

L'amplification d'énantiosélectivité en catalyse

L'obtention de molécules chirales les plus énanti-enrichies possible reste un défi aussi bien dans le domaine académique que dans le domaine industriel. En effet, ces molécules, idéalement énantiopures, peuvent servir de briques moléculaires pour la synthèse de produits naturels biologiquement actifs, de médicaments ou de matériaux aux propriétés chiroptiques singulières. Dans le cas des médicaments optiquement actifs, par exemple, il est crucial de contrôler la chiralité car un énantiomère du médicament peut avoir l'effet thérapeutique escompté, alors que son image, l'autre énantiomère, peut posséder un effet indésirable. C'est le cas du triste ment célèbre thalidomide prescrit aux femmes enceintes comme antinauséux, dont l'un des énantiomères a un effet tératogène.

La catalyse énantiosélective est en train de devenir l'un des outils privilégiés pour la construction de molécules chirales tout en contrôlant la stéréochimie de la cible synthétique. Se pose donc le problème pour le chimiste organicien de savoir comment améliorer l'énantiosélectivité des réactions catalytiques qu'il développe. Deux approches principales sont couramment employées pour cela : l'optimisation des paramètres physico-chimiques (température, pression, concentration, ajout d'additifs...), souvent fastidieuse et pouvant conduire à une amélioration mais qui restreint parfois la généralité de la réaction, et la modification de la structure du catalyseur, dont l'impact n'est néanmoins pas toujours prédictible, rendant le design de celui-ci difficile. En effet, de telles modifications affectent directement les états de transition amenant soit à l'un des énantiomères, soit à l'autre. Une alternative à ces deux leviers sur lesquels peuvent jouer les chimistes est possible, mais elle nécessite un changement radical de stratégie dans l'élaboration des molécules chirales hautement énanti-enrichies.

Le principe de Horeau : amplification par duplication

Au début des années 1970, Alain Horeau (1909-1992), professeur au Collège de France et l'un des pères de la synthèse asymétrique, publie un article fondateur qui sera la base de ce que l'on appellera ensuite le principe de Horeau. Il s'intitule « Nouvelle méthode pour porter au maximum la pureté optique d'un produit partiellement dédoublé sans l'aide d'aucune substance chirale » [1]. Derrière ce titre quelque peu mystérieux se cache une méthode assez simple. En effet, il propose en partant d'une molécule chirale partiellement énanti-enrichie – un alcool secondaire dans son exemple – de la dupliquer à l'aide d'un espaceur achiral – un carbonate – pour former deux diastéréomères. Cette duplication statistique conduit à la formation d'un diastéréomère *méso*, c'est-à-dire achiral, et d'un autre diastéréomère optiquement actif sous la forme d'une paire *d,l* de dimères homochiraux. Ces diastéréomères sont séparables par des techniques classiques de laboratoire. En clivant l'espaceur du diastéréomère énanti-enrichi, l'alcool est restauré avec une meilleure énanti-sélectivité, alors que la même opération avec le diastéréomère *méso* conduit à un racémique. L'énantiomère minoritaire dans une duplication statistique se retrouvera principalement dans le diastéréomère *méso* et formera très peu de diastéréomère optiquement actif. L'énantiomère majoritaire sera principalement à l'origine du diastéréomère optiquement actif. Avec un tel procédé, un alcool avec un rapport énantiomérique (re) de 80:20 conduit à une augmentation de la pureté optique jusqu'à un re de 93:7 (figure 1). Ce bénéfice s'accompagne en revanche d'un sacrifice en termes de rendement puisque la matière correspondant au diastéréomère *méso* est perdue.

Ce principe de duplication a ensuite été étendu aux réactions catalytiques énantiosélectives sur des substrats polyfonctionnels [2]. Ceux-ci subissent alors plusieurs transformations, où chaque réaction agit comme un filtre améliorant l'énantiosélectivité à chaque étape jusqu'au produit final. Deux scénarios mécanistiques d'amplification sont alors envisageables.

