

De Pasteur aux liquides ioniques chiraux

Petite histoire de l'induction asymétrique promue par le solvant

Annie-Claude Gaumont, Yves Génisson, Frédéric Guillen et Jean-Christophe Plaquevent

Résumé Parmi les nombreuses approches testées pour la production de substances chirales énantiomériquement enrichies ou pures, les réactions asymétriques promues par un solvant chiral ont longtemps été négligées. Cependant, l'apparition récente des liquides ioniques, solvants peu nocifs pour l'environnement et dotés d'une modularité structurale sans précédent, relance depuis quelques années cette approche particulière de la synthèse organique asymétrique.

Mots-clés Chiralité, liquides ioniques, solvants chiraux, synthèse asymétrique.

Abstract **From Pasteur to chiral ionic liquids: a short history of solvent-promoted asymmetric induction** Among numerous approaches for the asymmetric construction of chiral molecules, the use of chiral solvents was occulted for a long period. However, thanks to the recent apparition of ionic liquids, green solvents with unprecedented structural modularity, this particular approach in asymmetric synthesis is renewed.

Keywords Chirality, ionic liquids, chiral solvents, asymmetric synthesis.

Dès l'émergence des concepts fondateurs de la stéréochimie organique (Le Bel, Van't Hoff, Pasteur), les chimistes de synthèse se sont interrogés sur leur capacité à construire les molécules chirales de manière asymétrique. L'objectif, simple en sa définition, est d'influer sur le cours réactionnel d'une synthèse de telle façon que les énantiomères du produit visé soient obtenus en quantités inégales, et idéalement sous la forme d'un seul d'entre eux (voir *encadré 1*). Cette capacité de produire des composés énantiopurs, dont est dotée la Nature, ne peut être mimée au laboratoire que par l'emploi d'une source préalable d'asymétrie, qu'elle soit d'origine physique comme la lumière polarisée, ou chimique comme un réactif ou un catalyseur chiral (voir *encadré 2*). Toutes les approches sont dès lors testées, dont certaines par Pasteur lui-même, allant de l'emploi de bioorganismes à celui de réactifs chiraux variés, en passant par la lumière naturellement polarisée et les solvants chiraux. Ces derniers ne sont pas absents de la panoplie du chimiste du XIX^e siècle, et l'approche ne semble pas davantage exotique à cette époque que ses alternatives ! Par exemple, un ouvrage célèbre chez les stéréochimistes organiciens cite encore au début des années 1970 l'emploi des milieux chiraux comme une méthode, parmi d'autres, de la synthèse asymétrique [1]. Quelques pistes prometteuses y sont compilées et rien ne laisse alors imaginer un prochain reflux de cette approche. La décennie suivante va au contraire quasiment enterrer cette thématique, et avant de poursuivre cet historique, il semble utile d'en discerner les raisons... Nous pouvons invoquer trois motifs essentiels expliquant cet abandon presque total de la recherche en solvants chiraux à partir des années 80 :

- L'essentiel des résultats rapportés dans la littérature reste alors peu convaincant. Notamment, les excès

Encadré 1

Chiralité et énantiomères

La chiralité est la propriété topologique de tout objet dénué de plan ou de centre de symétrie, et par conséquent dont les deux images dans un miroir ne sont pas superposables. Les mains droite et gauche illustrent clairement cette relation, le terme chiralité étant d'ailleurs tiré du mot grec signifiant « main » (*figure a*). La nature et les constructions humaines abondent en objets chiraux, comme les coquilles de mollusques, les escaliers en spirale, les tire-bouchons, les casseroles à bec verseur, les plantes grimpanes, etc.



Figure a - Logo du réseau européen Intenant, faisant apparaître la relation de chiralité entre main droite et gauche.

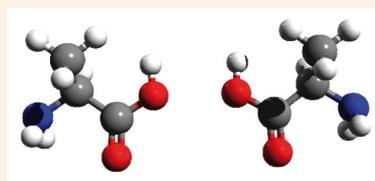


Figure b - Énantiomères de l'alanine, un acide aminé protéinogénique (à gauche, l'énantiomère naturel).

