

2 REDUCTIONS ASYMETRIQUES

La transformation de la liaison double de type C=O, C=N ou C=C de manière catalytique et énantiosélective en son produit de réduction correspondant reste une modification majeure en chimie organique. La recherche que nous avons menée au laboratoire s'est d'ailleurs inscrite dans un de ces champs : la réduction du lien C=O. Il nous apparaît donc logiquement utile de décrire les différentes approches qui jusqu'à présent ont été expérimentées, les différents succès obtenus et de passer en revue certaines applications du domaine industriel qui illustreront au mieux l'utilité que revêt ce type de réduction.

2.1 Introduction

On s'attardera ici principalement sur les différents systèmes catalytiques développés à ce jour. Une étude plus détaillée du mécanisme réactionnel, en particulier dans le cas du transfert d'hydrure au ruthénium, fera ultérieurement l'objet d'une partie importante.

2.1.1 Réduction par les oxazaborolidines

Les réducteurs au bore sont connus depuis longtemps pour leur action sur des composés carbonylés, il est donc naturel que leur potentiel ait été examiné dans le cadre de réductions énantiosélectives. Le système de Corey^{22, 23} (schéma 13), utilisant des oxazaborolidines chirales fournit de très bons résultats (rendement quantitatif à t.a. en quelques minutes seulement, ee de 95% et plus). Cependant, la charge en catalyseur (typiquement 10 mol%), l'incompatibilité des boranes avec certaines fonctions limitèrent quelque peu leur utilisation dans ce domaine, sans toutefois gêner des applications en temps qu'acides de Lewis chiraux dans la réaction de Diels-Alder²⁴ et en formation de β -lactones à partir d'aldéhydes et cétènes²⁵.

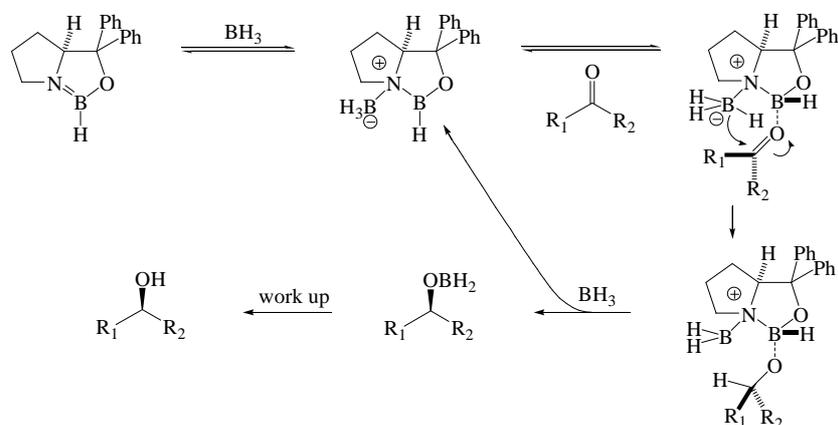


schéma 13

2.1.2 Réduction énantiosélective par transfert d'hydrure

Le transfert d'hydrure, défini comme « la réduction d'un lien insaturé par l'intermédiaire d'un donneur d'hydrogène en présence d'un catalyseur » peut se schématiser comme suit (schéma 14) ; M représente généralement un métal de transition.

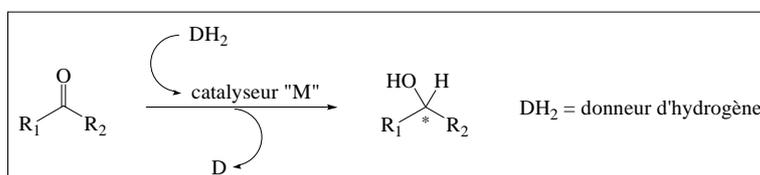


schéma 14

Jusqu'au début des années 90, la réduction catalytique énantiosélective par transfert d'hydrure se situait bien en deçà des performances offertes à la fois par les oxazaborolidines et le complexe Ru-BINAP de Noyori, utilisé lui en hydrogénation. Ce dernier souffrait toutefois du désavantage initial qu'un hétéroatome coordinant devait être présent sur la cétone à réduire afin de coordiner le métal.

Deux mécanismes furent décrits et coexistent pour expliquer la réduction par transfert d'hydrure²⁶ : le transfert direct d'hydrogène et la voie hydrique.

2.1.2.1 Transfert direct d'hydrogène

Il s'agit d'un mécanisme concerté, impliquant un état de transition à six chaînons où le donneur et l'accepteur d'hydrogène sont tous deux proches en même temps du centre métallique. Une vue très simplifiée en est proposée au schéma 15 ; ceci s'apparente donc clairement à la réduction de type Meerwein-Ponndorf-Verley. Ici le donneur d'hydrogène n'est autre que l'*isopropanol* et l'accepteur, la cétone prochirale.

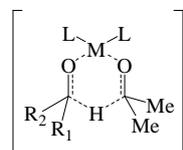


schéma 15

2.1.2.2 La voie hydrique

La réduction procède par étapes successives (schéma 16), un donneur d'hydrure se coordine au métal afin de créer un hydrure métallique, lequel sera alors à même de réagir avec l'accepteur, soit une cétone prochirale, par exemple.

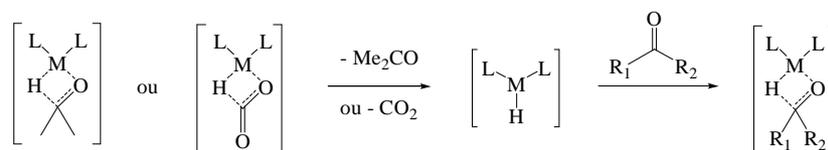


schéma 16

Ici encore le mécanisme est volontairement simplifié, et de toute manière très dépendant du donneur d'hydrure et du métal utilisé. En général, les métaux de transition usent préférentiellement de la voie hydrique.

Une avancée d'envergure dans ce domaine fut réalisée par Bäckvall qui en 1991, mit en lumière combien pouvait s'avérer importante l'utilisation d'une base²⁷, notamment dans son système reposant sur du $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ associé à une quantité catalytique de NaOH ; cet ajout permettait un accroissement très net de l'activité catalytique pour le système de réduction

fonctionnant avec l'*isopropanol*. Avant cela, le transfert d'hydrure basé sur le ruthénium était fréquemment accompli à hautes températures.

Les donneurs d'hydrogène communément employés pour l'hydrogénation par transfert d'hydrure sont l'*isopropanol* (associé à une base qui joue le rôle de co-catalyseur) et l'acide formique (utilisé en mélange azéotropique avec la triéthylamine). Alors que le système *i*-PrOH/Base souffre de la défaveur de l'équilibre thermodynamique, ce qui impose donc l'usage d'un nombre élevé d'équivalents pour atteindre de bonnes conversions, le système HCO₂H/Et₃N n'autorise pas, lui, de conditions réversibles (schéma 17) et favorise d'emblée de bonnes conversions. Un manque d'efficacité sur certains substrats peut toutefois lui être reproché.

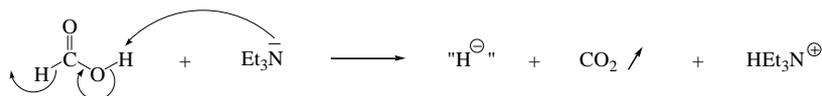


schéma 17

2.2 Ligands utilisés

Parvenir à réduire un substrat correctement implique de disposer du couple métal-ligand adéquat, ce qui signifie que les propriétés électroniques et stériques sont d'une importance majeure. Les conditions réactionnelles font habituellement l'objet d'une optimisation, elles aussi. En ce sens, beaucoup de ligands ont été testés en réduction²⁸, notamment par transfert d'hydrure, le plus souvent associés aux métaux tels que le rhodium, l'iridium ou le ruthénium. Les classes représentatives seront exposées ci-dessous en regard des atomes complexants, accompagnées d'exemples et d'une description de l'efficacité des systèmes catalytiques.

2.2.1 Ligands de type « O,O »

Les ligands de type BINOL **18** ont évidemment trouvé application dans la cadre des réductions énantiosélectives²⁹. Ceci peut s'illustrer comme suit (schéma 18), dans le cadre d'une réduction au borane de l'acétophénone. Les meilleurs ee, de l'ordre de 75-80 % sont obtenus dans des solvants chlorés, avec des rendements de 90 %.

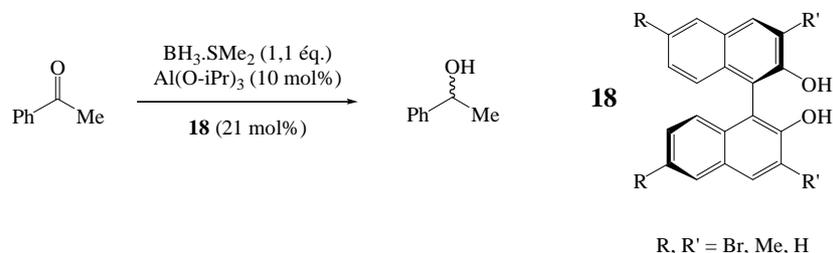


schéma 18

Le temps de réaction typique est de 10 minutes, par contre la charge en ligand est particulièrement importante. Notons encore que la variation de substituants entraîne dans certains cas l'obtention de l'alcool secondaire de stéréochimie opposée.

Plus récemment, ce type de ligand fut également utilisé par Wills³⁰ *et al.* dans le cadre d'hydrogénation asymétrique de β -cétoesters. Les ee obtenus sont excellents (jusqu'à 99 %) et résultent d'une influence conjointe de l'encombrement stérique élevé et de substituants peu électro-négatifs. Le BINOL est utilisé conjointement à une diamine chirale, suivant ainsi la méthode initiée par Noyori et sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

Citons encore les ligands de type **20** (schéma 19) utilisés en réduction de cétones par le catécholborane associé au titane³¹, et qui dérivent d'expériences utilisant des ligands de type TADDOL (**19**) et analogues. Les ligands de type BODOL (**21**) montrèrent une efficacité accrue en ce qui concerne les alcools secondaires énantiomériquement enrichis dérivant de cétones aliphatiques avec des ee compris entre 85 et 90 %, pour des rendements de l'ordre de 80 %.

