

Les effets non linéaires en catalyse asymétrique

Résumé La catalyse asymétrique utilisant un catalyseur énanti-enrichi 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 énantiopureté. 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 énantiosélectivité. 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, l'énantiosélectivité permettant à la nature de réaliser la plupart des fonctions biologiques essentielles à la vie. En retraçant des éléments historiques jusqu'aux découvertes les plus récentes, cet article présente les différents mécanismes qui peuvent amener à ces effets non linéaires. 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 Non-linear effects in asymmetric catalysis

Asymmetric catalysis using an enantio-enriched 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 enantioselectivity allows nature to perform most of the biological functions essential to life. Tracing historical elements to the most recent discoveries, this article presents the various mechanisms that can lead to these non-linear effects. It also contextualizes the major contribution of Henri Kagan in the discovery and understanding of these phenomena.

Keywords Chirality, asymmetric catalysis, non-linear effect, organometallic chemistry.

En 1848, Louis Pasteur démontra que des solutions d'acide tartarique faisaient 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 énantiopurs. 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. Usuellement, la synthèse asymétrique fait appel à des réactifs qui sont déjà énantiopurs – l'auxiliaire chirale –

Lexique

- **Composé chirale** : espèce qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Cette espèce existe donc sous deux formes énantiomères entres elles.
- **Excès énantiomérique** : également appelé énantiopureté, l'excès énantiomérique (noté ee) 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 chirale possède un pouvoir rotatoire propre de valeur absolue identique, mais de signe opposé. Ainsi, un mélange racémique possède un pouvoir rotatoire nul.

- **Hétérochirale** : se dit d'une espèce constituée de plusieurs motifs de différents énantiomères.
- **Homochirale** : se dit d'une espèce constituée de la répétition de plusieurs motifs du même énantiomère.
- **Scalémique** : un mélange scalémique est un mélange de deux énantiomères en proportions différentes (c'est-à-dire avec un excès énantiomérique $0 < ee < 100$).

et qui seront utilisés pour générer la molécule souhaitée en utilisant cette énantiopureté. En catalyse asymétrique, le catalyseur – souvent un ligand chirale 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) s'avèrent d'une grande portée pour la compréhension des mécanismes intimes en catalyse ou en synthèse chimique [2]. 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 existent 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⁽¹⁾. 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

Effets non linéaires positif (+)-NLE et négatif (-)-NLE

Afin d'illustrer nos propos, imaginons un catalyseur énantiopur qui va générer un produit avec un excès énantiomérique de 90 % (c'est-à-dire que $ee_{\max} = 90\%$). Dans une situation dite linéaire (voir encadré 1), l'excès énantiomérique du produit (ee_p) est proportionnel à celui du ligand (ee_L). Ainsi, si le catalyseur utilisé n'est plus énantiopur mais possède un excès énantiomérique d'uniquement 60 % ($ee_L = 60\%$), alors l'excès énantiomérique attendu pour le produit devrait être de $(60 \times 90)/100 = 54\%$ (figure 1B).

Dans de nombreuses situations, ce n'est pas ce qui est observé. On parle alors d'effet non linéaire (« non-linear effect », NLE) qui peut être soit positif ((+)-NLE ou aussi amplification asymétrique) si l'excès énantiomérique du produit est supérieur à 54 %, soit négatif ((-)-NLE ou appauvrissement asymétrique) si l'excès énantiomérique du produit est inférieur à 54 %. Ces deux situations sont illustrées par les courbes A et C (figure 1) avec des excès énantiomériques de 85 % dans le cas d'un (+)-NLE et 11 % dans le cas d'un (-)-NLE. 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 énantiopur, il sera néanmoins possible d'obtenir le produit avec une énantiopureté proche de celle attendue avec un système complètement énantiopur. D'un point de vue conceptuel, dans l'exemple figure 1, une molécule ayant un ee

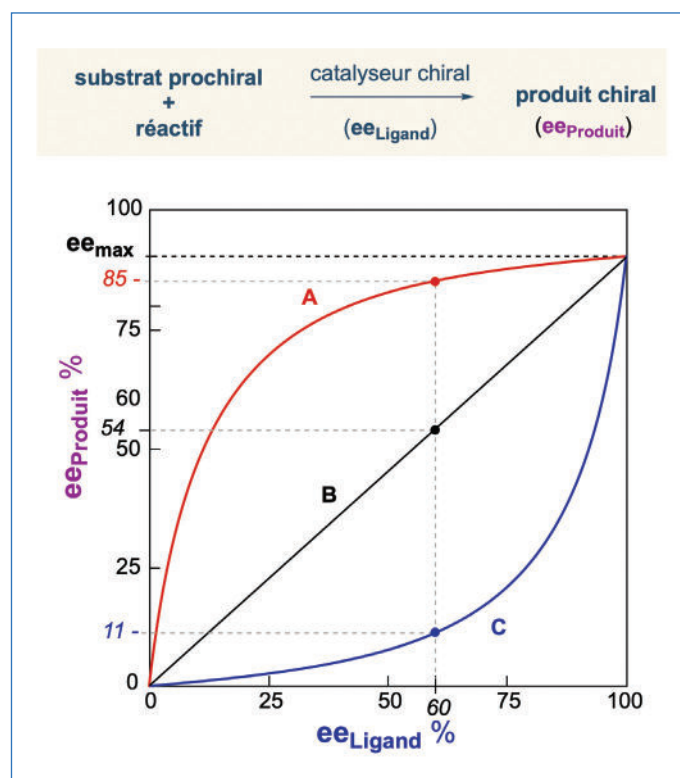


Figure 1 - Trois situations possibles entre l'excès énantiomérique du produit (ee_{Produit}) et l'excès énantiomérique du ligand (ee_{Ligand}) lors d'une réaction asymétrique. Dans une situation linéaire, ee_{Produit} est proportionnel au ligand (B) ; la courbe rouge illustre un effet non linéaire positif (A), la courbe bleue illustre un effet non linéaire négatif (C). ee_{\max} est la valeur de l'énantiosélectivité obtenue avec le ligand énantiopur.

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.

Effets non linéaires hyperpositif et énantiodivergent

Il convient de définir une autre classe d'effets non linéaires que 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 énantiopur. La figure 2A illustre cette situation : ici le ligand énantiopur 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 énantiosélectif lorsqu'il n'est pas énantiopur ! Kagan avait proposé d'appeler cette situation « effet non linéaire hyperpositif » [3]. Ce n'est qu'en 2020 (soit vingt-six ans plus tard) que nous avons découvert le premier exemple expérimental de NLE hyperpositif, avec un mécanisme qui s'avère différent de l'hypothèse originale de Kagan (comme nous le verrons plus loin) [7].