Toute molécule ne possédant ni plan ni centre de symétrie est dite chirale et est séparable dans un miroir en deux images appelées énantiomères qui sont identiques en tout point à l'exception de leurs relations avec d'autres entités chirales (physiques comme la lumière polarisée, ou chimiques comme une autre molécule chirale). Le cas le plus fréquemment rencontré découle de la géométrie tétraédrique des atomes de carbone d'hybridation sp^3 lorsqu'ils sont substitués par quatre résidus différents (*figure b*).

Encadré 2

Stratégies de la synthèse asymétrique

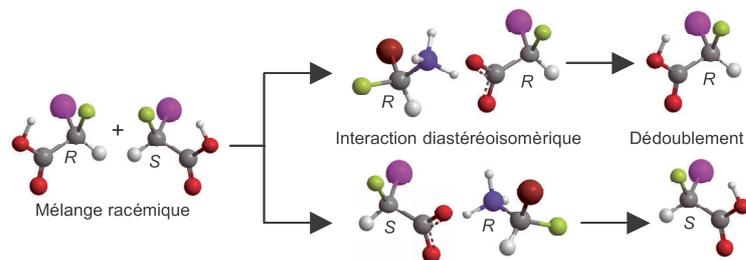


Figure a.

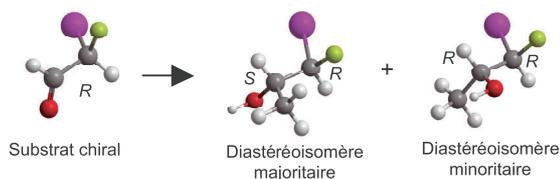


Figure b.

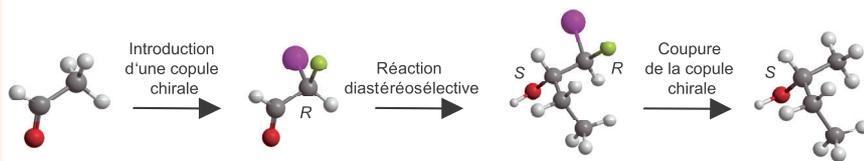


Figure c.

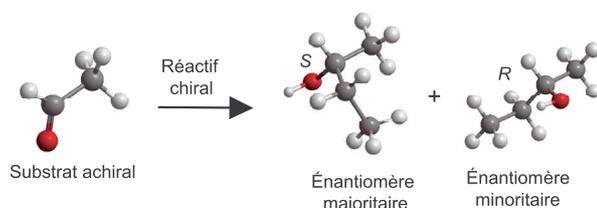


Figure d.

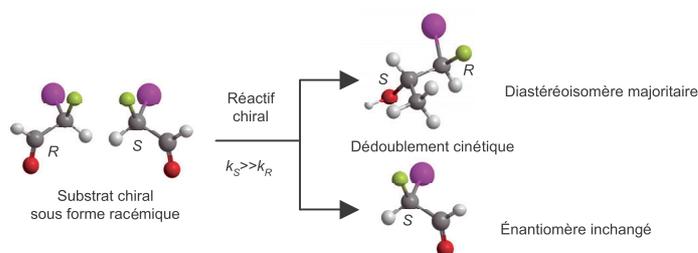


Figure e.

L'obtention d'une molécule chirale sous la forme d'un seul énantiomère est d'un intérêt crucial dans la plupart des domaines d'applications (agrochimie, pharmacie, arômes et parfums). L'approche la plus simple est de séparer les deux constituants d'un mélange racémique : on appelle ce processus un dédoublement. Il implique la discrimination des énantiomères par une source extérieure de chiralité. La relation de diastéréoisomérisie transitoirement créée permet de rendre séparables physiquement les deux constituants du mélange racémique (figure a).

La synthèse asymétrique vise à préparer un composé chiral sous la forme d'un seul énantiomère en partant d'un substrat achiral. Cette transformation nécessite l'aide d'un auxiliaire chiral temporairement greffé au substrat, d'un réactif chiral ou d'un catalyseur chiral. Si le composé de départ est déjà chiral, la création d'un nouveau centre asymétrique au cours d'une transformation peut avoir lieu avec une certaine induction de chiralité : on parle dans ce cas de contrôle par le substrat et de réaction diastéréosélective (figure b).