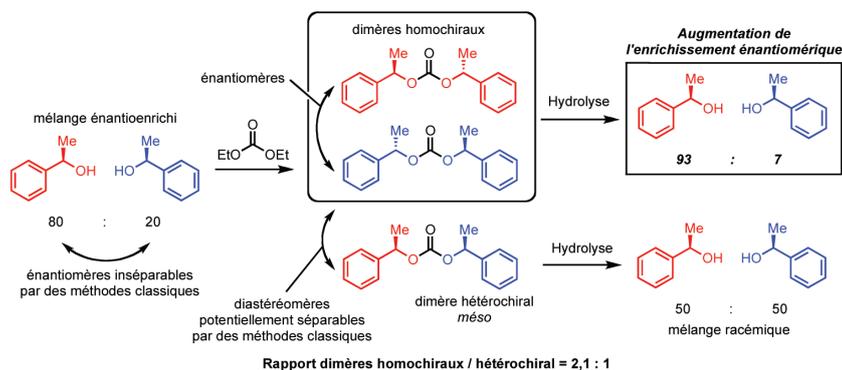


Figure 1 - Illustration de l'amplification par duplication.

Amplification soustractive

Un premier scénario assez classiquement employé consiste à effectuer la désymétrisation de molécules prochirales [3] ou de composés *méso* [4]. Dans le cadre de nos travaux, nous avons utilisé le transfert d'acyle énanti-sélectif organocatalysé pour réaliser des réactions de désymétrisation de diols *méso* [5-6] (figure 2). Dans ces études, nous cherchons à briser la symétrie des substrats *méso*, comme le diol-1,3 **1**, en effectuant une estérification la plus sélective possible sur une des deux fonctions hydroxyle énantiotopiques pour former le monoester **2**. Au cours de ces réactions, nous avons observé la formation d'une faible quantité de diester *méso* **3** qui provient donc de l'acylation catalytique du monoester **2**. Nous avons pu observer que l'excès énantiomérique du monoester **2** progressait au cours de l'avancement de la réaction. Ceci est révélateur d'un phénomène d'amplification soustractive. En effet, le scénario mécanistique retenu est le suivant : le diol *méso* **1** subit une réaction de désymétrisation fournissant un mélange de monoesters **2** et *ent*-**2** (le préfixe *ent* signifie « énantiomère de »), et ce mélange d'énantiomères, dans les conditions de la réaction, est impliqué dans une réaction de dédoublement cinétique qui consomme majoritairement l'énantiomère minoritaire *ent*-**2** (figure 3). La désymétrisation et le dédoublement

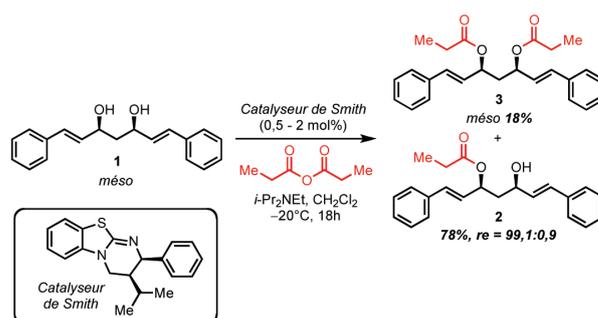


Figure 2.

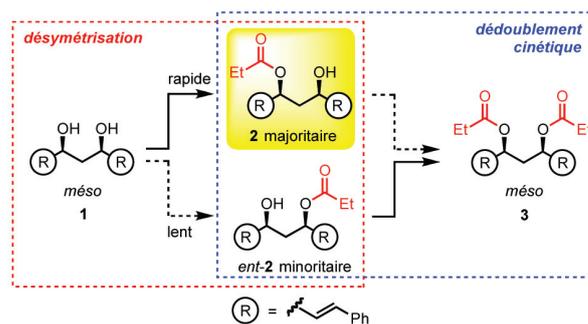


Figure 3.

cinétique fonctionnent ainsi de façon synergique. Le catalyseur, ici une isothiourée chirale (le catalyseur de Smith) [7], sélectionnée après le criblage de plusieurs catalyseurs de transfert d'acyle, est capable de « reconnaître » la configuration absolue de l'alcool qu'il va estérifier. La formation du monoester **2** majoritaire résulte d'une vitesse de réaction supérieure par rapport à la formation de *ent-2*. Ce dernier produit minoritaire, présentant toujours l'alcool de configuration favorable pour une estérification par le catalyseur chiral, peut être ainsi engagé *in situ* dans une seconde acylation. Comme l'énantiomère minoritaire *ent-2* est consommé plus rapidement dans cette seconde transformation, cela conduit à une amélioration du rapport énantiomérique (*re*) en faveur du monoester **2**. D'une certaine manière, l'énantiomère minoritaire est « soustrait », formant le diester *méso* **3** qui est le sacrifice à consentir en termes de rendement pour obtenir **2** avec une énantiosélectivité accrue.