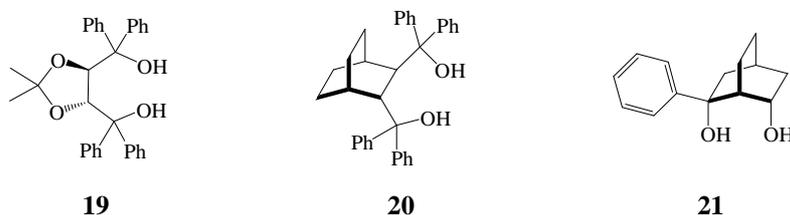


schéma 19

2.2.2 Ligands de type « P,P »

Les diphosphines représentent une classe elle aussi très importante de ligands chiraux dont dérive bon nombre de structures. Certaines d'entre elles sont présentées au schéma 20 et sont notamment utilisées dans le cadre de l'hydrogénation au Rh d'arylénamides³².

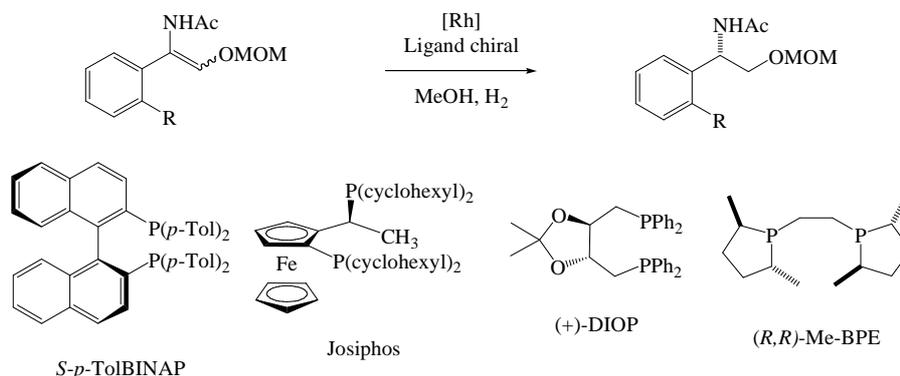


schéma 20

Lorsque R = H, les rendements sont quasi quantitatifs et les ee sont de respectivement 32, 35, 84 et 96 % pour la (*S*)-*p*-TolBINAP, la Josiphos, la (+)-DIOP et la (*R,R*)-Me-BPE. La (+)-DIOP en conditions optimisées permet d'atteindre des ee excellents compris entre 95 et plus que 99.9 % ee pour une conversion de 100 %³³. Un travail récent utilise des phosphines de structures voisines des BPE, sous forme de dimères cette fois. Elles portent alors la chiralité sur le phosphore, ce qui conduit à de bons voire très bons ee (99 %)³⁴.

Les Synphos (schéma 21), structurellement assez proches des BINAP, ont été évalués en réduction (Ru / H₂) d' α - et β -cétoesters ainsi que de cétones fonctionnalisées et ont fourni d'excellents résultats³⁵. Les conversions sont quantitatives et le produit désiré est habituellement obtenu avec une énantiosélectivité souvent supérieure à 99 %. Un désavantage de la méthode réside dans le temps de réaction, généralement de 24 h, même à des températures de l'ordre de 50 à 80 °C.

D'autres structures faisant partie de familles telles les PhanePhos, les HexaPHEMP et les P-Phos sont également présentées au schéma 21.

Lorsqu'elles sont couplées à des diamines chirales dans les processus d'hydrogénation au ruthénium, leurs performances se révèlent particulièrement attractives^{36, 37}. Cette idée d'associer une diamine et une diphosphine au sein du même complexe catalytique revient à Noyori, et nous prendrons ultérieurement le temps d'en décrire les détails.

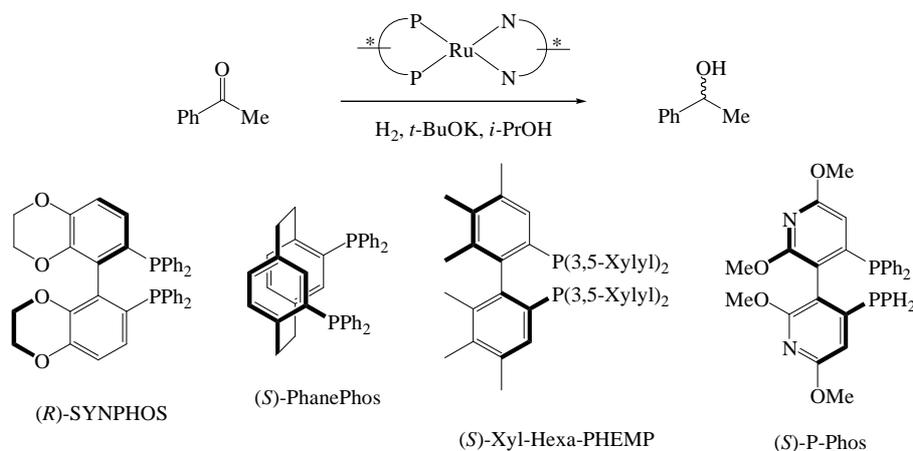


schéma 21

On notera généralement des conversions typiquement de 98 % et plus, et des ee de 99 % dans le cadre de la réduction de l'acétophénone. La très grande efficacité de ce système de réduction mena Chirotech Technology à l'utiliser industriellement pour la production d'arylalcools³⁸ à température ambiante, sous 8 atm de H₂, avec des taux catalytiques de 0,02 à 0,01 % et en 5 à 6 h.

On citera encore le travail de Nelson *et al.* portant sur l'évaluation des qualités de diphosphines de conformations rigides **22**, toujours concernant la réduction de l'acétophénone³⁹, et dont la synthèse aisée est présentée au schéma 22. Il semble qu'à ce jour elles n'aient pas encore fait l'objet de tests d'énantiosélectivité.

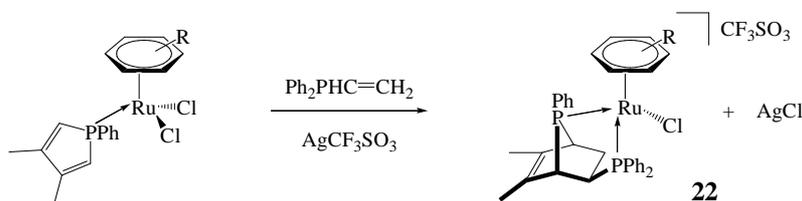


schéma 22

2.2.3 Ligands de type « P,N »

L'azote, du fait particulier de sa paire libre, laisse entrevoir des possibilités dans le domaine de la complexation aux métaux, et consécutivement en catalyse usant des métaux de transition. Il est donc logique que l'attention des chimistes se soit portée à évaluer des ligands hybrides contenant à la fois l'azote et le phosphore comme atomes complexants.

Les ligands de type PNH ont fait l'objet d'un travail de recherche mené par Hii⁴⁰ *et al.* Leur synthèse aisée est présentée au schéma 23, ils furent évalués en réduction de l'acétophénone par le système classique Ru / KOH / *i*-PrOH. La réduction de l'oxyde de phosphine permet d'accéder facilement à un deuxième type de ligand (« R » est ici un groupe portant un stéréocentre). Les performances de ces ligands (1 mol%, 2h, 29 °C) restent modestes au vu des meilleurs ee obtenus avec **23** et **24** et respectivement de 45 % (29 % conv.) et 43 % (63 % conv.).

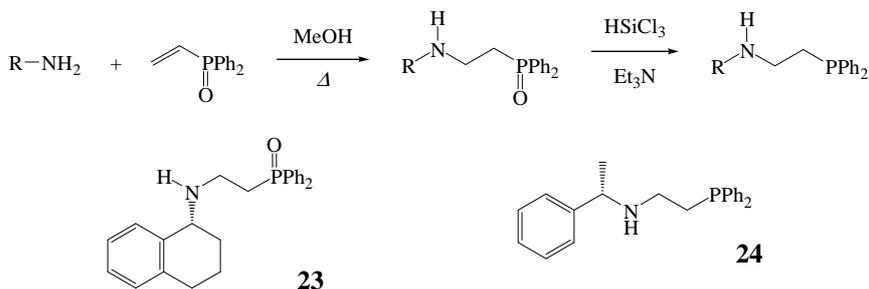


schéma 23

Une autre étude visant à déterminer l'importance des groupes présents sur ce type de ligands à été conduite⁴¹, usant également du système Ru /

KOH / *i*-PrOH, grâce à la modularité aisément exploitée lors de leur synthèse, brièvement décrite au schéma 24. Si l'on considère l'induction asymétrique, le centre chiral « R¹ » de **25** s'avère d'une influence dommageable, à l'inverse de « R² » qui se révèle d'un effet positif.

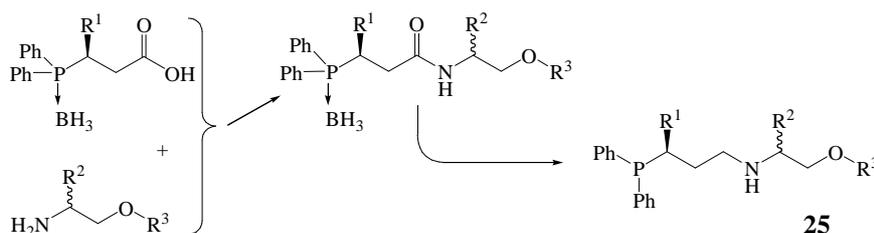


schéma 24

Les ligands de type β-aminophosphine dérivés de la noréphédrine ont été testés en hydrogénation asymétrique de l'acétophénone⁴². Comme le montre le schéma 25, ils peuvent conduire à des complexes dimériques de Ru **26**. Bien que d'excellentes conversions aient pu être obtenues, les ee sont restés modestes (47 % max) malgré les différentes conditions imaginées. Ils ont été utilisés sous forme de complexes hybrides **27**, ce qui conduit effectivement à conserver l'excellente activité et augmenter l'énantiosélectivité ; celle-ci ne dépasse toutefois pas 72 %.

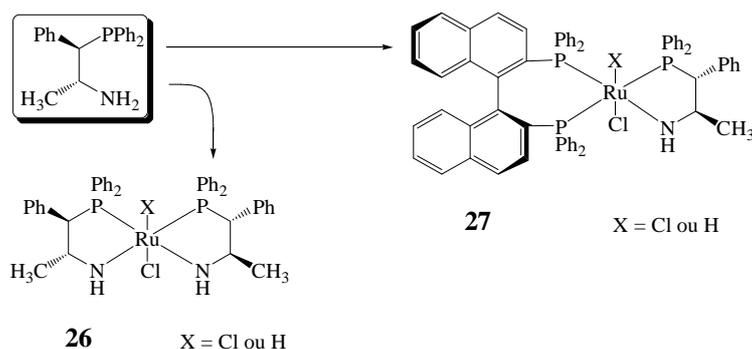


schéma 25

L'observation de ce qui précède concernant l'efficacité de systèmes « P,P » associés à des diamines chirales amène à considérer que deux ligands « P,N » pourraient être couplés au sein d'un même molécule, offrant un

complexe tétradentate potentiellement efficace, ce que développèrent plusieurs équipes⁴³⁻⁴⁵ (schéma 26).