Si le composé de départ n'est pas chiral, il faudra créer une relation temporaire de diastéréoisomérisie pour favoriser la formation d'un seul stéréoisomère. La démarche dans ce cas est donc de rendre un processus énantiosélectif transitoirement diastéréosélectif. Le concept d'auxiliaire de chiralité intervient ici : une copule chirale est greffée sur un composé de départ. La réaction procède avec une certaine diastéréosélectivité et, à l'issue, la copule chirale est séparée et éventuellement recyclée (figure c).

Mais la chiralité peut venir directement du réactif chimique promouvant la transformation : on parle alors de contrôle par le réactif et de réaction énantiosélective. La relation de diastéréoisomérisie intervient au niveau de l'état de transition de la réaction. Ce réactif chiral peut même être présent en quantité sous-stœchiométrique. Cet agent de chiralité, associé à un centre métallique ou non, est alors appelé catalyseur asymétrique. Les enzymes, à l'état purifié ou au sein de micro-organismes vivants, sont aussi largement utilisées dans ce contexte. La puissance de ce processus réside dans l'amplification de la chiralité qu'il permet (figure d).

Enfin, le dédoublement et la synthèse asymétrique se rejoignent lorsqu'à la fois le substrat et le réactif sont chiraux. Alors, la différence de vitesse de réaction des deux énantiomères d'un substrat racémique vis-à-vis d'un réactif chiral énantio-pur permet d'observer un dédoublement cinétique où un énantiomère est transformé tandis que l'autre reste inchangé (figure e).

énantiomériques sont médiocres, voire nuls, peu reproductibles, et parfois même suspects d'erreurs expérimentales liées à des contaminations. Les discussions informelles entre collègues ou dans le cadre de rencontres scientifiques dévoilent également nombre d'essais infructueux au sein des laboratoires.

- Le sens et l'amplitude de l'induction asymétrique se révèlent peu prévisibles, les « forces » de solvation étant alors peu connues (voir encadré 3).
- Enfin et peut-être surtout, les succès convaincants, voire spectaculaires, abondent dès la fin des années 70 pour d'autres approches concurrentes, comme l'emploi de réactifs, catalyseurs et biocatalyseurs chiraux (voir encadré 2).

Les organiciens de synthèse sont dès lors convaincus que ces dernières méthodes aboutiront rapidement à une généralisation des voies asymétriques performantes pour l'accès à toute structure organique chirale. Ce dernier point mérite à notre avis d'être tempéré. L'optimisme rapporté ci-dessus a certes été partiellement justifié par de fantastiques travaux, entre autres couronnés par le prix Nobel 2001 attribué conjointement à Knowles, Sharpless et Noyori pour leurs travaux sur la catalyse asymétrique – chimistes auxquels les scientifiques français associent moralement Kagan. Effectivement, de superbes succès ont jalonné la recherche de catalyseurs (et réactifs) chiraux, avec des inductions asymétriques élevées et des modèles prédictifs. Néanmoins, la plupart des méthodes se cantonnent à l'examen de réactions modèles, très performantes sur un substrat « étalon » (ou une famille de substrats voisins), et ne se généralisent que difficilement à de réels problèmes synthétiques plus complexes impliquant des substrats encombrés, polyfonctionnels et fragiles [2]. Or les questions industrielles de la chimie fine et de la pharmacie se placent généralement dans ce dernier contexte ! Ces considérations ne visent nullement à nuire à la réputation de la synthèse asymétrique – que tous les auteurs de cet article ont amplement pratiquée ! –, mais simplement à soutenir l'idée que l'examen de voies alternatives demeure un enjeu majeur, tant sur le plan scientifique qu'au niveau des applications.

Ainsi, l'emploi de solvants chiraux aptes à promouvoir une induction asymétrique notable pourrait trouver un intérêt considérable en termes de généralité, en supposant que la solvation dissymétrique d'intermédiaires réactionnels soit insensible à la structure du substrat. Le transfert de chiralité pourrait provenir de la formation d'édifices supramoléculaires *via* la formation de nombreuses interactions non covalentes (liaisons hydrogène, liaisons électrostatiques, forces de van der Waals...).