Amplification additive

Un scénario moins classique consiste à employer un substrat bifonctionnel qui peut être deux fois reconnu par le catalyseur, c'est-à-dire subir deux transformations successives très rapidement. Dans ce cas, nous avons émis l'hypothèse qu'un mélange racémique de diols-1,3 *anti* **4/ent-4** pourrait être un excellent substrat pour cet autre type d'amplification (figure 4). Les deux réactions catalysées travaillant en synergie sont ici deux dédoublements cinétiques. Quand le mélange racémique **4/ent-4** est mis dans les conditions de la réaction d'acylation organocatalysée avec le même catalyseur que précédemment, le diol **4** de configuration (*S,S*) est récupéré quasiment énantio pur avec un rendement de 41 % (sachant que l'on ne peut pas excéder les 50 %) et le diester *ent-6* de configuration (*R,R*) est obtenu avec le même rendement et une excellente énantiosélectivité. Ce résultat a validé notre hypothèse initiale.

Le scénario mécanistique diffère de l'amplification soustractive. En effet, le catalyseur reconnaît les fonctions alcool d'une configuration donnée. Si le catalyseur acyle sélectivement les alcools de configuration *R*, une première estérification se produit sur le diol (*R,R*) **4**, correspondant à un dédoublement cinétique (figure 5). Comme le second alcool est également de configuration *R*, le monoester intermédiaire **5** subit une deuxième acylation formant le diester **6** *via* un autre dédoublement cinétique. Si le catalyseur « se trompe » en acylant le mauvais énantiomère du diol (*ent-4*), il va alors produire un

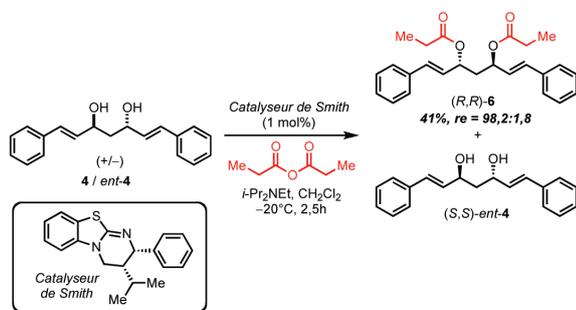


Figure 4.

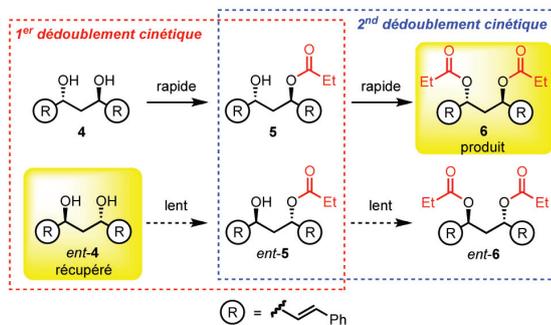


Figure 5.

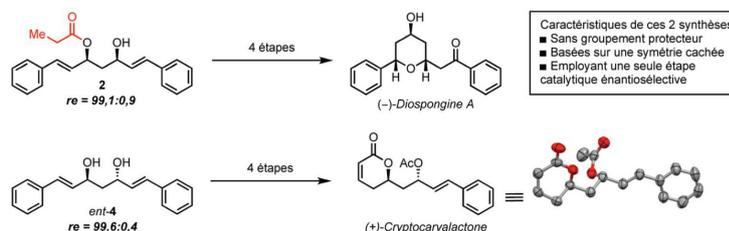


Figure 6.

monoester *ent-5* en faible concentration dans le milieu réactionnel. Par ailleurs, ce monoester sera mal reconnu par le catalyseur, limitant la production du diester *ent-6*. La fraction monoester est ici la partie sacrificielle permettant d'obtenir le diester **6** et de recouvrer *ent-4* avec une excellente énantiosélectivité. Ce double dédoublement cinétique catalytique (DoCKR : « double catalytic kinetic resolution ») fonctionne très bien avec des substrats C₂-symétriques, mais également des diols-1,3 *anti* non-C₂-symétriques. Ceci ouvre des opportunités considérables pour l'accès à des briques moléculaires hautement énantioenrichies dans chacune des configurations.