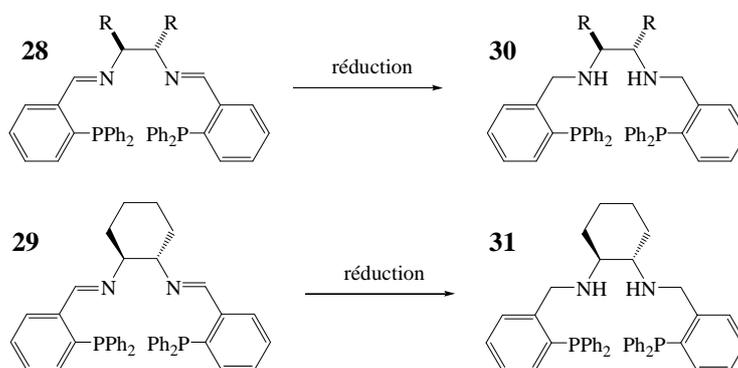


schéma 26

Le transfert d'hydrure sur cétones aromatiques fut également investigué au moyen de ligands tels que **28**, **29** et leurs amines de réduction correspondantes **30**, **31**. Dans ce cadre, la diimine **29** fut comparée à la diamine **31** : lorsque le transfert s'opère par un centre métallique à l'iridium, les ligands **29** (conv. = 20-40 %, ee = 20-40 %) sont moins efficaces que leurs correspondants **31** (conv. \geq 90 % dans la majorité des cas et ee de 80 à > 90 %) et les taux catalytiques peuvent descendre jusqu'à 1 :10000. Si le transfert s'opère sous l'intervention du ruthénium comme centre métallique, les performances catalytiques sont ici aussi tout à fait appréciables (conv. \geq 90 % souvent, et variable pour le reste des cas ; ee de 80 à > 90 %, voire > 99 %). Il a de plus été montré que dans ce cas, le ruthénium pouvait être introduit sous forme de cluster de Ru₃(CO)₁₂, ce qui n'est pas toléré par les systèmes usant de BINAP, DIOP ou du ligand de Trost. Récemment, Gao *et al.* ont développé une version de ces ligands pouvant opérer en milieu aqueux⁴⁶. Les énantiométries restent très bonnes (> 90 %) ainsi que les rendements.

Il convient encore de citer les complexes développés par Le Floch⁴⁷ (**32**) et Fu⁴⁸ (**33**), décrits au schéma 27, et qui présentent tous deux une excellente activité. **32** permet d'obtenir de très bons ee dans le cadre de

l'hydrosilylation au ruthénium ; l'énantiosélectivité des systèmes de type **33** doit encore être évaluée.

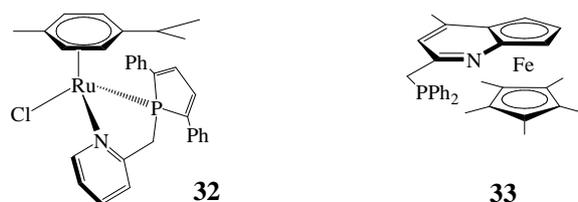


schéma 27

On parlera encore des oxazolinylphosphines ferrocéniques notamment employées en oxydation asymétrique par le groupe de Uemura⁴⁹, ainsi que le montre le schéma 28. Il s'agit ici non pas de réduire une cétone de manière asymétrique, mais bien de parvenir à oxyder sélectivement un des deux énantiomères alcooliques, le dédoublement cinétique induit un enrichissement en énantiomère non oxydé. Dans cet exemple, le S-phényléthanol est obtenu avec une pureté optique pouvant aller jusqu'à 99,9 %. D'autres alcools secondaires ont été obtenus à partir du mélange racémique de leurs énantiomères, et ce avec des rendements en général proches de 90 % (rdt. normés sur 50 % = max.) et des ee souvent proches, voire supérieurs à 95 %, le tout en 30-40 min dans la plupart des cas.

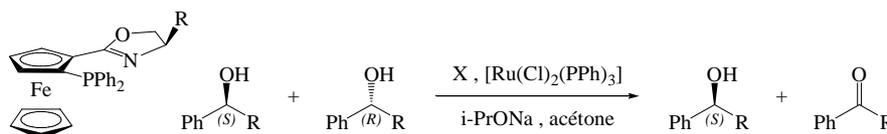


schéma 28

2.2.4 Ligands de type « P, N, O »

Des ligands de structure tridentate « P,N,O » (**34** et **35**, schéma 29) ont aussi été produits et évalués en transfert d'hydrure asymétrique sur l'acétophénone^{50, 51}. La pince de complexation permet une certaine diversité lors de l'introduction de précurseur métallique. Les tests effectués révèlent la compatibilité avec $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$, $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$ et $[\text{Ru}(\text{cym})\text{Cl}_2]_2$, les ee restent toutefois médiocres (50 % max).

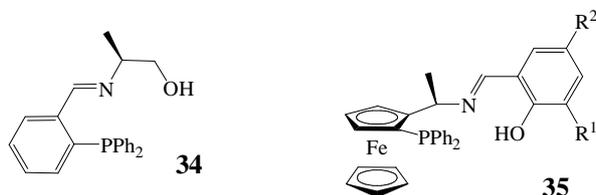


schéma 29

2.2.5 Ligands de type « N,N »

2.2.5.1 Les diamines

Ce type de ligands offrant une pince de complexation bidentate a également été évalué en réduction asymétrique, ici aussi avec succès.

Walsh *et al.* ont réalisé un travail sur l'influence de la chiralité en deux points du squelette du ligand diamine⁵², dont la structure générique, présentée au schéma 30, est de type **36**. Ils proposèrent de vérifier l'effet combiné d'une stéréochimie définie sur la partie extérieure de l'amine (**37**).



schéma 30

Leur étude implique une hydrosilylation au zinc, et montre que les ee dépendent fortement du siloxane utilisé. Au moyen du PMHS et de **37**, les conversions obtenues tiennent entre 70 et 80 %, et les ee ne dépassent pas 85 %. Mimoun *et al.* ont également employé des imines de type **36** pour mener des réactions d'hydrosilylation, ce que décrit le schéma 31, avec des rendements et énantiosélectivité du même ordre⁵³.

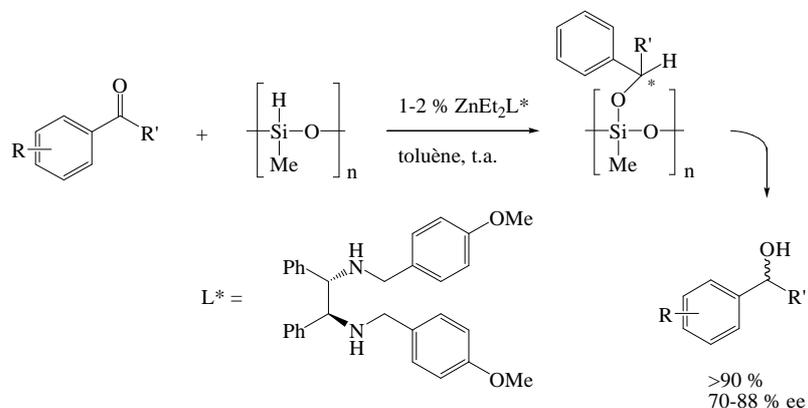


schéma 31

La majorité des ligands de type diamine (**38**) porte toutefois un groupement tosyloxy sur l'une des fonctions NH_2 (**39**) ; facteur qui a été découvert comme étant crucial en termes de réduction. Ce groupement tosyloxy affecte la nucléophilicité de l'azote ainsi que celle du NH_2 voisin, et indirectement les propriétés du complexe lorsque ligand et métal s'associent. Le schéma 32 présente ces structures ainsi qu'un complexe métallique, ici basé au ruthénium (**40**). On notera que la présence de deux groupements phényles sur **38** est prépondérante si l'on désire utiliser un système réducteur performant⁴².

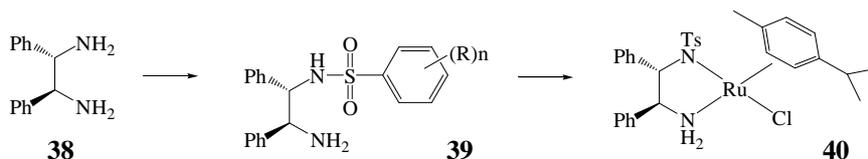


schéma 32

L'équipe de recherche de Mohar a évalué l'influence que pouvait avoir la variation du groupement tosyloxy⁵⁴. Il s'avère qu'en système de réduction $\text{Ru} / \text{HCOOH} / \text{NEt}_3$ sur des substrats de type cétones activées, bien qu'il soit possible d'obtenir des conversions souvent quantitatives, l'ee dépend fortement du groupement aryle. Ici, les groupes 2,4,6-trichlorobenzyle et les 2,4,6-tri-(*i*-Pr)benzyle substituant le soufre sont ceux qui atteignent les meilleurs ee. Des catalyseurs tels que **40** offrent notamment une voie d'accès

aux alcools résultant de la réduction stéréosélective de 1,3-dicétones, de cétones α,β -insaturées, d' α -tosyloxycétones ou de cétones α -substituées⁵⁵⁻⁵⁷.

Des structures fort différentes de ce qui a été présenté jusqu'ici ont été proposées et synthétisées par les équipes de Ishizuka⁵⁸ (**41**) et Wills⁵⁹ (**42** et **43**). Le schéma 33 en donne le détail.

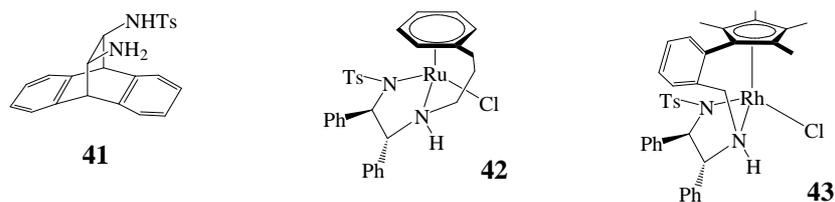


schéma 33

Le ligand **41** a été évalué dans le système Ru / HCOOH / NEt₃ sur plusieurs cétones aromatiques. Les ee sont généralement proches et même supérieurs à 90 %, pour des conversions quantitatives, bien que les temps de réaction soient dans beaucoup de cas de 1 jour ou plus. L'acétophénone sera réduite en 15h avec une conversion de 98 % et 93 % ee. **42** et **43** offrent la particularité d'avoir un lien entre l'aryle coordonné η^6 du ruthénium ou du rhodium et l'amine non-tosylée. Outre l'avantage de stabiliser le complexe, ce lien empêche le mouvement de rotation de l'aromatique et ouvre la voie à une éventuelle fonctionnalisation dont la position est parfaitement contrôlable. **42** et **43** furent évalués et parvinrent très souvent à convertir totalement différentes cétones aromatiques avec dans plusieurs cas un ee supérieur à 95 %, voire à 99 %.