Dans la littérature antérieure aux années 80, de réelles avancées sur l'utilisation de solvants chiraux peuvent être relevées. La *figure 1* en présente un exemple particulièrement significatif [3]. L'équipe de Patterson rapporte en 1975 une étude de décarboxylation-reprotonation énantiosélective réalisée dans plusieurs solvants chiraux. Sans être spectaculaire, situation assez habituelle à cette époque, l'induction asymétrique observée dans le benzoate de cholestéryle est significative et dépasse largement celle obtenue en utilisant d'autres solvants comme l'acétate de bornyle. Ceci suggère que l'organisation interne du solvant est un facteur favorable au transfert de chiralité, puisque le résultat en milieu cristallin liquide est amplement plus convaincant qu'en milieu liquide isotrope. Comme nous le verrons plus loin, l'emploi des liquides ioniques chiraux réanimera cette notion près de trente ans plus tard.

Encadré 3

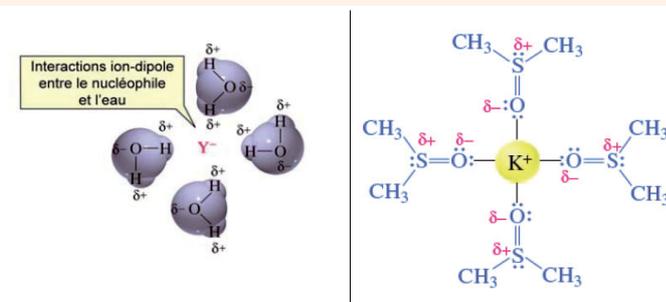
Solvants et solvation

Par définition, un solvant est un liquide possédant la propriété de dissoudre certaines substances. En chimie, une substance solide, liquide ou gazeuse se dissout dans un liquide mis à son contact quand elle disparaît dans la masse de ce liquide pour donner un tout homogène. La dissolution est un processus physique, sans réaction chimique (ce qui implique que lors d'une séparation ultérieure, le composé préalablement dissous sera récupéré sans altération). Elle peut néanmoins s'accompagner d'une variation de température. À une température donnée, on ne peut dissoudre qu'une quantité limitée de substance dans un liquide ; quand cette quantité est atteinte, la solution est dite saturée.

La plupart des réactions organiques s'effectuent en solution dans un solvant qui joue plusieurs rôles : *i*) un rôle physique, en créant un milieu homogène dans lequel tous les réactifs sont en contact et en permettant de contrôler la vitesse de la réaction en ajustant la concentration du substrat et du réactif ; *ii*) un rôle chimique, car un solvant influe sur la vitesse d'une réaction et peut en modifier le mécanisme.

Les effets de solvants comprennent les effets dits macroscopiques (constante diélectrique, moment dipolaire permanent...) et les effets liés à la structure de la molécule (interaction solvant-soluté). Ces effets de solvants sont faibles ou inexistantes dans les réactions radicalaires, mais sont extrêmement importants dans les réactions impliquant une rupture hétérolytique d'une liaison, surtout lorsque des intermédiaires chargés sont impliqués. La présence d'un solvant peut favoriser la formation d'intermédiaires ioniques plus ou moins réactifs en exerçant un *pouvoir ionisant* et/ou un *pouvoir dissociant* (voir figure).

Ainsi, le choix judicieux d'un solvant peut orienter le cours d'une réaction, comme par exemple une substitution nucléophile où le solvant peut favoriser un mécanisme S_N1 ou S_N2 . Bien que souvent indispensables en permettant la mise en contact effectif des molécules réactives, en ajustant la viscosité du système réactionnel ou en assurant un rôle de « tampon thermique » dans le cas de réactions exothermiques, les solvants présentent des inconvénients de plus en plus difficiles à accepter par notre société : toxicité, souvent inflammabilité, émission de composés organiques volatils (COV). Les liquides ioniques, du fait de leurs propriétés intrinsèques (voir encadré 4), se présentent comme des candidats de choix pour les remplacer.



Exemples d'interactions solvant-soluté.



