

Effets non linéaires en catalyse asymétrique : un réseau de catalyseurs concurrents

Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2025.503.04>

Dans une situation courante, les deux énantiomères d'une molécule chirale présentent des propriétés chimiques et physiques équivalentes, notamment les températures d'ébullition et de fusion, la polarité et la densité. Certaines propriétés liées à la chiralité, que l'on pourrait appeler *propriétés chirales*, sont opposées entre les deux énantiomères. Par exemple, les deux énantiomères possèdent la propriété de faire tourner le plan de polarisation d'une lumière incidente polarisée, mais de façon opposée. Par conséquent, le pouvoir rotatoire d'un composé chiral devrait varier linéairement en fonction de son excès énantiomérique (ee), en absence de tout autre effet. L'induction asymétrique d'un auxiliaire chiral (le ligand) utilisé dans une réaction de catalyse asymétrique (figure 1a) étant établie comme une propriété chirale du système, nous pensons que l'énantio-sélectivité de la réaction (ee_{produit}) était toujours corrélée linéairement à l'excès énantiomérique de l'auxiliaire chiral (ee_{ligand}) utilisé.

En 1986, avec les premières observations expérimentales (et leur explication rationnelle !) par Henri Kagan démontrant que cette relation linéaire n'est pas toujours vraie, le domaine a changé radicalement [1-2]. Pour expliquer ces phénomènes, Kagan et ses collègues ont opposé la situation alors établie d'une espèce active combinant un centre métallique à un ligand (c'est-à-dire une espèce ML) à l'existence d'une espèce catalytique plus complexe, telle qu'une espèce contenant deux ligands chiraux sur le même centre métallique (l'espèce ML_2), ce qui a donné des courbes telles que présentées en figure 1b. Très rapidement,

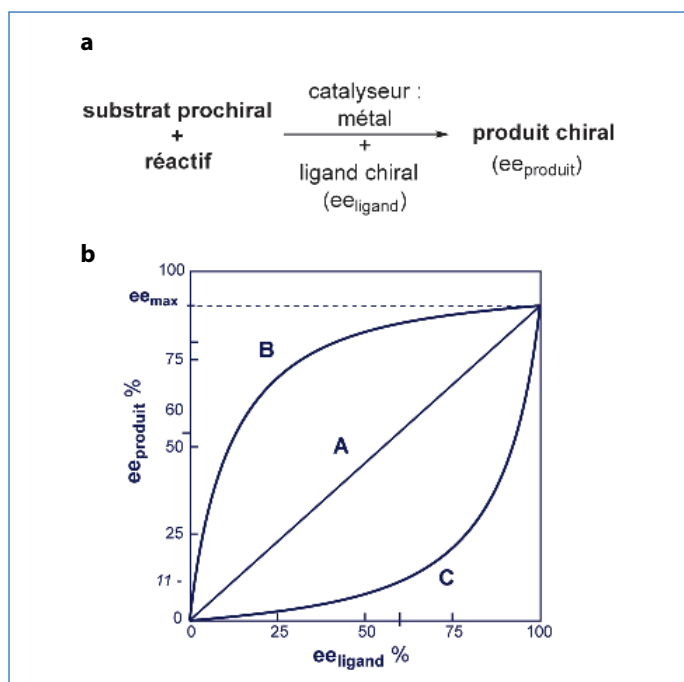


Figure 1 - a) Description générale d'une catalyse énantiosélective utilisant un centre métallique et un ligand chiral. b) Corrélation entre ee_{produit} et ee_{ligand} : linéarité (A), effet non linéaire positif (B) et négatif (C).

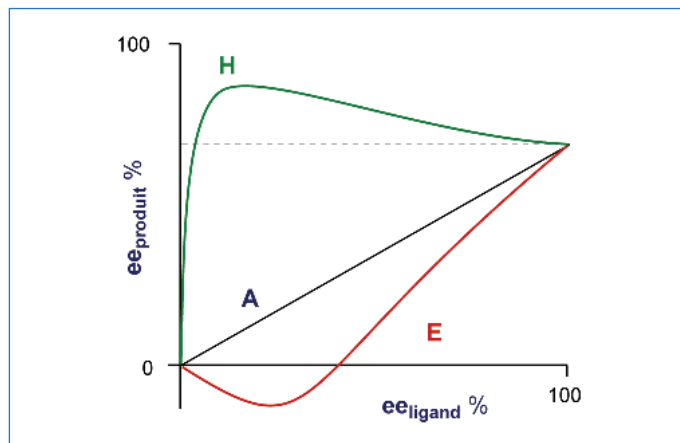


Figure 2 - Effet non linéaire hyperpositif (H) : le catalyseur est plus énantiosélectif lorsqu'il n'est pas énantipur ; effet non linéaire énantiodivergent (E) : la simple variation de l'excès énantiomérique du ligand permet d'obtenir de façon majoritaire soit l'un soit l'autre des énantiomères du produit ; la droite A représente la relation linéaire « classique ».

la communauté scientifique a constaté que les effets non linéaires ne sont pas des phénomènes isolés limités à quelques réactions spécifiques [3]. Ces nombreux cas, illustrés par des exemples expérimentaux, ont servi collectivement à valider les concepts, puis à en construire des variantes [4]. D'une part, ces effets fournissent des informations cruciales sur les mécanismes réactionnels et sont un outil analytique pour les chimistes. D'autre part, une explication rationnelle de ces phénomènes ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes d'enrichissement asymétrique [5].