Applications en synthèse : vers une économie de réactifs chiraux

Ces briques quasiment énantio-pures ont été utilisées dans des synthèses totales de produits naturels. En effet, le monoester **2** a été employé pour effectuer l'une des synthèses les plus efficaces de la diospongine A [6], un anti-ostéoporotique naturel (figure 6). Par ailleurs, le diol *ent-4* a servi à l'obtention de la (+)-cryptocaryalactone après seulement quatre étapes supplémentaires [8], constituant la synthèse la plus courte de cette molécule aux propriétés anti-germinatives. Ces deux synthèses ont en commun de ne pas employer de groupement protecteur, de se baser sur une stratégie de détection de symétrie cachée et de n'avoir qu'une seule étape catalytique énantio-sélective dans chacune de leur séquence synthétique. Ce dernier point permettant d'envisager un nouveau type d'économie : l'économie de réactifs chiraux [4].

Une stratégie puissante

Dans ces processus d'amplification, souvent mal identifiés dans la bibliographie, le diastéréocontrôle précède l'énantiocontrôle, ce qui diffère des approches classiques pour les motifs visés. Jusqu'à présent, ces processus d'amplification ont été davantage perçus comme des effets anecdotiques que conceptualisés comme les bases d'une puissante stratégie d'obtention de molécules hautement énantioenrichies.

[1] Vigneron J.-P., Dhaenens M., Horeau A., Nouvelle méthode pour porter au maximum la pureté optique d'un produit partiellement dédoublé sans l'aide d'aucune substance chirale, *Tetrahedron*, **1973**, 29, p. 1055.

[2] Rautenstrauch V., The two expressions of the Horeau principle, *n*th-order Horeau amplifications, and scales for the resulting very high enantiopurities, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 131, p. 515.

[3] Pour des travaux pionniers, voir : Stuart L., Schreiber S.L., Schreiber T.S., Smith D.B., Reactions that proceed with a combination of enantiotopic group and diastereotopic face selectivity can deliver products with very high enantiomeric excess: experimental support of a mathematical model, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, p. 1525.

[4] Pour une revue, voir : Merad J., Candy M., Pons J.-M., Bressy C., Catalytic enantioselective desymmetrization of *meso* compounds in total synthesis of natural products: towards an economy of chiral reagents, *Synthesis*, **2017**, 49, p. 1938.

[5] Roux C., Candy M., Pons J.-M., Chuzel O., Bressy C., Stereocontrol of all-carbon quaternary centers through enantioselective desymmetrization of *meso* primary diols by organocatalyzed acyl transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, p. 766.

[6] Merad J., Borkar P., Bouyon Yenda T., Roux C., Pons J.-M., Parrain J.-L., Chuzel O., Bressy C., Highly enantioselective acylation of acyclic *meso* 1,3-diols through synergistic isothiouraea-catalyzed desymmetrization/chiroablative kinetic resolution, *Org. Lett.*, **2015**, 17, p. 2118.

[7] Pour une revue, voir : Merad J., Pons J.-M., Chuzel O., Bressy C., Enantioselective catalysis by chiral isothiouraea, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 34, p. 5589.

[8] Merad J., Borkar P., Caijo F., Pons J.-M., Parrain J.-L., Chuzel O., Bressy C., Double catalytic kinetic resolution (DoCKR) of acyclic *anti*-1,3-diols: the additive Horeau amplification, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 16052.

Cette fiche a été réalisée par **Cyril BRESSY**, professeur à Aix Marseille Université (AMU), Institut des Sciences Moléculaires de Marseille (UMR 7313) (cyril.bressy@univ-amu.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.