Solvant: benzoate de cholestéryle ; ee 18%
Solvant: acétate de bornyle ; ee 0%

Figure 1 - Rôle du solvant dans une réaction de décarboxylation énantiosélective.

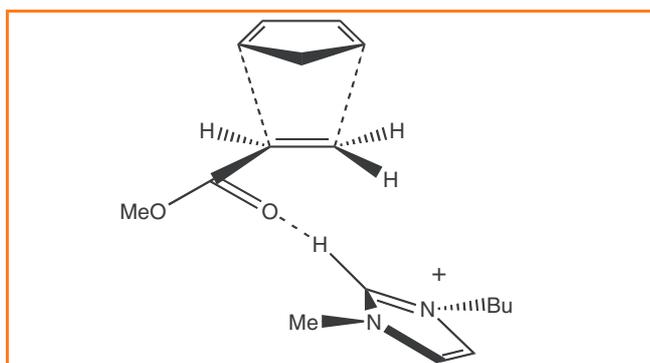


Figure 3 - Intervention du cation imidazolium lors d'une réaction de cycloaddition.

la communauté scientifique par plusieurs revues récentes [7-9]. Les atouts sans précédent des liquides ioniques sont rappelés ci-après :

- Une organisation et une structuration interne très supérieures à celles des solvants moléculaires, dont il a été suggéré précédemment l'effet favorable à un transfert de chiralité efficace ;
- Une modularité illimitée, permettant d'imaginer et de construire une variété infinie de structures, et donc ouvrant la voie à un « design » fin en fonction de l'objectif recherché ;
- Une activation particulière de nombreuses réactions de synthèse : un exemple est donné en *figure 3*, où l'établissement d'une liaison hydrogène entre le cation imidazolium du solvant et l'oxygène du carbonyl d'un substrat acrylate justifie l'accélération des réactions de cycloaddition de Diels-Alder en milieu ionique [10] ;
- La possibilité d'introduire un élément de chiralité soit sur le cation (cas le plus fréquent), soit sur l'anion, voire même sur les deux, ce qui permet de disposer d'interactions « choisies » avec les réactifs et/ou les espèces intermédiaires où se développent les nouveaux éléments stéréogéniques. Ceci est d'autant plus facile que les liquides ioniques chiraux sont aisément préparés à partir du « pool » chiral [7-9] ;
- La possibilité de travailler à concentration élevée, limitant ainsi la quantité de liquide ionique utilisée, associée à un recyclage relativement aisé du liquide ionique, faisant passer au second plan le coût élevé de ces solvants.

Depuis cinq ans, de nombreux succès jalonnent cette approche. Le premier résultat d'envergure est à porter au crédit d'une équipe française avec un excès énantiomérique supérieur à 40 % lors d'une réaction de Baylis-Hillman (*figure 4*) [11].

Depuis cette date sont apparus de nouveaux résultats marquants sur la scène internationale, avec des énantio-sélectivités atteignant régulièrement 80 % (voir *figure 5*) dans des réactions aussi variées que des oxydations, des hydrogénations, des constructions de liaisons carbone-carbone [12-16], soit le début de la panoplie traditionnelle de la synthèse organique. Les inductions ainsi acquises sont notablement supérieures à tous les résultats employant des solvants moléculaires chiraux, et s'approchent de celles provenant de l'emploi de catalyseurs et réactifs chiraux, ceci pour une thématique qui sort à peine de l'enfance ! L'enthousiasme provoqué par ces résultats est encore accru par les succès des liquides ioniques chiraux dans les domaines de la séparation et de la reconnaissance chirale [17] et des nouveaux matériaux [18]. La preuve de concept est en tout cas

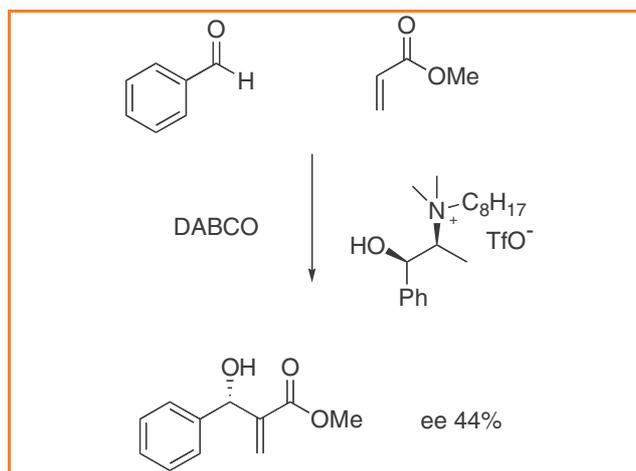


Figure 4 - Réaction de Baylis-Hillman asymétrique en milieu ionique chiral.