Dès la première publication de Kagan sur le sujet des NLE, de nombreux scientifiques sont devenus curieux de ce phénomène et ont déterminé la courbe $ee_{\text{Produit}} = f(ee_{\text{Ligand}})$. Dans quelques rares circonstances, les courbes obtenues se sont avérées inhabituelles ; il s'agit d'effets non linéaires énantiodivergents, dont au moins quatre exemples sont décrits dans la littérature scientifique [8-11]. Un NLE énantiodivergent se traduit par une inversion de l'énantiosélectivité 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

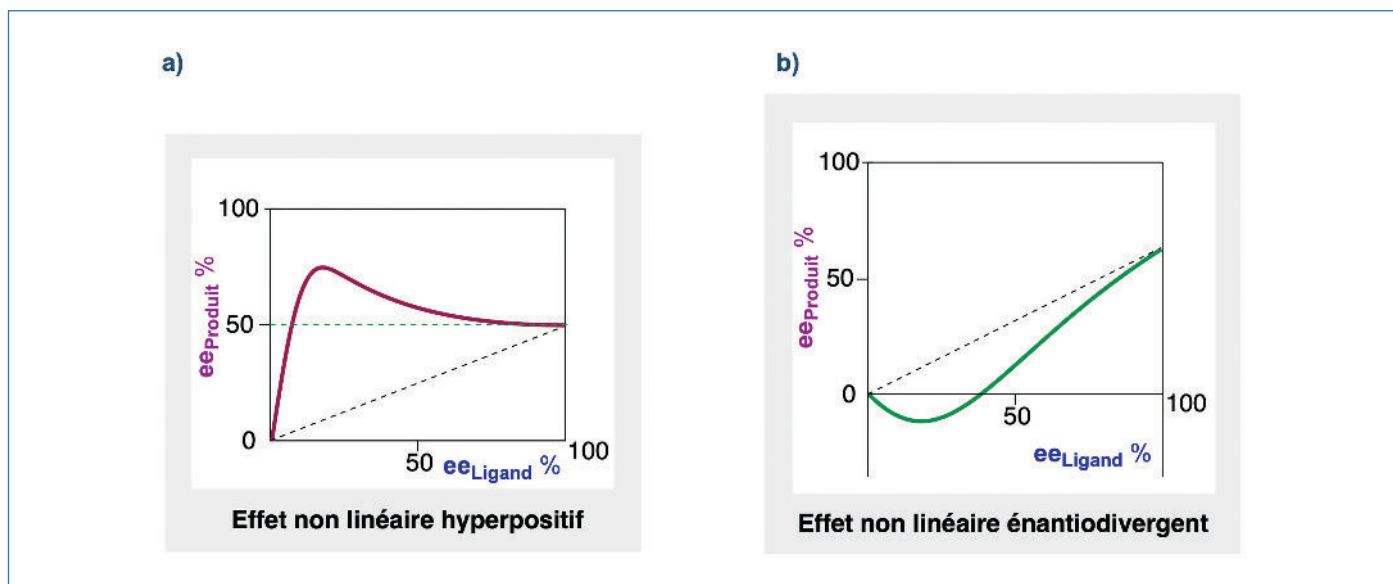


Figure 2 - a) Exemple schématique d'un effet non linéaire hyperpositif. L'excès énantiomérique du produit peut être plus grand avec un catalyseur non énantio pur qu'avec un catalyseur énantio pur. b) Exemple schématique d'un effet non linéaire énantiodivergent. Les deux énantiomères du produit peuvent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

Encadré 1

Propriété de chiralité et linéarité

Deux énantiomères d'une molécule ont les mêmes propriétés physiques et chimiques. Par exemple, le point d'ébullition d'une molécule chirale sera indépendant de la proportion d'énantiomères qu'elle contient. En revanche, les propriétés chirales de chaque énantiomère seront opposées, comme le pouvoir rotatoire par exemple (signe positif pour un énantiomère et signe négatif pour l'autre énantiomère). Par conséquent, la quantification directe de ladite propriété chirale en fonction de la proportion des deux énantiomères (c'est-à-dire son excès énantiomérique) aboutira à une relation linéaire.

deux énantiomères 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 énantiomère du produit est obtenu majoritairement (valeur positive d'ee). À l'inverse, lorsque l'excès énantiomérique du ligand est inférieur à 40 %, c'est l'autre énantiomère du produit qui devient majoritaire (le ee_p passe alors à des valeurs négatives) alors que l'énantiomère majoritaire du catalyseur est toujours le même.

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.

Pour faciliter au maximum la compréhension des systèmes, nous avons normalisé les notations utilisées dans les figures et les diagrammes (voir encadré 2).

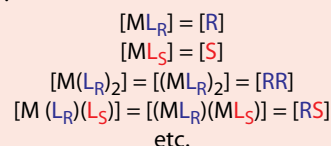
L'agrégation au cœur de ces phénomènes

Les travaux du groupe de Kagan prennent racine sur les études de Horeau et Guetté sur les effets physiques inhabituels de mélanges scalémiques causés par des interactions diastéréomériques [12]. Wynberg et Feringa avaient ensuite étendu ce concept à des réactivités chimiques inhabituelles [13].

Encadré 2

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, ML_2 , ML_3 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 :



Ainsi, c'est l'agrégation du catalyseur qui est à l'origine des effets non linéaires, hormis certaines exceptions dans des processus multi-étapes [14-15]. 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 ou nettement moins active, le réservoir, dont la proportion est représentée par la fraction α (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 l'excès énantiomérique du catalyseur actif. 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}), créant ainsi un écart

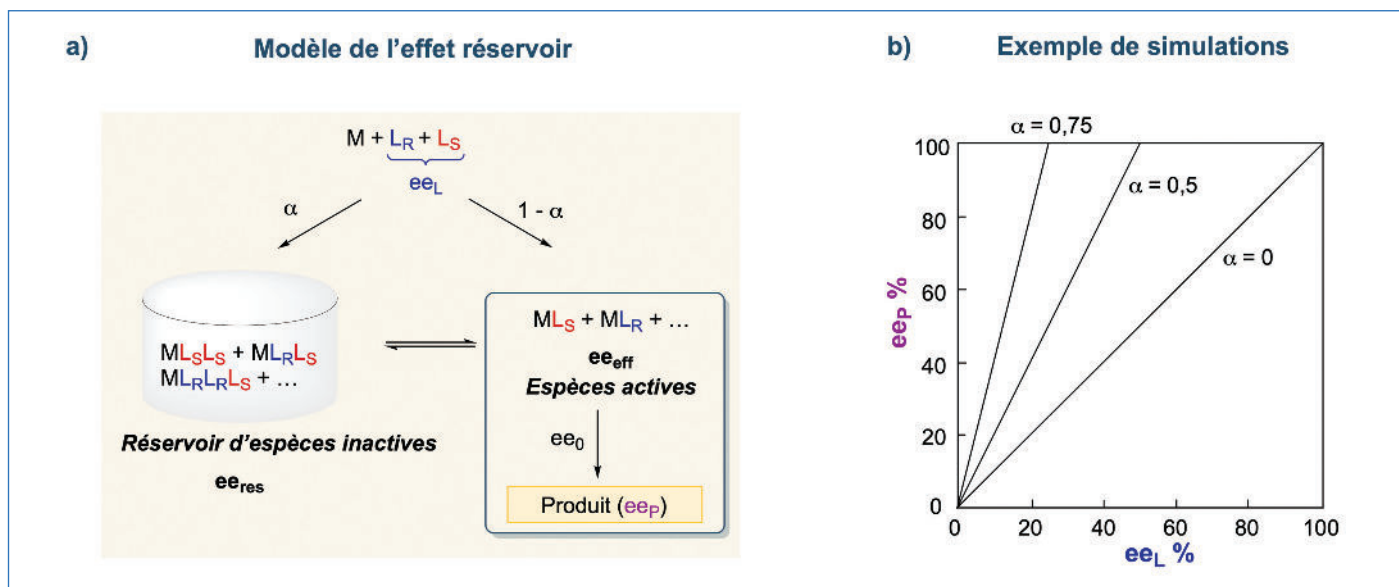


Figure 3 - a) Schéma général pour le modèle de l'effet réservoir qui permet de simuler l'effet sous la forme d'une droite $ee_P = f(ee_L)$. L' ee_P dépend de la proportion du réservoir (α) et son excès énantiomérique (ee_{res}). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$, avec $ee_0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