L'immobilisation de catalyseur sur phase solide peut offrir les avantages de la catalyse hétérogène : séparation aisée des produits et du catalyseur en fin de réaction, et possibilité éventuelle d'effectuer successivement plusieurs réactions avec le même catalyseur si celui-ci peut-être recyclé. Dernièrement Moreau⁶⁰ et *al.* ont réalisé la synthèse de dérivés *trans*-(1*R*,2*S*)-diaminocyclohexane **44** (schéma 34) supportés sur polymère, et les ont évalués en réduction de l'acétophénone. Si le passage du premier au second « run » ne fait perdre que 1,5 % d'énantiosélectivité, on regrettera toutefois que celle-ci reste confinée entre 6 et 39 %. Les conversions sont

généralement supérieures à 90 %, mais le temps nécessaire pour les atteindre est de 6 à 7 jours.

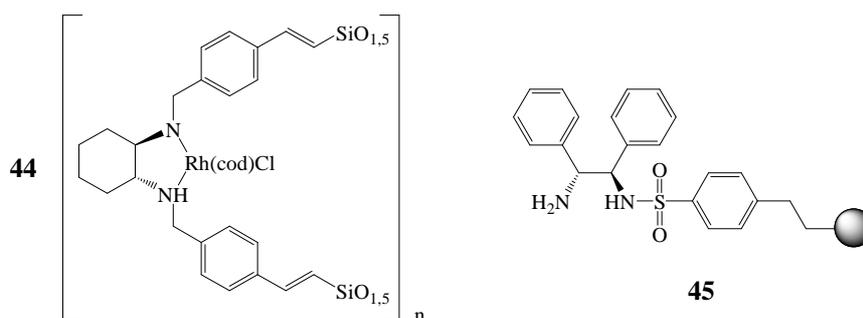


schéma 34

Dans l'exemple précédent le polymère peut être à l'origine de problèmes de diffusion, et la diamine est non-tosylée. Tu *et al.* donnèrent un exemple beaucoup plus efficace de ligand supporté⁶¹ **45**. Les tests se déroulent sur l'acétophénone avec le système Ru / HCOOH / Et₃N, les conversions sont ici excellentes et les ee compris entre 96 et 98 %. Le passage à d'autres cétones aromatiques permet d'atteindre souvent des niveaux de sélectivités supérieurs à 99 % sans perte de conversion et pour des ligands recyclés jusqu'à 10 fois ; les temps réactionnels n'excédant généralement pas 24 h.

2.2.5.2 Les bisoxazolines

Joindre deux unités oxazolines permet de former une pince chélatante azote-azote, ce qui à nouveau offre des possibilités en terme de formation de complexes et donc de catalyse. Trois types d'oxazolines sont donnés au schéma 35.

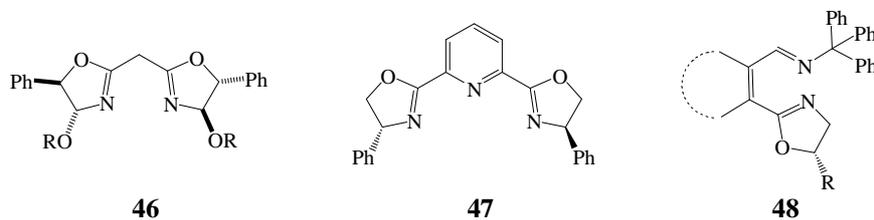


schéma 35

La bisoxazoline **46** permet d'obtenir le phényléthanol à raison de 89 % ee et 50 % conv. par le système Ru / *t*-BuOK / *i*-PrOH appliqué à l'acétophénone⁶² ; dans des conditions légèrement différentes (Ru / NaOH / *i*-PrOH), le type de ligand **47** donne accès au phényléthanol (95 % ee et 95 % conv.) ainsi qu'à différents alcools provenant d'autres cétones aromatiques⁶³. Très récemment, **48** fut utilisé à des fins de réduction de cétones α,β -insaturées avec une très bonne chimio- et énantiosélectivité puisque le rendement et l'ee sont souvent ≥ 90 %⁶⁴. En ce qui concerne **48**, Cozzi⁶⁵ *et al.* ont également testé cette structure en réduction de l'acétophénone en présence de Zn et de catécholborane. De bonnes conversions sont conjointement observées avec de ee proches sinon supérieurs à 90 %. L'avantage est que ces ligands sont construits de manière à pouvoir en synthétiser une bibliothèque, ce qui peut s'avérer idéal lorsqu'on procède à de l'optimisation de structure.

2.2.5.3 Les bismorpholines

Les bismorpholines sont formées de deux hétérocycles de structure telle que le présente le schéma 36; l'équipe de Lopp^{66, 67} les engagea en réduction de cétones aromatiques et se livra à une étude de l'influence des rapports relatifs ligand / métal / base, en l'occurrence bismorpholine / Rh / KOH. Il reste possible d'adapter les conditions pour obtenir des rendements de plus de 90 %, l'excès énantiomérique le plus élevé est de 83 % pour la 2-méthylbenzophénone.



schéma 36

2.2.6 Ligands de type « N,O »

2.2.6.1 Amino-alcools simples

Il est logique que des ligands hybrides azote-oxygène aient été pensés, conçus et testés par les chimistes, non sans certains succès que nous allons illustrer ci-dessous.

Plusieurs groupes⁶⁸⁻⁷³ concentrèrent leurs efforts sur une structure assez générale et hautement modulable de ces ligands **49**, ce qui à nouveau offre l'avantage de pouvoir adapter chaque partie du complexe métallique (catalyseur **50**) au(x) substrat(s) que l'on tente de réduire. Comme le montre le schéma 37, on peut compter 5 points de variation au moins, et il y a encore lieu de prendre en compte la stéréochimie en α de l'azote et de l'oxygène.

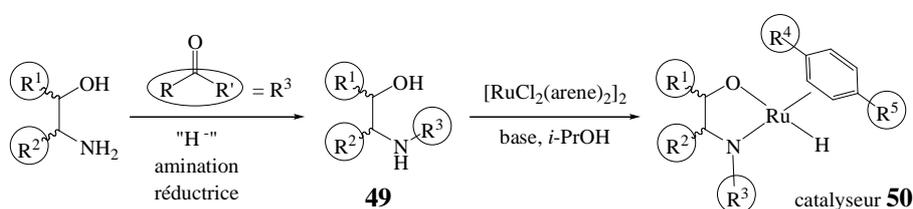


schéma 37

L'étude de Carpentier⁶⁹ *et al.* fait entrer en jeu 3 groupements R¹, 4 R², 18 R³, 9 R⁴ et R⁵, ainsi que 7 types de cétones différents lors de son évaluation de l'importance relative de chaque paramètre. Le nombre total des combinaisons possibles s'élève à 1944 (sans inclure les différentes cétones, auquel cas nous parvenons à 13608 combinaisons), elles n'ont toutefois pas été testées de manière exhaustive puisque ce dernier procède en définissant d'abord des paramètres importants en R³, ensuite en faisant varier les autres substituants séparément à chaque étape. La méthode offre l'avantage de la rapidité tout en négligeant des effets éventuels de synergie. Elle reste toutefois trop vaste pour être ici décrite en quelques lignes. L'équipe de van Leeuwen⁷¹ examine le même cas en couplant calculs théoriques et expérience en vue d'identifier les énergies relatives des différents états de transition.

La conclusion générale est celle-ci : la position 1 de l'amino-alcool déterminera le sens de l'induction chirale, tandis que la fonctionnalisation de l'amine aura un impact sur l'amplitude de cette même induction, cela étant également valable pour l'arène substituant le ruthénium.

Lemaire *et al.* ont récemment rapporté des structures de ligands fort semblables, mais supportées sur polymère cette fois⁷⁴, ainsi que le montre le schéma 38.

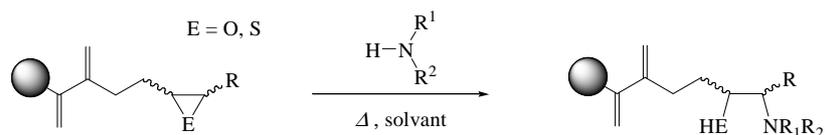


schéma 38

L'évaluation des performances catalytiques s'opère grâce au système Ru / *t*-BuOK / *i*-PrOH en réduction de l'acétophénone ; les conversions observées sont modérées à bonnes, et les énantiosélectivités restent comprises entre 21 et 71 % ee. Les auteurs notent une influence importante des agents de « cross-linking » au sein du polymère sur les ee.

De manière originale, les terpènes peuvent s'avérer utiles en catalyse asymétrique. Leur grande abondance naturelle, la facilité à les obtenir et leur coût relativement faible fait de leurs dérivés de bons candidats comme auxiliaires chiraux. Pour ces raisons, Singaram⁷⁵ *et al.* ont synthétisé des ligands (structures représentatives au schéma 39) à partir de l'oxyde de 3-carène et de trans-limonène. On peut toutefois regretter que les ee évalués par le système Ru / *t*-BuOK / *i*-PrOH restent actuellement modestes, tant pour l'acétophénone (**51** ; 99 % conv. ; 63 % ee ; 72 h) que d'autres cétones aromatiques, et que les temps de réaction varient entre 1 et 3 jours sans atteindre pour autant des conversions complètes.

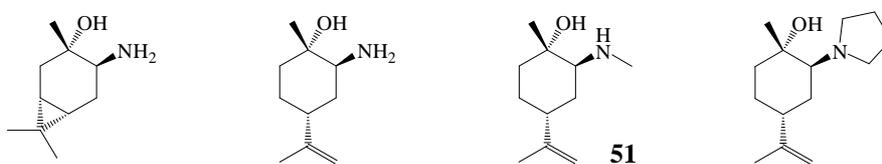


schéma 39

Toujours au rang des produits naturels, Il est possible très simplement d'obtenir des ligands disposant de la pince chélatante azote-oxygène en

partant d'un dérivé protégé et réduit de l'acide tartrique, comme le montre le schéma 40.