Plusieurs catalyseurs actifs simultanément : des effets non linéaires « inattendus »

En 2020, notre équipe a fait une découverte qui a élargi le champ des connaissances sur les mécanismes de la catalyse énantiosélective. En étudiant la réaction d'un dialkylzinc avec le benzaldéhyde en présence de dérivés de l'éphédrine comme ligand, nous avons observé que la pureté énantiomérique du produit est meilleure lorsque le ligand n'est pas énantipur (courbe H, figure 2) [6]. Il s'agit du premier exemple expérimental d'un effet non linéaire « hyperpositif ». Cet effet a été rationalisé par la présence simultanée de plusieurs espèces actives à différents niveaux d'agrégation. Ces premiers résultats ont suggéré d'autres situations inédites : par exemple, un système catalytique qui peut donner les deux produits énantiomères en changeant uniquement l'excès énantiomérique du catalyseur (effet non linéaire « énantiodivergent », courbe E, figure 2) [7].

Nous avons étudié la même réaction avec un ligand chiral dérivé de la proline (figure 3). Trois variations structurales sur le ligand ont été effectuées en conservant la structure chirale originelle et les trois espèces ainsi obtenues ont été étudiées sur la même transformation. Ces trois ligands se sont avérés des systèmes

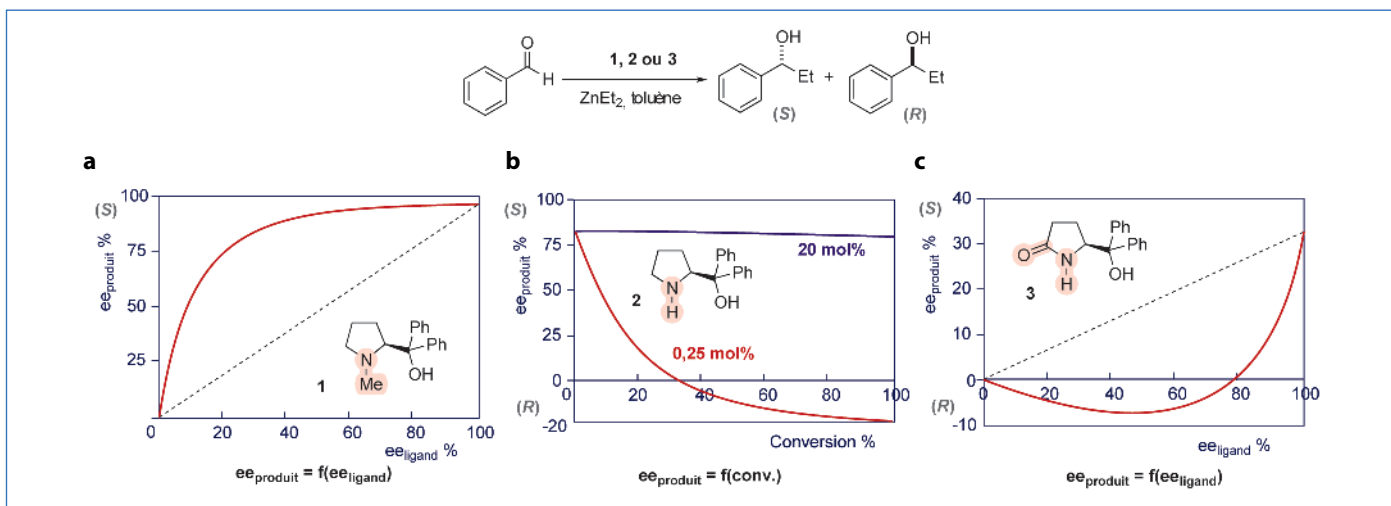


Figure 3 - Trois ligands dérivés de la proline pour la réaction d'alkylation : trois mécanismes différents. a) Effet non linéaire positif en présence du ligand 1. b) Évolution de l'énantiosélectivité de la réaction en fonction de sa conversion avec le ligand 2. c) Effet non linéaire énantiodivergent avec 3.