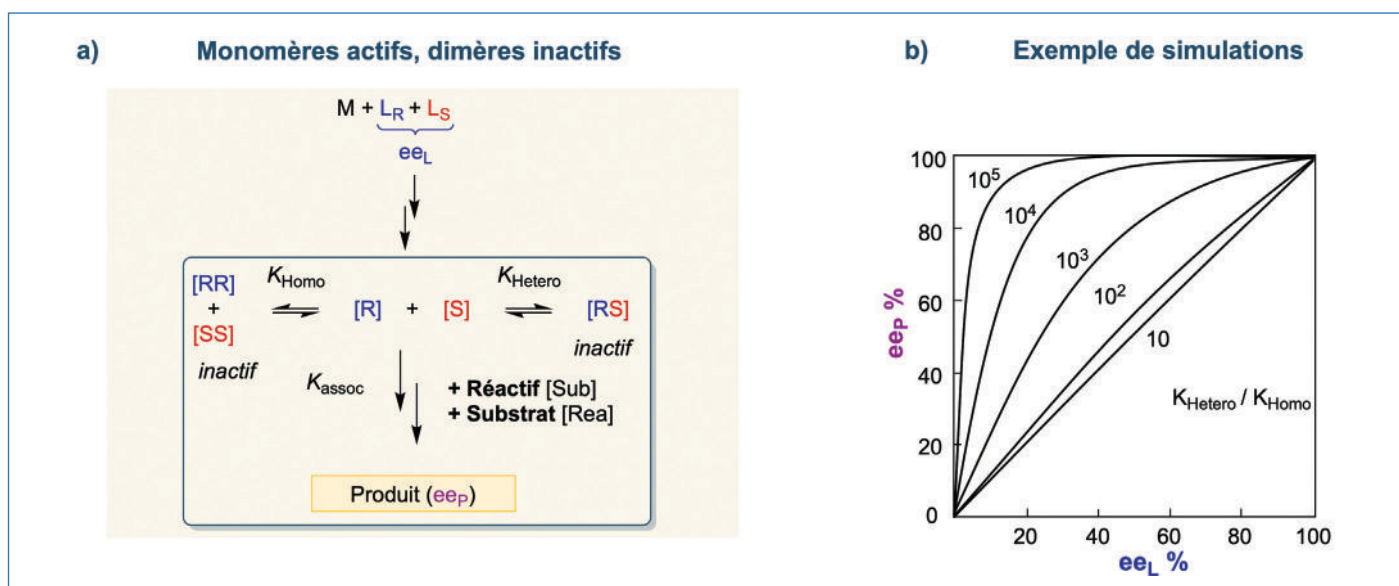


Figure 4 - a) Schéma général pour le modèle de Noyori (monomères actifs, dimères inactifs). b) Exemple de simulation avec le modèle $ee_{eff} = f(ee_L)$ pour $K_{Homo} = 10^2 M$; $K_{assoc} = 50 M^{-2}$; $[C_{tot}] = 10 mM$; $[Reactif] = [Substrat] = 500 mM$ (attention la publication utilise les constantes de dissociation et non d'association dans les équations) [18].

à la situation linéaire. En revanche, le modèle mathématique proposé ne permet pas de simuler des courbes de NLE : seule une droite peut être obtenue, 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 Kagan et 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 d'alkylation d'aldéhyde en présence du ligand diaminoisobornéol (réaction décrite figure 9A), le groupe de Noyori a développé un modèle conceptuellement proche de l'effet réservoir (figure 4) [16-18]. Le milieu réactionnel est composé d'espèces chirales catalytiquement actives (notées R et S, voir encadré 2) 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 ($K_{Hetero} > 2K_{Homo}$; 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 ($K_{Hetero} < 2K_{Homo}$), l'agrégation est majoritairement homochirale et résulte en un (-)-NLE. Dans le cas spécial de $K_{Hetero} = 2K_{Homo}$, 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

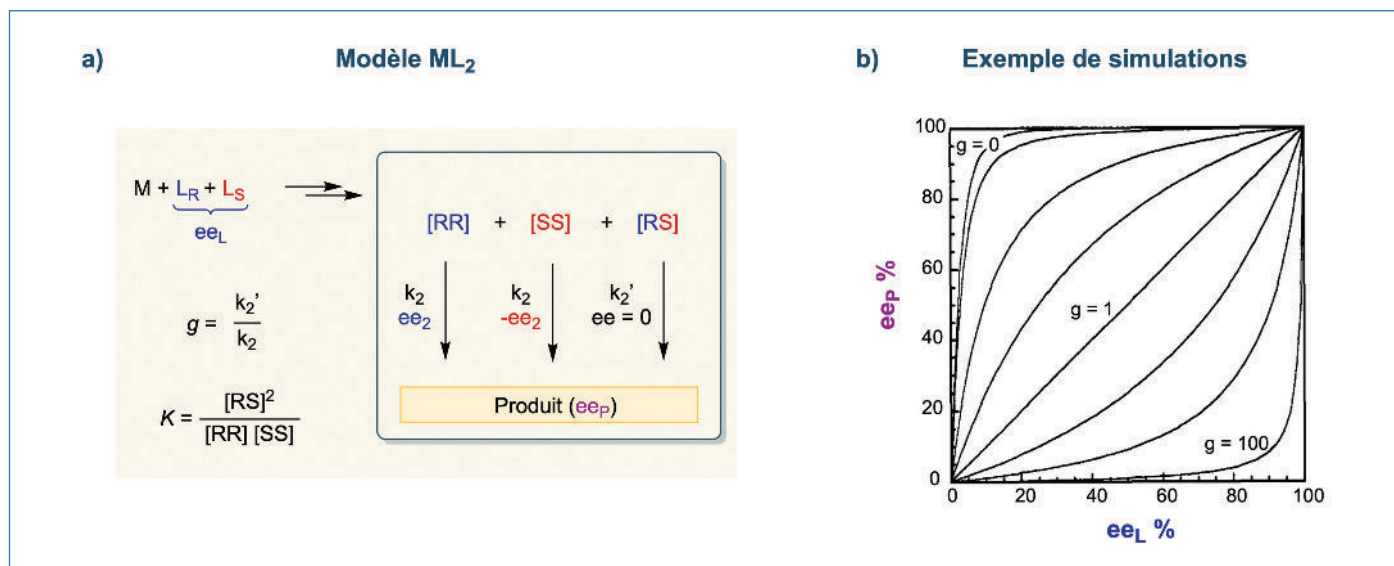


Figure 5 - a) Schéma général pour le modèle ML_2 qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$ (Éq. 3). L' ee_p dépendra de ee_L , de l'énantioselectivité des dimères, des quantités relatives des catalyseurs présents et de leur réactivité relative g . b) Exemple de courbes pour le modèle ML_2 avec $K = 2\,500$, $ee_2 = 100\%$ et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$) [3].

introduites dans les équations différentielles d'un modèle cinétique qui rend compte des phénomènes et permet la simulation de courbes de NLE (ou, inversement, la détermination de constantes à partir d'une courbe expérimentale).