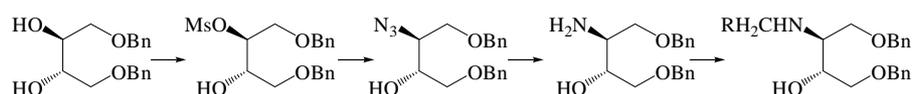


schéma 40

Ce travail réalisé par Soufiaoui⁷⁶ *et al.* permet de tester ce type de ligand en réduction asymétrique de l'acétophénone au moyen de précurseurs de ruthénium et d'iridium, ainsi que d'autres cétones aromatiques. Toutefois, si les conversions sont généralement bonnes à très bonnes, les ee restent modérés (max 73 % ee). Les auteurs précisent qu'ils sont en train d'optimiser le système, notamment en jouant sur le groupe protecteur.

La proline et ses dérivés peuvent également servir de base lors de l'élaboration de structures de ligands, ce à quoi s'employèrent Hua⁷⁷ *et al.* par des couplages qu'explique le schéma 41. Les deux type d'auxiliaires furent testés sur plusieurs cétones en réduction au moyen de $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ et le mono-prolinol **52** permit en général d'accéder à des niveaux plus élevés d'énantiosélectivité que le pyridinyl-prolinol **53** pourtant de symétrie C_2 , qui sont respectivement de 97 et 81%.

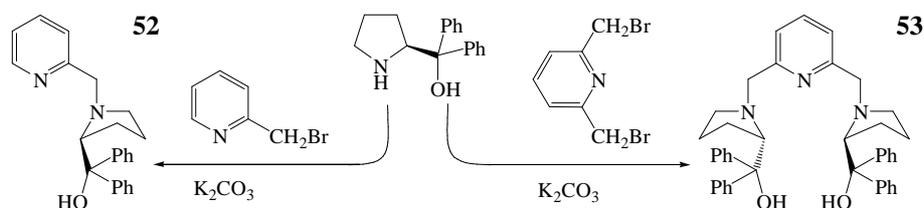


schéma 41

Au même moment, les dérivés prolinols étaient utilement mis à profit dans le cadre de la synthèse de l'uniconazole ou du diniconazole (**54**, schéma 42), des pesticides très efficaces, à large spectre et possédant une activité antifongique systémique⁷⁸.

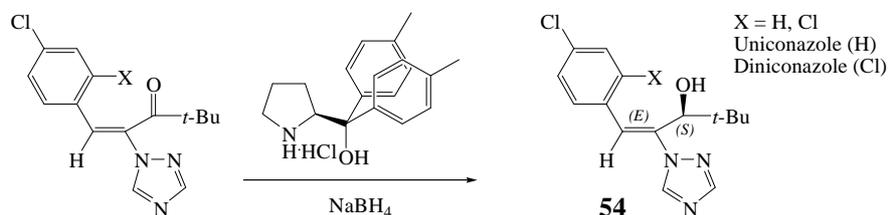


schéma 42

Ils sont tous deux obtenus par cette voie avec 93 % ee et une conversion supérieure à 90 % pour cette étape. Les isomères *E* sont très efficaces, à l'inverse des isomères *Z*, de plus l'énantiomère (*E,S*) présente une activité antifongique alors que l'énantiomère (*E,R*) une activité herbicide et de régulateur de croissance. Précisons que la réaction ne se déroule pas de manière catalytique ; il est nécessaire de former 1,5 équivalent de borane chiral par mélange équimolaire de prolinol de borohydrure de sodium.

Les dérivés issus de l'acide semisquarique offrent aussi une possibilité originale d'accéder aux ligands de type « N,O », mais aussi « N,N », de manière relativement simple et en offrant des possibilités de diversité (schéma 43). Plusieurs équipes⁷⁹⁻⁸² ont cherché à en définir les performances en terme de réduction énantiosélective.

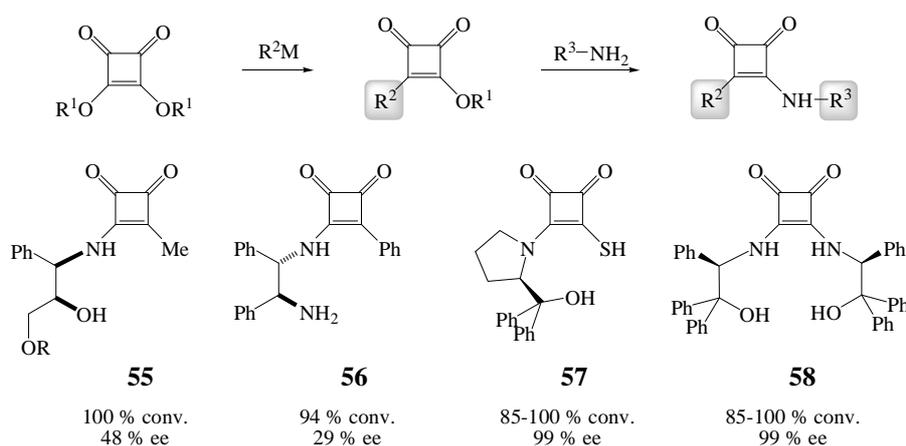


schéma 43

Les performances indiquées sont valables à chaque fois pour le système usant de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$. Pour **55**, **56** et **58**, il s'agit de la réduction de

l'acétophénone ; on remarquera le très bon résultat fourni lors du couplage avec un dérivé prolinol. **57** est engagé dans les mêmes conditions, mais sur une dicétone.

Avant d'achever, il convient encore de mentionner les ligands de type 2-azanorbornylalcools^{83, 84} **60** et les diamines et diimines perfluorées^{85, 86} **59** (seule la diimine est donnée) présentés au schéma 44.

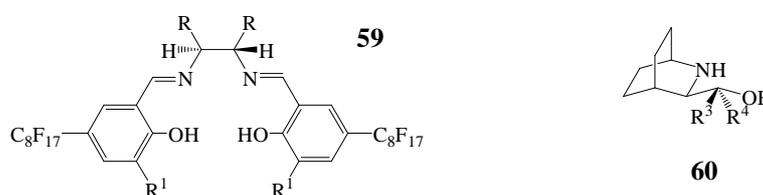


schéma 44

Les énantiosélectivités pour **60**, régulièrement supérieures à 90 % sont couplées à de très bonnes conversions également pour le système de réduction Ru / *i*-PrOK / *i*-PrOH. Les diamines et diimines perfluorées **59** sont aptes à travailler dans les solvants perfluorocarbonés, très inertes chimiquement, moins toxiques, et présentant une faible miscibilité avec les solvants organiques usuels et l'eau. Il s'en suit logiquement que les réactions sont menées en milieu biphasique avec la possibilité de séparer en fin de réaction le catalyseur des produits de réduction. Le système catalytique est basé sur l'iridium, la conversion est quasi quantitative, toutefois les énantiosélectivités restent modérées (60 % max.).

2.2.6.2 Ligands amino amides et peptidiques

Ce type d'amino-alcools résulte d'un couplage entre au moins deux unités de type acide aminé. Les acides aminés α font partie des classes de composés naturels les plus facilement disponibles et les moins chers, il est donc normal qu'ils aient eux aussi bénéficié de l'attention des chimistes afin d'évaluer leur potentiel à permettre la synthèse de molécules optiquement actives. D'emblée, ils présentent un intérêt majeur sachant que (i) ils sont synthétisables facilement par l'emploi de protocoles standards ; (ii) ils vont mettre en œuvre au moins deux atomes coordinants fixés sur un squelette

chiral ; (iii) Les propriétés stériques sont facilement modifiables en fonction des blocs de synthèse utilisés, et (iv) à l'exception des amides tertiaires, ce sont des ligands protiques à même de former, sous l'intervention d'une base, des complexes catalytiques robustes. Les molécules présentées ci-dessous au schéma 45, bien que classées dans les ligands de type « N,O », peuvent aussi complexer le métal par une pince chélatante de type « N,N ». Il nous a néanmoins semblé opportun de ne pas les dissocier.

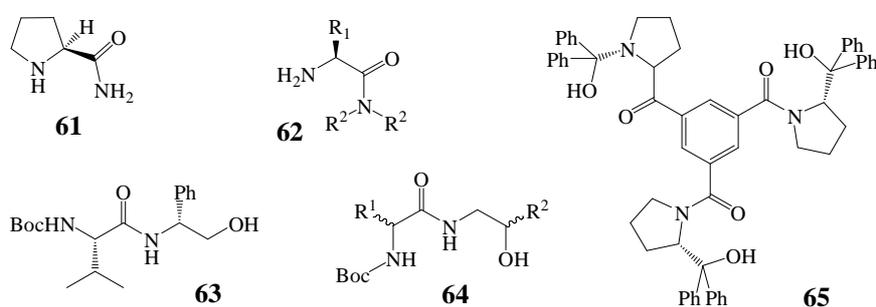


schéma 45

Des molécules très simples telles que la L-prolinamide **61** ont été évaluées en réduction de l'acétophénone par le système Ru ou Rh / KOH / *i*-PrOH, avec un succès mitigé puisque les ee et conversions restent moyens⁸⁷. Face à de semblables conditions, les conversions et ee obtenus grâce à des ligands tels que **62** restent médiocres⁸⁸, l'absence de NH en α du C=O rend le ligand inactif. Les molécules de type **63** ont été évaluées, les ee voisins de 95 % sont associés à de bonnes conversions⁸⁹. Les deux structures suivantes ont permis d'accéder à des énantiosélectivités bien meilleures, puisqu'elles furent typiquement de 95 % et plus pour **64**⁹⁰ (acétophénone, Ru / KOH / *i*-PrOH) et **65**⁹¹ (BH₃SMe₂).

En se basant sur les résultats obtenus avec **64**, Adolfsson⁹² *et al.* mirent à profit la formation catalysée d'oligopeptides par les complexes de type Ru(II)(η^6 -arène). Une procédure « one-pot » fut élaborée et optimisée pour former le catalyseur *in situ*, ce que détaille le schéma 46. De manière intéressante, il fut noté que les vitesses réactionnelles étaient dans ce cas 2 à 3 fois supérieures, et les ee tous supérieurs à 96 % pour la réduction de cétones aromatiques, excepté dans un cas.

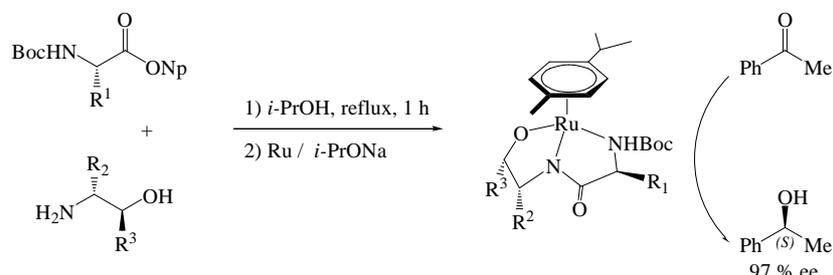


schéma 46

2.3 Le système de Noyori

2.3.1 Présentation du système de Noyori

En terme de réduction asymétrique de lien carbone oxygène insaturé, nous désirons encore exposer la combinaison de ligands découverte par Noyori. Bien que celle-ci ait déjà été citée, elle mérite que l'on s'y attarde quelque peu.