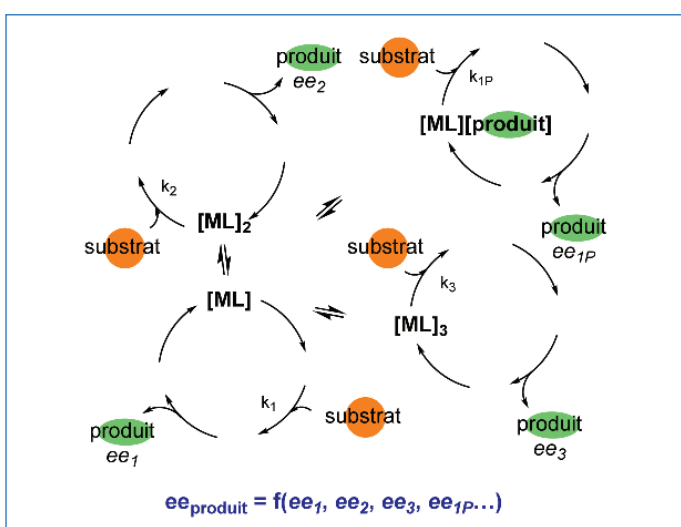


Figure 4 - La catalyse énantiosélective fait partie de la chimie des systèmes : l'énantiosélectivité de la réaction catalytique est la conséquence de plusieurs réactions en parallèle et en compétition : $ee_{produit} = f(ee_1, ee_2, ee_3 \dots ee_i; k_1, k_2 \dots k_i; \text{etc.})$. [ML][produit] : catalyseur formé du produit de la réaction et du complexe [ML].

énantiosélectifs, bien qu'avec des réseaux catalytiques différents [8]. L'étude mécanistique démontre que le ligand 1 se comporte suivant un schéma classique décrit par Kagan et Noyori (effet non linéaire positif, figure 3a).

En présence du ligand 2, une énantiodivergence au cours de l'avancement de la réaction a été observée (figure 3b), comportement dépendant de la charge de catalyseur présente (comparer 20 mol% et 0,25 mol%, figure 3b). Il s'agit d'un phénomène d'autoinduction généré par le produit de la réaction.

Enfin, en présence du ligand 3, un réseau de catalyseurs constitué d'espèces trimériques a été identifié. Cette situation permet d'observer un effet non linéaire énantiodivergent (figure 3c).

Les résultats démontrent que selon le ligand utilisé, le système catalytique n'est pas unique et peut être composé de nombreuses espèces catalytiques indépendantes qui diffèrent par leur structure moléculaire et forment ainsi un réseau de catalyseurs en

équilibre les uns avec les autres. Considérer une catalyse énantiosélective comme un réseau de catalyseurs chiraux interdépendants conduit à se concentrer sur l'ensemble du réseau de ces molécules plutôt que sur un composant unique. La figure 4 résume la situation : l'énantiosélectivité globale est dépendante de toutes ces espèces et des équilibres mis en jeu entre elles. Une approche rationnelle est de considérer la réaction étudiée comme une « chimie des systèmes » (*systems chemistry*). La chimie des systèmes est l'étude de mélanges complexes où l'accent n'est pas mis sur les composants chimiques individuels (ici le complexe métal-ligand), mais plutôt sur le réseau global des molécules en interaction et leurs propriétés émergentes (ici la configuration de l'énantiomère majoritaire et son énantio pureté) [9-10].

[1] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S. Zhao, C. Agami, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric synthesis: examples in asymmetric oxidations and aldolization reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, p. 2353-57, <https://doi.org/10.1021/ja00269a036>

[2] D. Guillaneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 9430-39, <https://doi.org/10.1021/ja00100a004>

[3] T. Satyanarayana, S. Abraham, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 456-94, <https://doi.org/10.1002/anie.200705241>

[4] M. Kitamura, S. Suga, H. Oka, R. Noyori, Quantitative analysis of the chiral amplification in the amino alcohol-promoted asymmetric alkylation of aldehydes with dialkylzincs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 9800-09, <https://doi.org/10.1021/ja981740z>

[5] T. Thierry, J. Frey, Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, Les effets non linéaires en catalyse asymétrique, *L'Act. Chim.*, **2024**, *491*, p. 40-49.

[6] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, Hyperpositive nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Nat. Catal.*, **2020**, *3*, p. 422-26, <https://doi.org/10.1038/s41929-020-0441-1>

[7] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Laponnaz, Hyperpositive non-linear effects: enantiodivergence and modelling, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, p. 12453-63, <https://doi.org/10.1039/d0sc04724d>

[8] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Laponnaz, Divergence of catalytic systems in the zinc-catalysed alkylation of benzaldehyde mediated by chiral proline-based ligands, *Nat. Synth.*, **2024**, *3*, p. 615-22, <http://dx.doi.org/10.1038/s44160-024-00491-y>

[9] J.-M. Lehn, From supramolecular chemistry towards constitutional dynamic chemistry and adaptive chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 151-160, <http://dx.doi.org/10.1039/b616752g>

[10] R.F. Ludlow, S. Otto, Systems chemistry, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, p. 101-108, <https://doi.org/10.1039/B611921M>

Cette fiche a été préparée par **Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ** (bellemin@unistra.fr), directeur de recherche au CNRS, Institut de physique et de chimie des matériaux de Strasbourg (IPCMS-CNRS/Université de Strasbourg).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpoulon@wanadoo.fr) et Julien LALANDE (jlalande@nordnet.fr). Elles sont en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.