Les modèles ML_n : un seul niveau d'agrégation

Les modèles ML_n ($M = \text{métal}$, $L = \text{ligand}$; applicable également à une stoechiométrie métal/ligand 1:1 notée alors $(ML)_n$) développés par Kagan 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. [3]. 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 énantioselective 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 K) 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 obtenue de l' ee_p en fonction de ee_L est le résultat de ces trois espèces catalysant la réaction avec des vitesses différentes (k_2 et k_2').

Bien que les modèles ML_2 et de Noyori soient différents, les deux n'ont qu'un seul type de catalyseur donnant le produit chiral (respectivement RR/SS ou R/S) ; les deux donnent des courbes d'allure 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 [19].

• Modèle ML_3

Cette équivalence d'aspect de courbe n'est plus forcément vraie pour un système à un degré d'agrégation plus élevé : le modèle ML_3 (figure 6A) peut donner des courbes similaires (sans être forcément identiques ; figure 6B, haut) à ML_2 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 énantioselectif, 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].

Le modèle monomère-dimère $ML1-2$

Ce modèle, que nous avons proposé en 2020 [11], 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⁽²⁾.

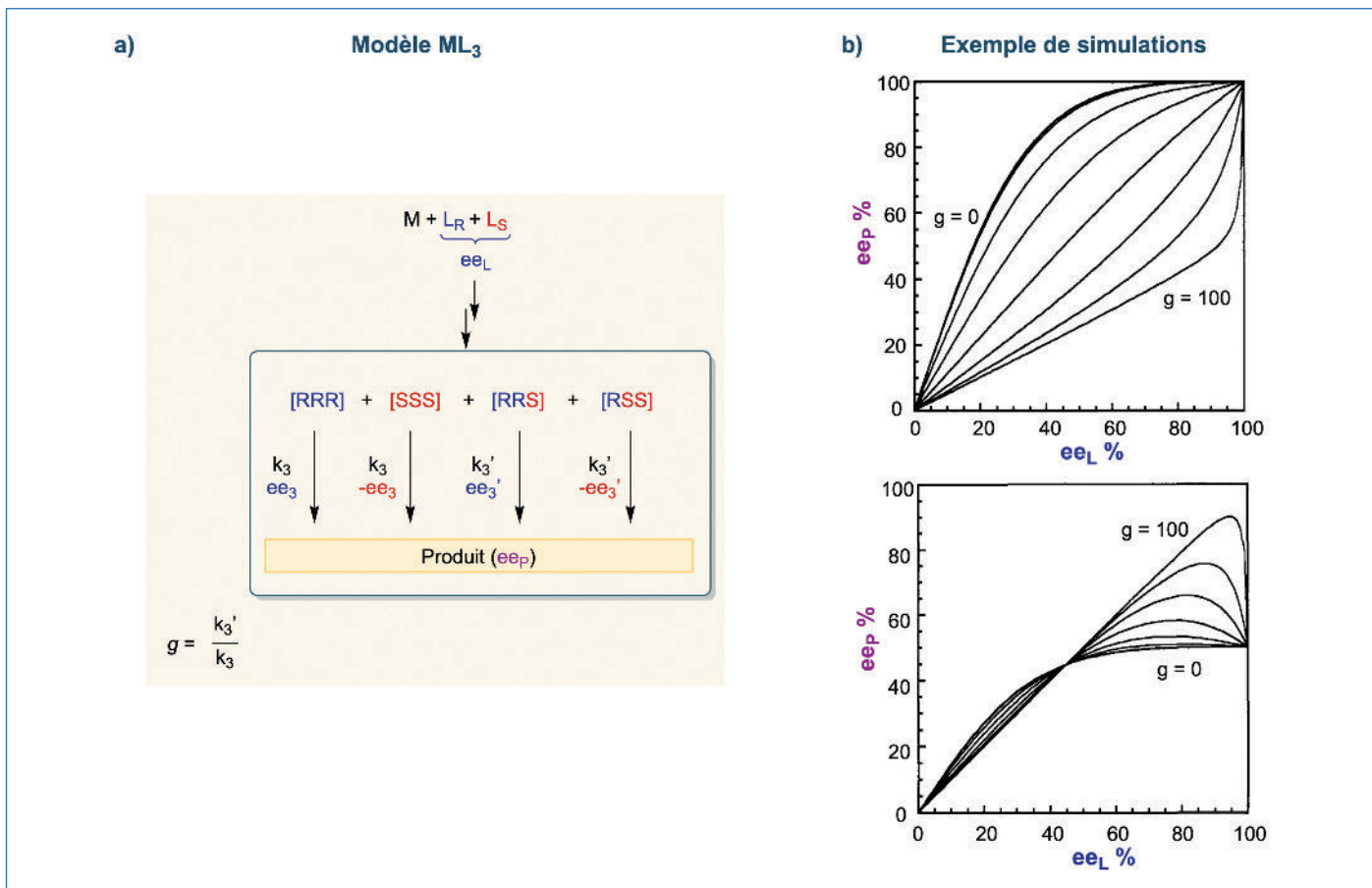


Figure 6 - a) Schéma général pour le modèle ML₃ qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$. L' ee_p dépendra de ee_L , de l'énantiosélectivité des espèces trimériques et de leur réactivité relative g . b) Modélisation de courbes pour le modèle ML₃ dans deux cas différents de ee_3 et ee_3' et pour différentes valeurs de g ($0 < g < 100$) (haut : $ee_3 = 100\%$, $ee_3' = 50\%$; bas : $ee_3 = 50\%$, $ee_3' = 100\%$ [3]).