Si l'équipe japonaise avait notamment exploré le terrain des ligands de type BINAP associés à un précurseur de ruthénium pour mener à ce type de réduction⁹³, il apparut en 1995 que l'association d'une diamine chirale et d'une diphosphine, chirale également, à du Ru(II) en milieu basique, permettait d'exploiter au mieux ce système de réduction, les deux ligands travaillant alors en synergie⁹⁴. La réduction d'une cétone aromatique en son alcool secondaire correspondant se déroule en moyenne avec un taux substrat/catalyseur jusqu'à 5000, sous une pression en H₂ de 1 à 8 atm, en 3 à 6 h en moyenne, avec un rendement très souvent supérieur à 99 % et une énantiosélectivité généralement de plus de 90 %. Le schéma 47 ci-dessous donne en exemple le meilleur résultat extrait de la première publication recensée décrivant ce système. Dans ce schéma, Le Ru(II) est notamment complexé par deux molécules de solvants (« S ») qui céderont leurs places à deux atomes d'hydrogène lorsque débutera le cycle catalytique de réduction.

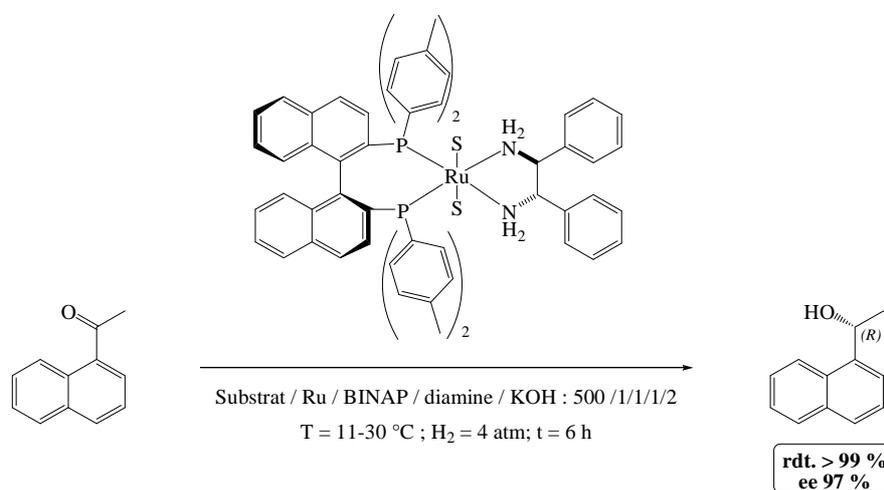


schéma 47

Outre les excellentes performances affichées, on retiendra aussi que l'avantage réside en plus dans la chémosélectivité de la réaction⁹⁵. L'association de phosphines au Ru(II), telle que [RuCl₂(PPh₃)₃] est connue pour permettre la réduction efficace d'oléfines, alors que ce catalyseur s'avéra beaucoup moins actif lorsque l'insaturation était un lien de type carbonyle. L'introduction dans le milieu d'un ligand de type amine et d'une base permet de changer dramatiquement l'efficacité et la sélectivité du processus. La réduction du substrat carbonyle s'opère maintenant avec un facteur préférentiel de l'ordre de 375000.

Il est intéressant de remarquer que les deux ligands ne doivent pas être nécessairement chiraux, en témoignent des expériences menées avec des complexes formés à partir de BINAP racémique et de diamines chirales⁹⁶. L'énantiosélectivité observée est supérieure à 95 %, ce qu'explique le schéma 48 par la compétition de cycles catalytiques en présence dans le milieu.

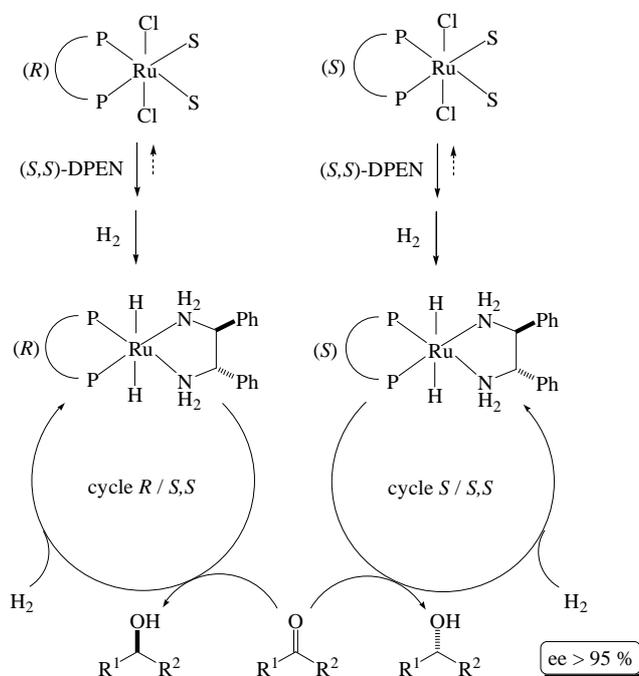


schéma 48

Les chimistes s'employèrent donc à modifier le système ; avec pour heureuse conséquence d'en élargir le champ d'action. Ainsi, il est possible de réduire efficacement les composés de type énone⁹⁷ (**67**, schéma 49) de même que le lien oléfinique activé tel qu'il est présent dans les déhydroaminoacides *N*-acétylés (**66**, schéma 49) au moyen de $[\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{acac})_2]$ ⁹⁸, l'intérêt étant en outre que l'énantiosélectivité induite par une catalyse au ruthénium est inverse de celle obtenue par un complexe de rhodium.

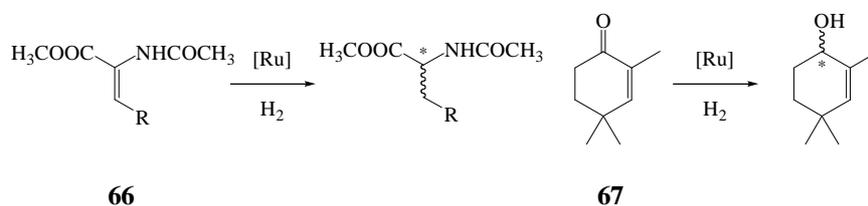


schéma 49

Le système de Noyori peut également être applicable en réduction par transfert d'hydrure, moyennant modifications. Le schéma 50 ci-dessous décrit le cycle catalytique de manière simplifiée⁹⁹. Ce type de réduction s'opère généralement sous l'intervention d'un complexe composé de Ru(II) et d'une diamine ou d'un amino-alcool^{54, 56}. Si les ee obtenus sont généralement très élevés, on notera que les conversions atteintes sont parfois moindres que lorsque l'on travaille en hydrogénation.

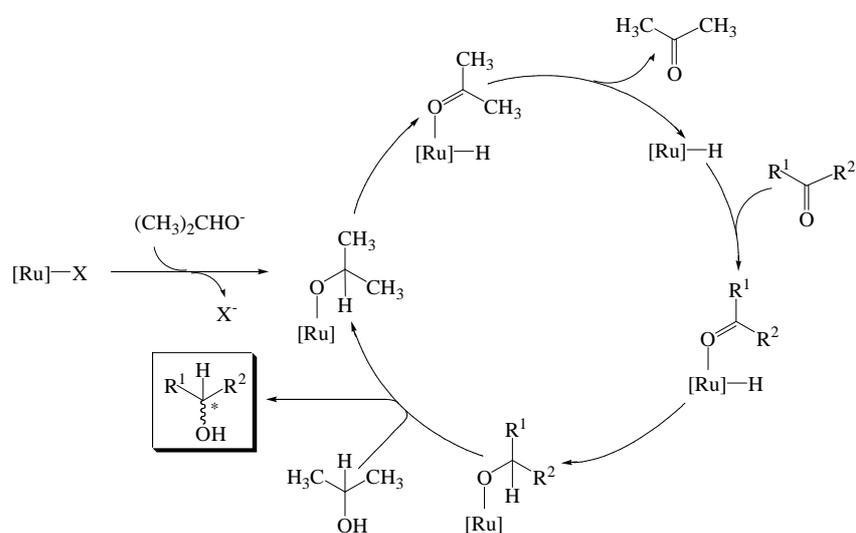


schéma 50

2.3.2 Avancées d'intérêt

On notera la possibilité d'accéder maintenant à des molécules particulièrement utiles, en utilisant le système d'hydrogénation et des ligands parfois légèrement modifiés (schéma 51)¹⁰⁰⁻¹⁰².

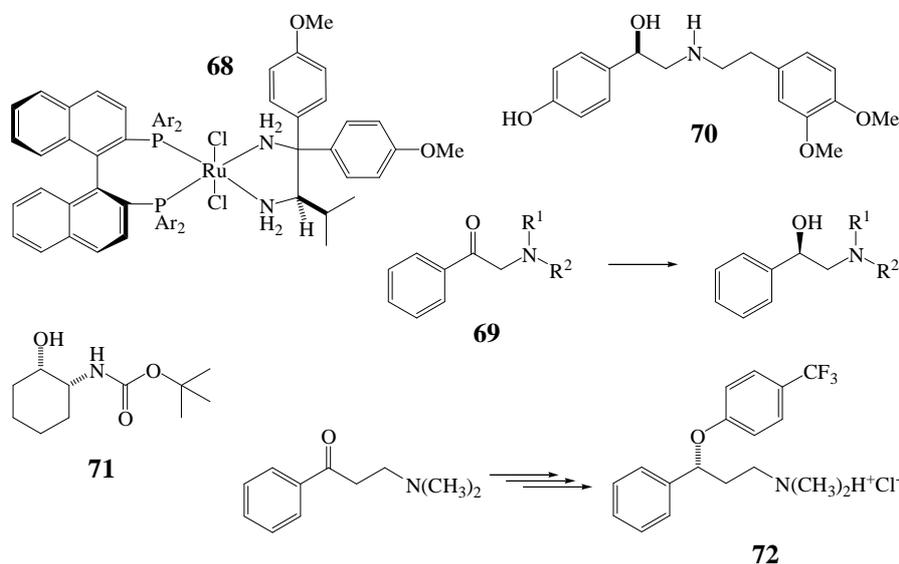


schéma 51

Le complexe **68** présenté permet la réduction d'amino-cétones **69** en leurs amino-alcools correspondants. La (*R*)-denopamine **70** utilisée en médecine cardiovasculaire contre les infarctus congestifs peut s'envisager par cette voie (rdt. 100 %, ee 97 %). De manière très intéressante aussi, nous noterons la possibilité de parvenir à des amino-alcools aliphatiques tels que **71** à partir de la cyclohexanone racémique correspondante (rdt. 98 %, ee 82 %). Les conditions basiques permettent ici de racémiser la cétone de départ, autorisant une résolution dynamique cinétique par hydrogénation. La synthèse pratique de la (*R*)-fluoxétine **72**, un antidépresseur, peut maintenant s'effectuer sans étape de purification par une technique chromatographique.