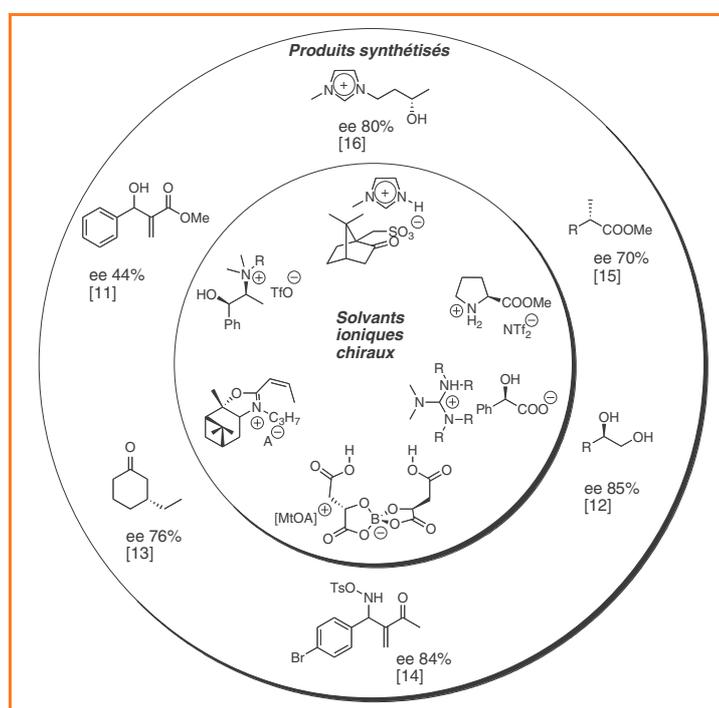


Figure 5 - Succès récents de la synthèse asymétrique en liquides ioniques chiraux.

clairement établie, et chaque semaine voit paraître de nouveaux liquides ioniques chiraux issus en général de dérivés du « pool » chiral (donc provenant fréquemment de sources renouvelables [19]), et leur application à de nouvelles réactions asymétriques. Incontestablement, la trousse à outils du stéréochimiste organicien s'est désormais enrichie d'un nouvel outil aux perspectives encore largement inexploitées. Si son apparition récente ne permet pas encore de jauger son réel apport pratique, elle démontre au moins que la page de la synthèse asymétrique n'est pas encore pleinement écrite.

Références

- [1] Morrison J.D., Mosher H.S., *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice Hall New Jersey, 1971, chapitre 10.
- [2] Pour un exemple de discussion, voir : Ternois J., Guillen F., Plaquevent J.-C., Coquerel G., *Tetrahedron: Asymm.*, 2007, 18, p. 2959.
- [3] Verbit L., Halbert T.R., Patterson R.B., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, p. 1649.
- [4] Seebach D., Kalinowski H.-O., Langer W., Crass G., Wilka E.-M., *Organic Syntheses*, 1990, 7, p. 41 ; *ibid*, 1983, 61, p. 24.