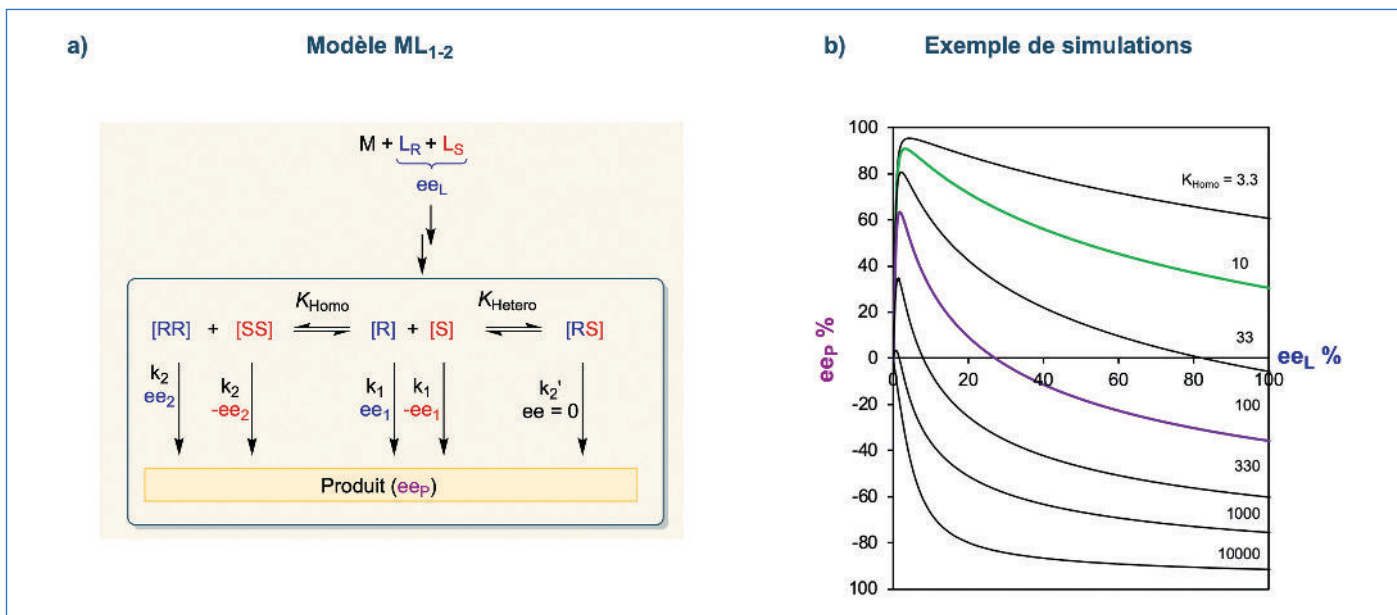


Figure 7 - a) Schéma général pour le modèle ML₁₋₂ qui permet de simuler les courbes $ee_p = f(ee_L)$. L' ee_p dépendra de l'activité des espèces monomériques et dimériques. b) Exemple de simulation de courbes pour le modèle ML₁₋₂ avec $K_{Hetero} = 330\,000$, $k_1 = k_2 = 10\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$, $k_2' = 0$, $ee_1 = 100\%$, $ee_2 = -100\%$, $[\text{Cat}_{tot}] = 0,11\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ et différentes valeurs de K_{Homo} [11].

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 dimérisation (K_{Homo} et K_{Hetero}). La *figure 7A* montre le schéma général du modèle.

La *figure 7B* présente un exemple de simulation dans des conditions qui peuvent donner lieu à des courbes non standards. Considérons un équilibre fortement décalé vers la formation de dimères hétéochiraux 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

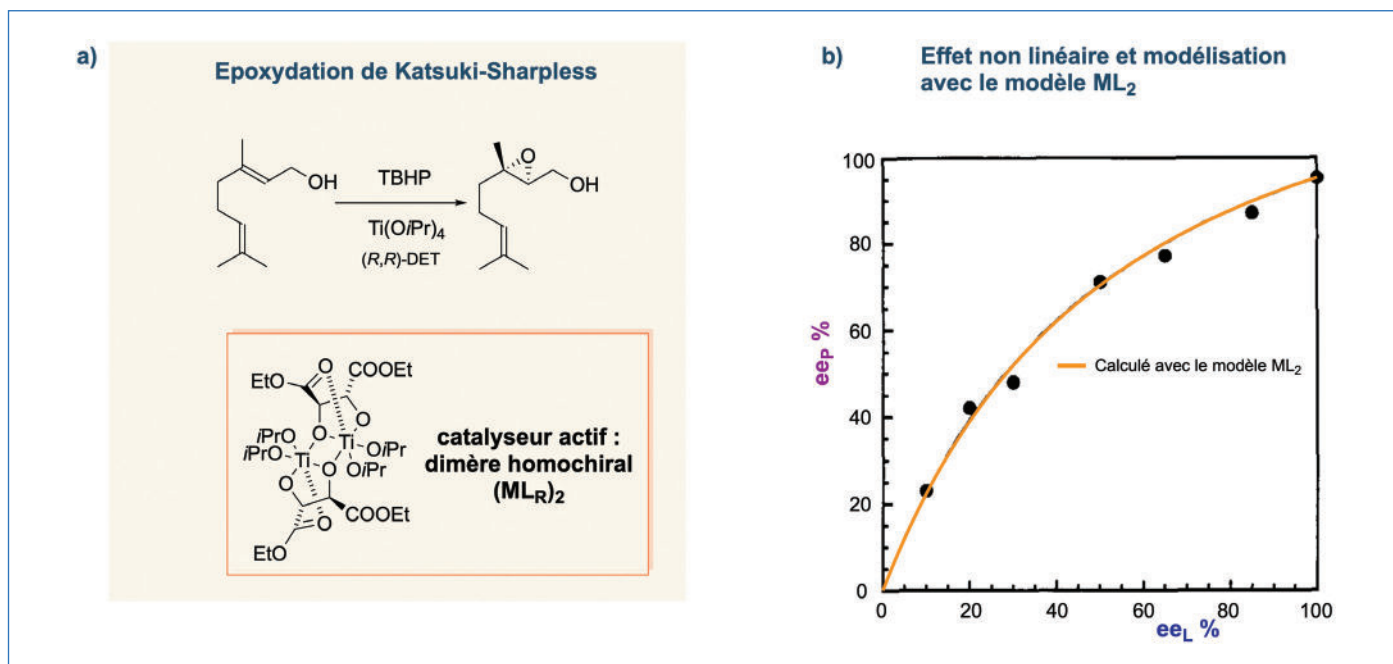


Figure 8 - a) Réaction d'époxydation asymétrique de Katsuki-Sharpless avec le gérianiol comme substrat et le diéthyltartrate comme ligand chiral (énantiomère majoritaire *R,R*). L'espèce active est un complexe dimérique de titane homochiral (ML_2). b) Effet non linéaire observé ; superposition des résultats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

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_{Homom} , 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 $K_{Homom} = 10$) et l'effet énantiodivergent (comme la courbe violette, $K_{Homom} = 100$). 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 (respectivement $R + RR$ et $RRR + RRS$, ainsi que leurs énantiomères respectifs) et la possibilité d'induire des NLE 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 Kagan a été l'époxydation de Katsuki-Sharpless, qui fait intervenir un complexe de titane(IV) avec le tartrate de diéthyle comme ligand chiral [20]. Le complexe catalyse la réaction d'époxydation d'alcools allyliques par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle ($tBuOOH$ (TBHP)) et l'on observe un (+)-NLE (figure 8). Des études spectroscopiques, notamment par RMN, 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.

