01, TS01].

Par voie chimique, cette dernière opération peut être réalisée grâce à l'utilisation d'auxiliaires ou de ligands chiraux, soit par introduction de groupements chiraux G^* labiles sur le substrat à transformer, soit par emploi de réactifs porteurs de substituants ou de ligands chiraux qui ne sont pas transférés sur le substrat, ou encore par utilisation de catalyseurs porteurs de ligands chiraux. Ces trois méthodes connaissent actuellement un développement remarquable. Leurs impératifs sont : des réactions hautement sélectives (régio-, stéréo- et énantiosélectivités $\geq 90\%$) et une mise en œuvre facile, notamment au niveau de la purification des énantiomères ou de leurs précurseurs. C'est pourquoi, dans certains cas, des méthodes un peu moins sélectives, nécessitant des températures proches de l'ambiante et des réactifs faciles d'accès, qui sont suivies d'une purification simple à effectuer, sont parfois préconisées.

La mise au point des premiers ligands chiraux des catalyseurs d'hydrogénation asymétrique remonte aux années 72-75 : cette chimie a connu et connaît encore un énorme développement. Une avancée tout à fait remarquable a été effectuée ces dernières années dans le domaine de l'emploi des réactifs chiraux : dans certains cas, il n'est pas nécessaire d'utiliser ceux-ci en quantités stœchiométriques ; une quantité catalytique de ces derniers, plus réactifs, suffit pour effectuer une transformation qui a alors lieu en présence de quantités stœchiométriques du réactif achiral : comme exemple, on peut citer les réactions des

boranes (§ 2.3) ou des organozinciques (§ 2.5) coordonnés à des aminoalcools chiraux, ou encore l'époxidation des alcools allyliques ou la dihydroxylation asymétrique d'oléfines (§ 7.6 et 7.7). Un autre aspect de cette chimie est l'amplification de chiralité [KF02] : dans des conditions bien précises, l'emploi d'un réactif de pureté énantiomérique moyenne peut conduire à des produits dont l'excès énantiomérique est bien supérieur à celui du réactif (§ 2.5.1 et 6.10).

L'objectif du présent ouvrage est de tenter de faire le point sur l'utilisation d'auxiliaires et de ligands chiraux en synthèse et catalyse asymétriques en fonction des objectifs de sélectivité qui viennent d'être précisés [S01], c'est-à-dire la formation très préférentielle, lors d'une transformation chimique, d'un seul énantiomère ou de son précurseur.

Un chapitre de généralités sera consacré à un exposé général et succinct des différents principes qui régissent la stéréosélectivité. Le reste de l'ouvrage traitera des principales méthodes utilisées : les trois premiers chapitres décriront successivement les auxiliaires, les réactifs et les catalyseurs utilisés en synthèse asymétrique. Dans les chapitres suivants, les principales réactions seront passées en revue en essayant de préciser leurs limites d'application. Dans de nombreux cas, on fera référence à des revues mais les articles originaux seront fréquemment signalés, surtout lorsque les revues sont parues courant 1992. En ce qui concerne les principes généraux et les réactions les plus usuelles, on fait essentiellement référence au traité de Carey et Sundberg *Advanced Organic Chemistry* [CS05 et CS07], édition de 1991, et à la série publiée sous la direction de B. Trost et I. Fleming en 1991 *Comprehensive Organic Synthesis*. Enfin, quand il sera question d'entité chirale (substrat, réactif ou catalyseur), il sera sous-entendu que celle-ci est énantiomériquement pure (ou enrichie), sauf si l'on précise qu'elle est racémique.

La réalisation de cet ouvrage a été effectuée dans des conditions inhabituelles et je dois remercier les collaborateurs de mon ancien laboratoire d'Orsay qui m'ont facilité la tâche, plus particulièrement Robert Bloch et Yves Langlois qui en sont les directeurs, Tekla Strzalko, Marylise Calvié et Marie-Louise Verrier grâce à qui j'ai pu obtenir de nombreux documents. Les collègues chimistes de l'université d'Aix-Marseille centre de Saint-Jérôme, Michel Chanon en tout premier lieu, Maurice Santelli et Jean Marie Surzur, m'ont accueillie et aidée, tout comme les bibliothécaires et le personnel de la bibliothèque du centre de Saint-Jérôme : je leur en suis particulièrement reconnaissante. De nombreux collègues, au nombre desquels Dennis Curran, Scott Denmark, Léon Ghosez, Clay Heathcock, Ken Houk, Bernd Giese, Al Meyers, Barry Sharpless et Guy Solladié m'ont envoyé des *preprints* qui m'ont été fort utiles. Enfin, *last but not least*, Bob mon époux, non chimiste, a su s'initier à la saisie sur ordinateur du texte et des formules que j'avais manuscrites : sans sa compétence, sa disponibilité et sa patience, ce livre n'aurait probablement pas pu être mené à bien.