Ce complexe de ruthénium **68** peut aussi être utilisé en réduction par transfert d'hydrure sur des cétones aromatiques, avec succès puisque les ee et conversions sont toujours très élevés¹⁰¹.

Une variante du catalyseur **73** peut également travailler sans adjonction de base dans le milieu ; on utilise alors un dérivé de type borohydrure dont le schéma 52 donne un exemple. A nouveau, les ee sont très souvent excellents sur diverses cétones, tout comme les conversions¹⁰³. Ces conditions peuvent

s'avérer utiles par exemple lors de la réduction de la cétone **74**, portant un époxyde sensible. Le rendement en alcool *R* et l'excès énantiomérique sont tous deux de 99 %.

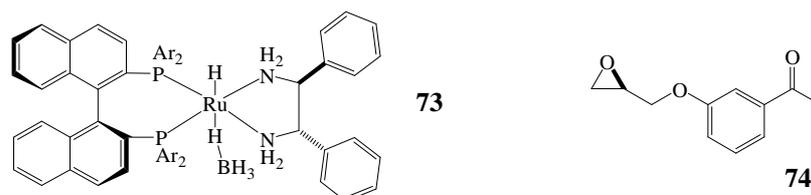


schéma 52

La réduction de tétralones et leurs analogues (chromanone, tétrahydrobenzofuranone,...) se réalise très bien également grâce au système d'hydrogénation développé par Noyori. Les deux complexes de ruthénium **76** (1,4-diamine) et **77** que présente le schéma 53 peuvent servir d'agents catalytiques afin d'accéder aux tétralols **75** correspondants, et ce toujours avec d'excellents ee et conversions^{104, 105}. On signalera encore comme développement récent l'application du complexe **76** à la synthèse par transfert d'hydrure d' α -chlorocétones aromatiques qui peuvent aisément conduire aux amino-alcools dont nous avons précédemment montré l'utilité^{102, 106}.

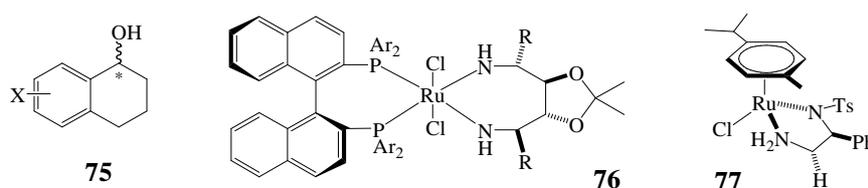


schéma 53

Pour conclure, on peut résumer les potentialités du système de réduction de Noyori appliqué aux groupements carbonylés comme suit (figure 4)¹⁰⁷.

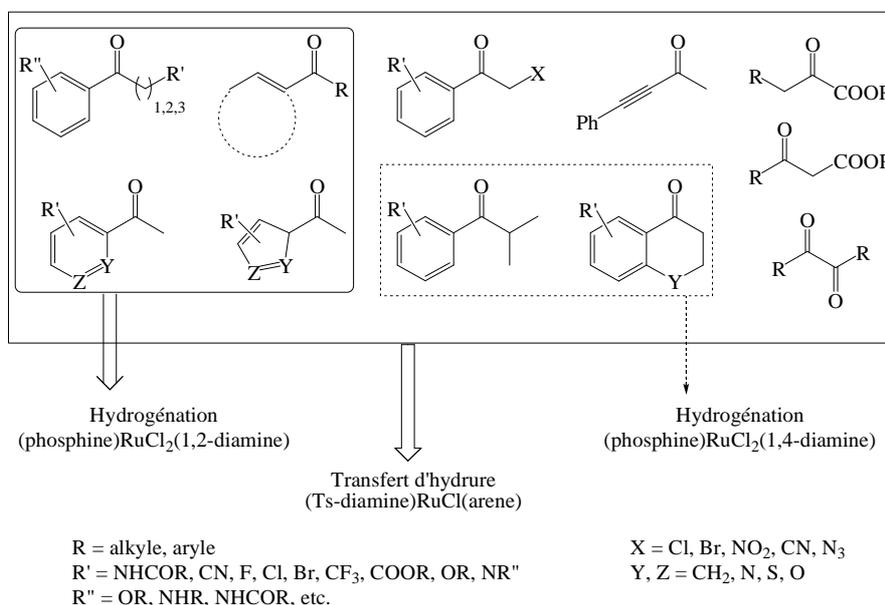


figure 4

Les divisions concernent à la fois le substrat cible et le meilleur compromis en termes de ligands et de réduction par hydrogénation ou transfert d'hydrure. Comme nous le voyons, il est possible de pratiquer diverses inter-conversions afin de satisfaire de hautes exigences de rendement et d'énantiosélectivité.

2.4 Catalyse énantiosélective et applications industrielles

Le nombre sans cesse croissant de procédés industriels qui usent de la catalyse asymétrique témoigne de l'outil avantageux qu'est cette dernière, et ceci grâce majoritairement à la « performance » plus élevée (en regard du paramètre mesuré, par ex. l'activité biologique) de l'énantiomère pur auquel elle donne accès et/ou à cause des règles en vigueur imposées par les autorités sanitaires. Elles prohibent généralement l'utilisation conjointe du couple d'énantiomères et l'évaluation de chacun préalablement à l'autorisation d'accéder au marché^{108, 109 et références citées}.

2.4.1 Méthodes de préparation de molécules énantiomériquement pures

Les molécules cibles des domaines pharmaceutique ou agrochimique sont généralement produites à bien plus petite échelle que les composés chimiques de base, cependant leur valeur ajoutée est bien plus grande. On dénombre quatre voies générales d'accès aux molécules énantiopures (ee > 99 %), succinctement présentées ci-dessous.

2.4.1.1 Séparation des énantiomères

La séparation d'énantiomères *via* la technique classique de résolution (cristallisation d'adduits diastéréoisomériques) est par exemple appliquée dans plus de 50 % des synthèses. Alors que la cristallisation d'adduits diastéréoisomériques peut s'appliquer indépendamment de l'échelle de production, la technique HPLC se réduit elle aux premiers stades de développement puisque la quantité maximum que l'on peut purifier est comprise entre 100 kg et 1 t. Dans les deux cas, d'importants volumes de solvant sont nécessaires et au moins 50 % du produit cible possède la mauvaise configuration absolue ; il sera soit recyclé lorsque c'est possible, soit perdu.

2.4.1.2 Approche « chiral pool »

Il s'agit par exemple de l'utilisation de synthons d'origine naturelle. Cette technique est d'usage courant dans les premiers pas de synthèse, et parfois à plus large échelle si l'approvisionnement en synthon n'est pas problématique. Notons que généralement ces blocs de construction chiraux possèdent une pureté énantiomérique très élevée permettant de passer outre de l'étape d'enrichissement.

2.4.1.3 Transformations enzymatiques ou microbiennes

L'adaptation industrielle de synthèses impliquant une étape où intervient un enzyme ou une bactérie doit à nouveau solutionner d'identiques problèmes liés au délai de découverte et de mise au point du biocatalyseur, et ce particulièrement lorsque l'analogue à transformer s'avère structuralement éloigné du produit naturel. Les milieux réactionnels sont parfois aussi une

source d'ennuis, tant la compatibilité entre les enzymes ou microbes et les solvants organiques classiques peut être délicate à atteindre.

La très haute énantioinduction dont sont capables les enzymes et bactéries est un avantage majeur dont les chimistes ont su tirer profit¹¹⁰⁻¹¹². On donnera en exemples l'accès au (*S*)-propranolol (**78**, schéma 54), un β -bloquant obtenu par un dédoublement cinétique de la fonction alcool réalisé par une lipase, et à l'anti-inflammatoire (*S*)-naproxen **79** que rend possible une estérase.

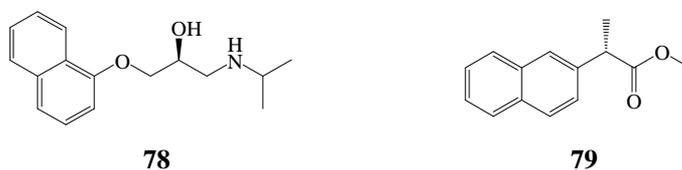


schéma 54

2.4.1.4 Synthèse énantiosélective assistée par des auxiliaires chiraux

Cette manière de procéder implique un auxiliaire qui déterminera la chiralité au sein d'une étape de synthèse sans être incorporé ensuite dans la molécule cible. L'auxiliaire est soit recyclé soit perdu en fin de synthèse. La catalyse énantiosélective en est le meilleur exemple : un auxiliaire parfois très cher est employé en quantité catalytique.

2.4.2 Catalyse énantiosélective et industrie

Malgré d'incessants progrès dans ce domaine scientifique, peu de réactions catalytiques énantiosélectives sont actuellement mises en œuvre à l'échelle industrielle. Pour savoir si une voie de synthèse peut impliquer une étape de catalyse énantiosélective, il est impérieux de considérer les deux questions suivantes^{109, 113} :

- Le coût du procédé entier est-il compétitif envers des voies alternatives ?
- La mise au point de l'étape catalytique pourra-t-elle être réalisée à temps ?

Plusieurs critères sont à prendre en compte. Même si une réponse positive est apportée pour chacun, cela ne garantit pas encore que le procédé soit utilisé à l'échelle industrielle.

2.4.2.1 Performance du catalyseur

L'énantiosélectivité d'un catalyseur doit être supérieure à 99 % pour les composés pharmaceutiques si aucune purification ultérieure ne s'avère possible. En ce qui concerne l'agrochimie, le niveau acceptable est 80 % ee. La productivité du catalyseur est exprimée en TON (Turn Over Number = mol de produit / mol de catalyseur) et sera également déterminante pour le coût du procédé, ainsi que peut l'être l'activité du catalyseur, exprimée en TOF (Turn Over Frequency = mol de produit / mol de catalyseur, par heure). Un TON sera considéré comme viable s'il oscille entre >1000 pour un produit à haute valeur ajoutée et >50000 pour un produit meilleur marché ou une production à plus large échelle. Concernant le TOF, il sera généralement viable pour les mêmes raisons s'il est compris entre >500 h⁻¹ et >10000 h⁻¹.