Réaction d'addition de dialkylzinc sur un aldéhyde

• Ligand diaminoisobornéol

L'addition asymétrique de dialkylzinc sur des aldéhydes catalysée par des aminoalcools a été développée par Oguni et Omi, puis étudiée par le groupe de Noyori, en particulier avec le diaminoisobornéol (DAIB) comme ligand (figure 9) [16, 21]. Celui-ci est non seulement un excellent catalyseur asymétrique (90 à 98 % d' $ee_{Produit}$) mais montre un des (+)-NLE les plus marqués à l'époque [17-18]. 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 espèces ont pu être isolées et entièrement caractérisées par spectroscopie de RMN et par diffraction des rayons X. 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.

• Ligands éphédrine

L'addition d'un dialkylzinc sur des aldéhydes aromatiques est aussi efficacement catalysée par d'autres aminoalcools chiraux, tels que les dérivés de l'éphédrine. Au sein du laboratoire, nous avons étudié en détail la réactivité de ce type de ligands 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 (NBE) [7, 22] (figure 10B), ainsi qu'avec le ligand *N*-pyrrolidinylnoréphédrine (NPNE) [23]. Les résultats observés sont dus à la conjonction de deux phénomènes : la précipitation

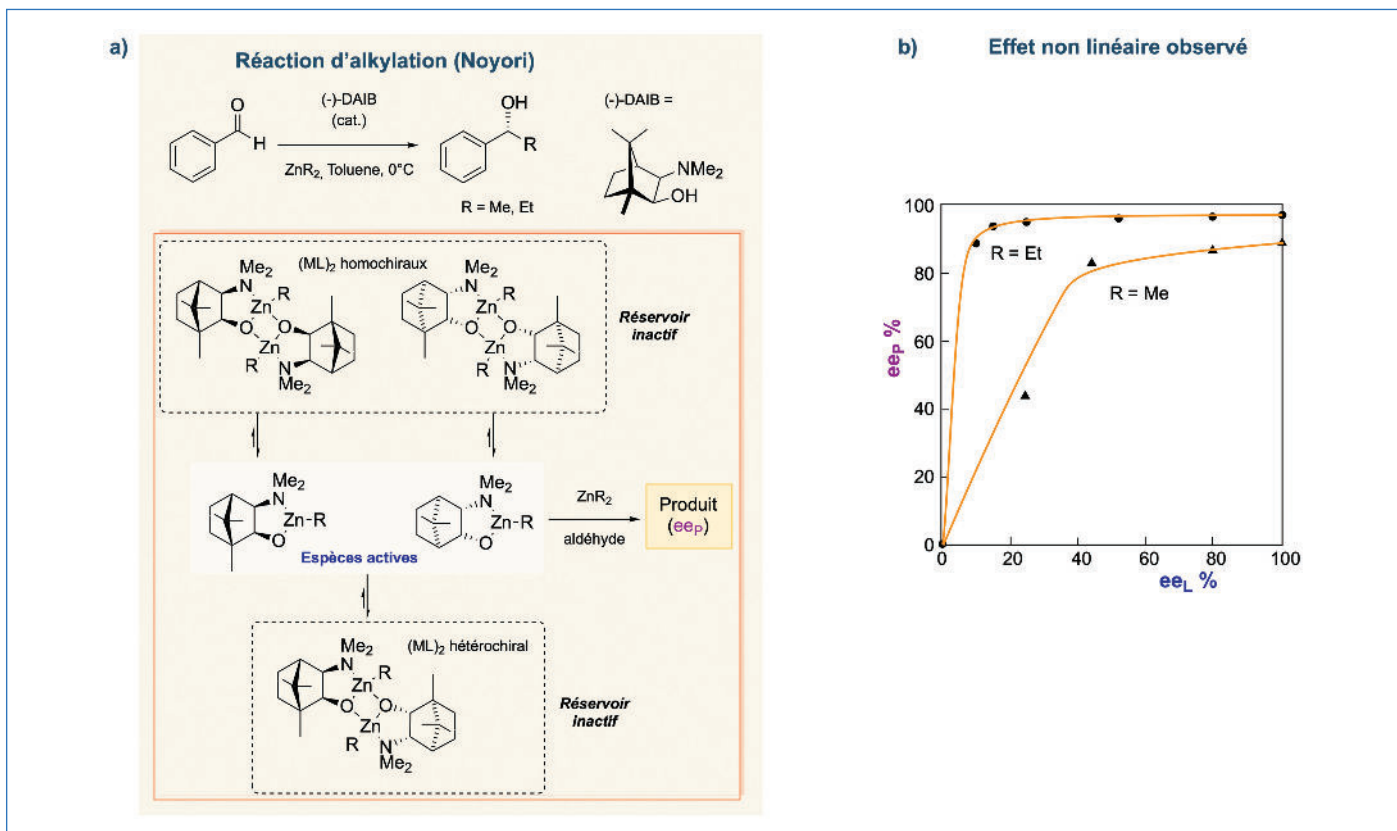


Figure 9 - a) Réaction d'alkylation du benzaldéhyde, catalysée par le DAIB. Mécanisme selon le modèle de la figure 4 : l'ee_P global est une conséquence du rapport R/S des catalyseurs monomériques actifs ; les dimères sont inactifs et forment un réservoir. Le rapport R/S des catalyseurs actifs dépend 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 ZnEt₂ ou ZnMe₂ comme réactif [18].