- [5] Cohen H.L., Wright G.F., *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, p. 432. Ces recherches sont toujours d'actualité, voir par exemple : Alexakis A., Tomassini A., Leconte S., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, p. 9479.
- [6] Plaquevent J.-C., Génisson Y., Guillen F., *Techniques de l'Ingénieur*, **2008**, K 1230.
- [7] Baudequin C., Baudoux J., Levillain J., Cahard D., Gaumont A.-C., Plaquevent J.-C., *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, p. 3081.
- [8] Baudequin C., Brégeon D., Levillain J., Guillen F., Plaquevent J.-C., Gaumont A.-C., *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, *16*, p. 3921.
- [9] Plaquevent J.-C., Levillain J., Guillen F., Malhiac C., Gaumont A.-C., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 5035.
- [10] Aggarwal A., Lancaster N.L., Sethi A.R., Welton T., *Green Chem.*, **2002**, *4*, p. 517.
- [11] Pégot B., Vo-Thanh G., Gori D., Loupy A., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, p. 6425.
- [12] Branco L.C., Gois P.M.P., Lourenço N.M.T., Kurteva V.B., Afonso C.A.M., *Chem. Commun.*, **2006**, *22*, p. 2371.
- [13] Malhotra S.V., Wang Y., *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, *17*, p. 1032.
- [14] Gausepohl R., Buskens P., Kleinen J., Bruckmann A., Lehmann C.W., Klankermayer J., Leitner W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 3689.
- [15] Schmitkamp M., Chen D., Leitner W., Klankermayer J., Francio G., *Chem. Commun.*, **2007**, *39*, p. 4012.
- [16] Schulz P.S., Müller N., Bösmann A., Wasserscheid P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 1293.
- [17] Levillain J., Dubant G., Abrunhosa I., Gulea M., Gaumont A.-C., *Chem. Commun.*, **2003**, *23*, p. 2914.
- [18] Baudoux J., Judeinstein P., Cahard D., Plaquevent J.-C., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, p. 1137.
- [19] Imperato G., König B., Chiappe C., *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, p. 1049.



J.-C. Plaquevent



Y. Génisson



A.-C. Gaumont



F. Guillen

Jean-Christophe Plaquevent (*auteur correspondant*) est directeur de recherche CNRS et **Yves Génisson**, chargé de recherche CNRS, à l'Université Paul Sabatier (Toulouse), Laboratoire Synthèse et Physico-chimie de Molécules d'Intérêt Biologique¹.

Annie-Claude Gaumont est professeur à l'ENSICAEN, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique².

Frédéric Guillen est maître de conférences à l'Université de Rouen, Laboratoire Chimie organique et bioorganique : Réactivité et analyse³.

¹ Laboratoire Synthèse et Physico-chimie de Molécules d'Intérêt Biologique, UMR CNRS 5068, Université Paul Sabatier, 118 route de Narbonne, F-31062 Toulouse Cedex 9.

Courriels : plaquevent@chimie.ups-tlse.fr, genisson@chimie.ups-tlse.fr

² Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique, UMR CNRS 6507, INC3M FR 3038, ENSICAEN et Université de Caen, F-14050 Caen.

Courriel : annie-claude.gaumont@ensicaen.fr

³ IRCOF, UMR CNRS 6014, COBRA, rue Tesnière, Université de Rouen, F-76821 Mont-Saint-Aignan.

Courriel : frederic.guillen@univ-rouen.fr



Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon **IRCELYON**

IRCELYON est l'un des plus grand institut européen de catalyse hétérogène dédié à l'environnement, à l'énergie et au développement durable.

L'objectif de ses travaux est de trouver des réponses aux défis sociétaux de notre siècle.

Il est structuré en 8 équipes de recherches :

1. Energies propres et renouvelables
2. Ingénierie et intensification des procédés
3. Matériaux fonctionnels et nano-structurés
4. Raffinage et valorisations innovantes des hydrocarbures
5. Traitement de l'air et des effluents gazeux. Chimie atmosphérique
6. Traitement de l'eau et des effluents liquides
7. Surfaces et interfaces
8. Valorisation des bioressources et chimie verte

Ces équipes sont soutenues par une plateforme scientifique et technique entièrement dévolue à la catalyse. IRCELYON est une des composantes motrices de l'Institut de chimie de Lyon et un partenaire actif du pôle de compétitivité AXELERA Chimie-Environnement, à vocation mondiale.

Directeur : Dr Michel LACROIX - michel.lacroix@ircelyon.univ-lyon1.fr

IRCELYON

Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon

UMR5256 CNRS-Université Claude Bernard Lyon1, 2 avenue Albert Einstein, 69626 Villeurbanne cedex

http : //www.ircelyon.univ-lyon1.fr