2.4.2.2 Disponibilité et coût du catalyseur

Beaucoup de ligands chiraux et de précurseurs métalliques sont relativement chers. Une diphosphine chirale varie typiquement entre 80 et 400 € / g pour les quantités en usage au laboratoire et 4000 à 16000 € / kg à large échelle. De plus, le temps de développement est à prendre en compte, d'où l'intérêt à parfois trouver un autre procédé compétitif à temps plutôt qu'un procédé optimum, mais trop tard.

Il y a bien sûr lieu de prendre en compte certains facteurs lors de la mise au point d'un catalyseur, tels la séparation du produit et du catalyseur après réaction, la stabilité, l'empoisonnement éventuel, la sensibilité du procédé, la toxicité du métal, la sécurité et le besoin éventuel d'équipements dédiés aux hautes pressions...

2.4.3 Procédés catalytiques énantiosélectifs industriels

Il est question ici de proposer quelques exemples ; un passage en revue exhaustif des procédés catalytiques serait de toute manière compliqué par la tendance de beaucoup de compagnie à garder jalousement leurs secrets de

fabrication. Un certain nombre de procédés parfaitement viables et compétitifs ne sont pas non plus en opération pour toute une série de raisons indépendantes de l'étape catalytique : parfois la voie de synthèse n'est pas compétitive dans son entièreté, ou alors plus simplement un procédé plus ancien est en fonction et l'investissement nécessaire à sa modernisation se révélerait prohibitif.

2.4.3.1 Hydrogénation du lien C=C

Le schéma 55 présente l'étape de catalyse énantiosélective utilisée pour accéder à un intermédiaire synthétique de la voie d'accès à la L-dopa, employée dans le traitement de la maladie de Parkinson¹¹⁴. Le procédé est exploité par Monsanto à l'échelle de la tonne annuelle. Le succès fut assuré notamment par un très bon design du ligand et une étape de cristallisation permettant de séparer le catalyseur et le produit de réaction. On remarquera un catalyseur stable (TON = 20000) du moment que celui-ci est protégé de l'oxygène.

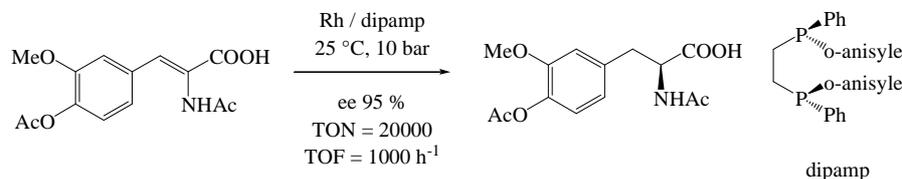


schéma 55

On peut également citer l'étape de catalyse menant à un intermédiaire de la synthèse de l'aspartame, un des édulcorants les plus usités (schéma 56). Ce procédé, développé par Enichem / Anic¹¹⁵, n'est actuellement plus en fonction. L'efficacité du procédé reposait notamment sur la synthèse aisée du ligand et sur une étape ici encore de recristallisation.

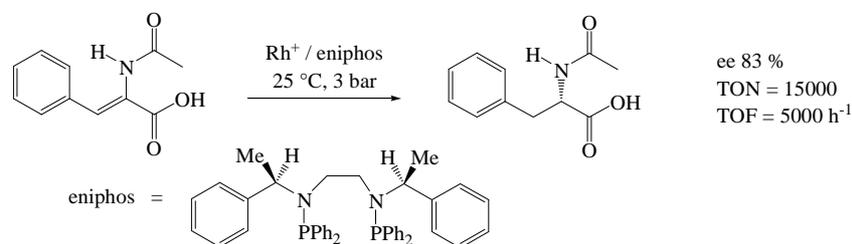


schéma 56

On exposera encore la méthode d'obtention du cilazapril dans une de ses étapes de synthèse (schéma 57). Cet inhibiteur de protéase utilisé en thérapie du HIV est produit à l'échelle de plusieurs dizaines de kg. On notera des TON et TOF assez bons ainsi qu'un excellent ee.

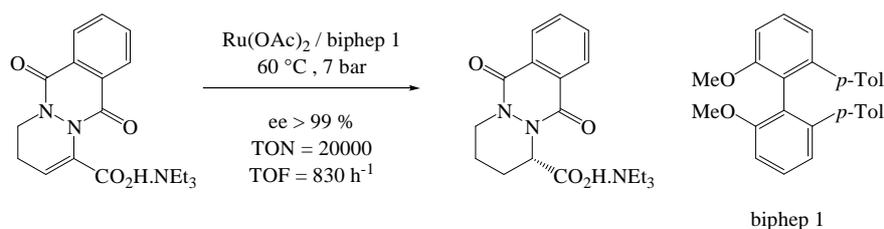


schéma 57

L'industrie du parfum profite également des possibilités offertes par la catalyse énantiosélective, en témoigne l'étape d'hydrogénation menant au (+)-cis-méthyle dihydrojasmonate produit à raison de plusieurs centaines de kg annuellement (schéma 58).

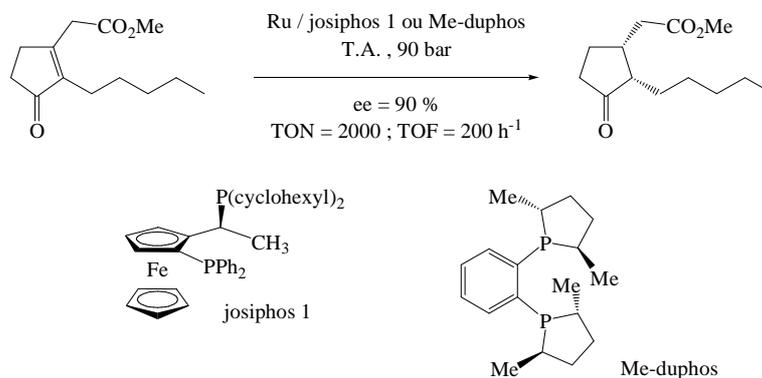


schéma 58

On remarquera que la double liaison n'est pas activée comme dans les exemples précédents et que deux ligands égaux en termes de performances offertes sont utilisables, fait relativement rare.

2.4.3.2 Hydrogénation du lien C=N

L'exemple phare dans ce domaine reste l'intermédiaire de synthèse de l'herbicide (*S*)-metolachlor, développé par Solvias¹¹⁶, non pas tant pour les ee qui plafonnent à 80 %, mais pour les TON et TOF particulièrement élevés auxquels le système parvient, lesquels valent respectivement 2.10^6 et 4.10^5 (schéma 59).

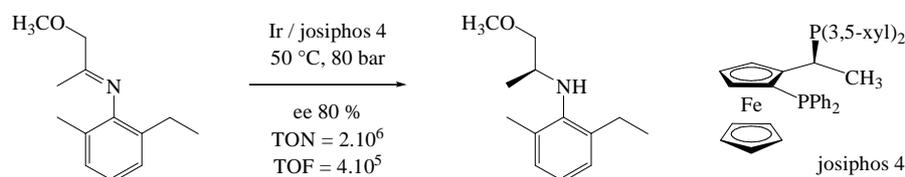


schéma 59

La production s'élève à plus de 10000 t par an. Le succès réside dans le choix du couple Ir-ligand phosphinoferrocénique, et le fait d'avoir affiné les caractéristiques de ce ligand.

2.4.3.3 Hydrogénation de lien C=O

L'intermédiaire de molécules de type carbapénème (activité antibiotique) développé par Takasago est un parfait exemple de chimio- et régiosélectivité lors de l'étape de réduction (schéma 60), tant les valeurs des ee et de sont à considérer comme très bonnes.

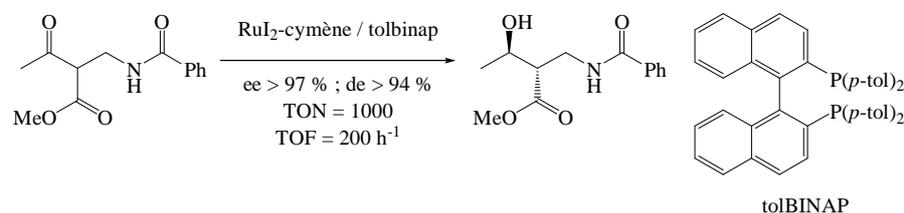


schéma 60

La production annuelle oscille entre 50 et 120 t, et le succès de cette étape synthétique réside notamment dans l'emploi d'un ligand chiral parfaitement adapté, ainsi que d'un dédoublement cinétique dynamique. On notera toutefois des valeurs de TON et TOF relativement faibles.

2.4.3.4 Sulfoxydation

La catalyse asymétrique ne se limite pas aux réductions de liens saturés. On citera pour exemple annexe la voie d'accès conduisant à la molécule « esomeprazole » qui permet de combattre les ulcères¹¹⁷. L'étape d'intérêt implique une sulfoxydation énantiosélective catalysée (schéma 61).

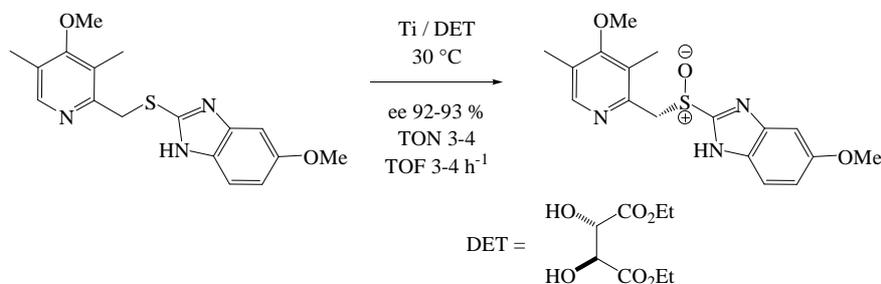


schéma 61

Le succès de cette production multi-tonnes réside entre autre dans l'utilisation de l'hydroperoxyde de cumène en tant qu'oxydant et à la génération des espèces catalytiques alors que le substrat est déjà présent dans le milieu réactionnel. Par contre, une perte de rendement provient de l'oxydation non désirée jusqu'à la sulfone ; les autres désavantages résident dans la charge catalytique élevée requise, ce qu'expriment les TON et TOF et par un ee imposant une étape d'enrichissement énantiomérique.