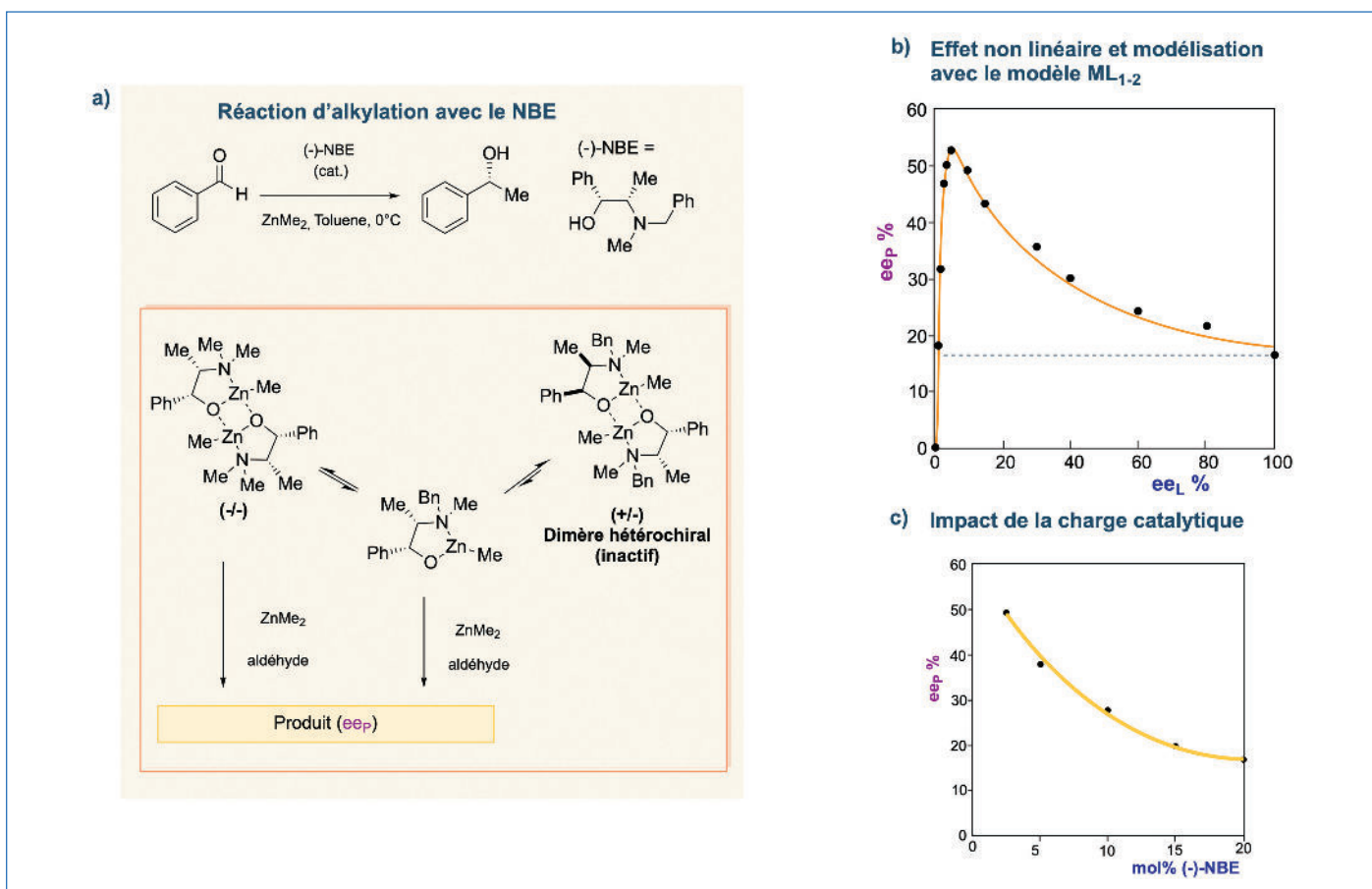


Figure 10 - a) Réaction d'alkylation catalysée par le NBE. b) Corrélation entre l'effet hyperpositif observé (points en noir) et la modélisation utilisant le modèle monomère-dimère (voir figure 7). c) Impact de la charge catalytique sur l'ee du produit avec le ligand énantio pur (-)-NBE [7, 24].

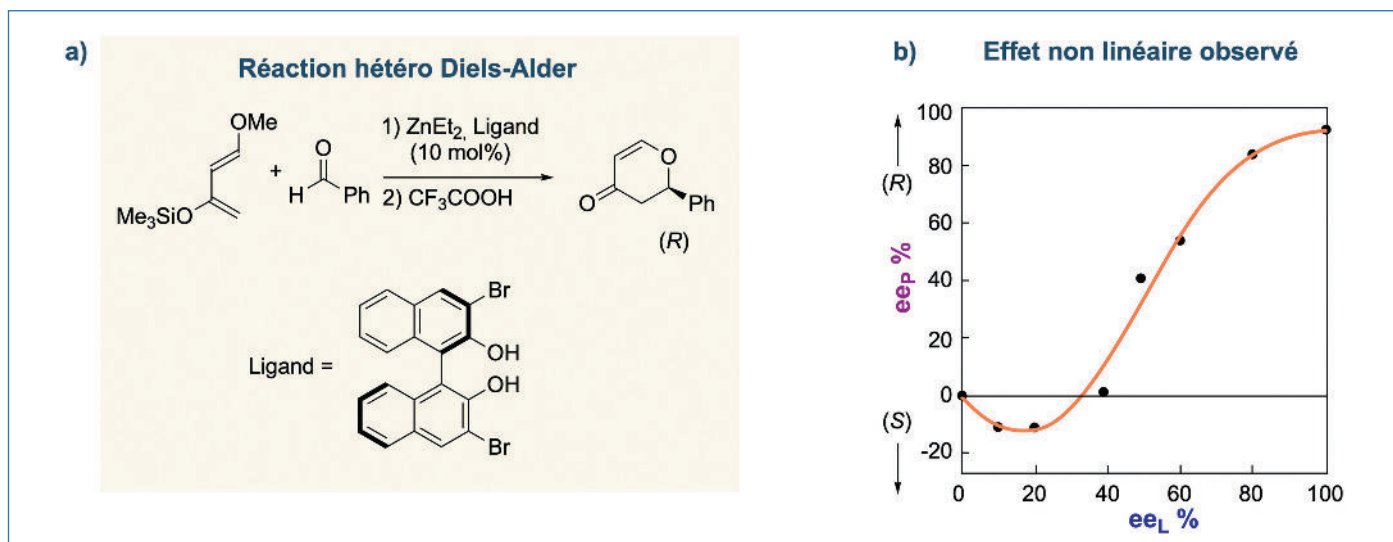


Figure 11 - a) Réaction de type Diels-Alder catalysée par un complexe de zinc chiral. b) Effet non linéaire observé ; le signe du produit peut être inversé en variant l'excès énantiomérique du ligand. La forme énantiodivergente de la courbe pourrait être expliquée par un mécanisme de type ML_{1-2} [10, 25].

des dimères racémiques qui vont constituer un réservoir inactif et laisser l'énantiomère majoritaire en solution. Celui-ci va donner des catalyseurs monomériques et dimériques en compétition (et en équilibre) pour donner le même produit mais avec des énantiosélectivités différentes. Ces conclusions ont été étayées par différentes études, notamment par spectroscopie de RMN. 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 la plus énantiosélective – ee_{Produit} augmente, alors qu' ee_{Ligand} diminue. Une expérience simple pour vérifier cette hypothèse est présentée (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 $\text{ML}/(\text{ML})_2$ (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*-méthylphédrine (NME) [11] : nous passons alors d'un énantiomère de produit à l'autre en variant ee_{Ligand} .

Réaction de Diels-Alder énantiodivergente

La réaction de Diels-Alder est une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de cycles à six 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 en 2008 par le groupe de Yu en utilisant un complexe titane-BINOL fonctionnalisé. Un NLE positif a été observé, suivi d'un effet énantiodivergent à mesure que l' ee du ligand BINOL

utilisé diminuait [9]. 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) [10, 25]. 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 $\text{ML}-\text{ML}_2$ tel que nous l'avons décrit précédemment, c'est-à-dire un catalyseur de zinc mononucléaire $[\text{ML}]$ en compétition avec un catalyseur dinucléaire de type $[\text{ML}]_2$, ou éventuellement à des niveaux d'agrégation plus élevés. Il serait donc très intéressant de reprendre les travaux avec ces nouvelles avancées.

Vers la chimie des systèmes

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 [26]. 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 schématiquement les différents modèles expliquant 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 NLE hyperpositifs ou les NLE énantiodivergents.