Jacqueline Seyden-Penne
Goult, avril 1993

Avertissement

Les conventions usuelles de la stéréochimie sont utilisées dans cet ouvrage [CS05h] :

- nomenclatures (R) et (S), Z et E, *Si* et *Re*, *syn* et *anti* [MC03].
- excès diastéréoisomériques (de) ou énantiomériques (ee) : (fraction molaire de l'isomère majoritaire — fraction molaire de l'isomère minoritaire) $\times 100$.

Les connaissances de base de stéréochimie ne seront pas rappelées.

Liste des abréviations

Ac	acétyl
acac	acétylacétonyl
AIBN	azadiisobutyronitrile
Alk.	alkyl
cod	cyclooctadiényl
Cp	cyclopentadiényl
DBU	1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undéc-7-ène
de	excès diastéréoisomérique
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	diméthoxyéthane
DMF	N,N-diméthylformamide
DMM	diméthoxyméthane
DMPU	N,N'-diméthyl-N,N'-propylèneurée
DMSO	diméthylsulfoxyde
ee	excès énantiomérique
Et	éthyl
EWG	groupement électroattracteur
HMPT	hexaméthylphosphorotriamide
i.Bu	isobutyl
i.Pr	isopropyl
LA	acide de Lewis
LAH	aluminohydrure de lithium
LDA	diisopropylamidure de lithium
LHMDS	hexaméthylidisilylamidure de lithium
LICA	dicyclohexylamidure de lithium
m.CPBA	acide métachloroperbenzoïque
Me	méthyl
n.Bu	n.butyl
n.Pr	n.propyl
NBS	N-bromosuccinimide
NCS	N-chlorosuccinimide
Np	naphtyl
Ph	phényl
Py	pyridine
s.Bu	butyl secondaire
t.Bu	tertiobutyl
Tf	trifluorométhanesulfonyl
THF	tétrahydrofuranne
TMS	triméthylsilyl
Tol ou p.Tol	paratolyl
Ts	paratoluènesulfonyl

Généralités

G.1. APPLICATION DE LA THÉORIE DE L'ÉTAT DE TRANSITION À L'INDUCTION ASYMÉTRIQUE

L'interprétation de l'induction asymétrique repose sur la théorie de l'état de transition [CS07]. Dans un but simplificateur, on considérera que la réaction d'un substrat avec un réactif conduira, selon une même loi de vitesse, à deux diastéréoisomères des produits primaires de la réaction en quantités inégales. En effet, si le substrat Σ^* est porteur d'un groupe chiral, il se formera deux espèces, $\Sigma^*-\text{R}$ et $\Sigma^*-\text{S}$ qui, après traitement du mélange réactionnel et coupure de la copule chirale, permettront d'obtenir une molécule cible Γ^* énantiomériquement enrichie. Un exemple de ce type de processus, en l'occurrence la réaction d'un organométallique sur un α -cétoester d'alcool chiral (§ 6.5.2), est porté Figure G.1.a : les produits primaires de la réaction sont des alcoolates métalliques, le traitement, une hydrolyse et la coupure de la copule chirale, une réduction par LAH. Si c'est le réactif qui est porteur d'un groupe chiral, le produit primaire de la réaction aura incorporé ce résidu et un traitement ultérieur conduira à la molécule énantiomériquement enrichie. L'exemple porté Figure G.1.b consiste en la réaction d'un aldéhyde avec un allylborane chiral : les produits primaires de la réaction sont des boronates qui sont transformés en un alcool énantiomériquement enrichi par action de H_2O_2 en milieu alcalin (§ 6.6.1). Lorsque la réaction est catalysée par un acide ou une base de Lewis chiraux, un des partenaires de l'état initial à prendre en considération est alors le complexe réactif-catalyseur ou substrat-catalyseur. De même, en ce qui concerne les réactions catalysées par les métaux de transition, on envisagera la formation de complexes diastéréoisomères. Dans chaque situation, le raisonnement sera analogue.

G.1.1. Réactions en une étape (réactions élémentaires)

Le schéma énergétique lié à la formation de l'un ou l'autre diastéréoisomère est porté Figures G.2 et G.3. Dans le premier exemple, $\Sigma^*-\text{S}$ est plus stable que $\Sigma^*-\text{R}$ (Figure G.2.a) alors que c'est l'inverse dans le second (Figure G.2.b) ; cependant dans les deux cas, le niveau énergétique de l'état de transition $[\Sigma^*-\text{S}]^\ddagger$ est plus bas que celui de $[\Sigma^*-\text{R}]^\ddagger$. En d'autres termes, si la réaction est sous contrôle cinétique, $\Sigma^*-\text{S}$ sera toujours formé de façon prépondérante alors que sous contrôle thermodynamique, $\Sigma^*-\text{S}$ sera prépondérant dans le premier exemple et $\Sigma^*-\text{R}$ dans le second : on peut alors obtenir au choix l'un ou l'autre isomère selon le contrôle de la réaction, en sélectionnant à bon escient les condi-