Réciproquement, l'observation expérimentale d'un NLE et la forme de la courbe permettent de remonter au mécanisme qui en est l'origine. Ainsi, l'étude expérimentale $ee_{\text{produit}} = f(ee_{\text{Ligand}})$ 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 [27]. En effet, en présence de plusieurs types de catalyseurs énantiomériques en compétition (comme le modèle ML₁₋₂), nous avons récemment démontré (théoriquement et expérimentalement) que des configurations de paramètres peuvent conduire à des tracés linéaires. Ainsi la recherche d'effets non linéaires reste un outil utile pour trouver des preuves de l'agrégation, mais elle doit être complétée par d'autres méthodes analytiques afin d'éviter toute conclusion erronée.

La vie telle que nous la connaissons est homochirale, mais l'origine de l'homochiralité biologique est une question qui intrigue depuis longtemps les scientifiques. L'une des explications plausibles se trouve dans les mécanismes d'amplification asymétrique, qui sont l'un des aspects les plus fascinants des effets non linéaires. Un chemin vers la vie peut être vu comme un enchevêtrement croissant de complexité chimique et physique [28]. Il existe un nouveau domaine de recherche – appelé « chimie des systèmes » – qui cherche à comprendre les origines chimiques de l'organisation biologique en étudiant l'émergence des propriétés du système plutôt que de ses composants isolés. Les effets non linéaires pourraient être pris en compte dans ce contexte de complexité et nos travaux récents renforcent l'idée que cette approche devrait être envisagée [29].

Les auteurs remercient le CNRS, l'Université de Strasbourg, l'ITI QMat et l'ITI CSC pour le financement de ces travaux, ainsi que Jean Pierre Foulon et Julien Lalonde pour leurs conseils avisés.

(1) 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.

(2) Ce modèle peut également être appliqué à un équilibre ML/ML₂.

[1] L. Pasteur, Mémoire de L. Pasteur sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique et sur la cause de la polarisation rotatoire, *C. R. Acad. Sciences*, **1848**, T. 26, p. 535-539.

[2] C. Puchot, O. Samuel, E. Dunach, S.-H. 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.

[3] D. Guillauneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, p. 9430-39.

[4] C. Girard, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric synthesis and stereoselective reactions: ten years of investigation, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, p. 2922-59.

[5] T. Satyanarayana, S. Abraham, H.B. Kagan, Nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2009**, 48, p. 456-494.

[6] D. G. Blackmond, The origin of biological homochirality, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **2019**, 11, a032540.

[7] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Hyperpositive nonlinear effects in asymmetric catalysis, *Nat. Catal.*, **2020**, 3, p. 422-426.

[8] P. Wipf, N. Jayasuriya, S. Ribe, On the role of chiral catalysts in the alkenyl zirconocene/zinc addition to aldehydes: a study of ligand loading and asymmetric amplification, *Chirality*, **2003**, 15, p. 208-212.

[9] X.-B. Yang, J. Feng, J. Zhang, N. Wang, J.-L. Liu, X.-Q. Yu, BINOL-titanium catalyzed hetero-Diels-Alder reactions, *Org. Lett.*, **2008**, 10, p. 1299-302.

[10] H. Du, J. Long, J. Hu, X. Li, K. Ding, 3,3'-Br₂-BINOL-Zn complex: a highly efficient catalyst for the enantioselective hetero-Diels-Alder reaction, *Org. Lett.*, **2002**, 4, p. 4349-52.

[11] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Hyperpositive non-linear effects: enantiodivergence and modelling, *Chem. Sci.*, **2020**, 11, p. 12453-463.

[12] A. Horeau, J.P. Guetté, *Tetrahedron*, **1974**, 30, p. 1923-31.

[13] H. Wynberg, B. Feringa, Enantiomeric recognition and interactions, *Tetrahedron*, **1976**, 32, p. 2831-34.

[14] M. Kalek, G.C. Fu, Caution in the use of nonlinear effects as a mechanistic tool for catalytic enantioconvergent reactions: intrinsic negative nonlinear effects in the absence of higher-order species, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, p. 4225-29.

[15] C. Ali, D.G. Blackmond, J. Burés, Kinetic rationalization of nonlinear effects in asymmetric catalytic cascade reactions under Curtin-Hammett conditions, *ACS Catal.*, **2022**, 12, p. 5776-85.

[16] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, Catalytic asymmetric induction. Highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, p. 6071-72.

[17] M. Kitamura, S. Okada, S. Suga, R. Noyori, Enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes promoted by chiral amino alcohols. Mechanism and nonlinear effect, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, p. 4028-36.

[18] 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. 9800-809.

[19] M. E. Noble-Terán, T. Buhse, J.-M. Cruz, C. Coudret, J.-C. Micheau, Nonlinear effects in asymmetric synthesis: a practical tool for the discrimination between monomer and dimer catalysis, *ChemCatChem*, **2016**, 8, p. 1836-45.

[20] M.G. Finn, K.B. Sharpless, Mechanism of asymmetric epoxidation. 2. Catalyst structure, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, p. 113-126.

[21] N. Oguni, T. Omi, Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by a small amount of chiral 2-amino-1-alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, p. 2823-24.

[22] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Observation of hyperpositive non-linear effect in catalytic asymmetric organozinc additions to aldehydes, *Chirality*, **2020**, 32, p. 1250-56.

[23] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Observation of hyperpositive non-linear effect in asymmetric organozinc alkylation in presence of *N*-pyrrolidinyl norephedrine, *Molecules*, **2022**, 27, 3780.

[24] Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Non-linear effects in asymmetric catalysis: impact of catalyst precipitation, *ChemCatChem*, **2022**, 14, e202200165.

[25] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, K. Ding, One catalyst for two distinct reactions: sequential asymmetric hetero Diels-Alder reaction and diethylzinc addition, *Tetrahedron*, **2005**, 61, p. 9465-77.

[26] T. Thierry, Y. Geiger, S. Bellemin-Lapponnaz, Catalyst or catalyst system? Nonlinear behaviour and the limits of mechanistic understanding in proline-based asymmetric catalysis, *Nat. Synth.*, accepté ; *ChemRxiv*, Cambridge Open Engage, **2023**, DOI 10.26434/chemrxiv-2023-qgm7t.

[27] Y. Geiger, T. Achard, A. Maise-François, S. Bellemin-Lapponnaz, Absence of non-linear effects despite evidence for catalyst aggregation, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 21, p. 2916-2922.

[28] J.M. Lehn, Perspectives in chemistry-steps towards complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 2836-50.

[29] Voir les grandes lignes des effets non linéaires: https://fr.wikipedia.org/wiki/Effets_non_lin%C3%A9aires_en_catalyse_asym%C3%A9trique

Thibault THIERRY¹, postdoctorant, **Johanna FREY**², attachée de recherche (lauréate du prix SCF-DCO Henri Kagan 2021), **Yannick GEIGER**³, postdoctorant (lauréat du prix SCF-DCO Henri Kagan 2020), et **Stéphane BELLEMIN-LAPONNAZ**^{*1}, directeur de recherche CNRS, président de la division SCF Chimie de coordination.

¹Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS), Université de Strasbourg-CNRS UMR 7504.

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

³Stratingh Institute for Chemistry, University of Groningen, Nijenborgh 4 (Pays-Bas).

* bellemin@unistra.fr