

Synthèse asymétrique

Pierre Vogel EPFL

1. La stéréochimie

La stéréochimie se réfère à la chimie en 3 dimensions (grec: **stereos** = solide). C'est une science créée par **Pasteur** (1860), **van'Hoff** (1874) et **LeBel** (1874): carbone au centre d'un **tétraèdre**. On distingue la stéréochimie statique: (architecture des objets moléculaires) et la stéréochimie dynamique (stéréochimie des réactions, analyse conformationnelle).

Les Prix Nobel ont récompensé des spécialistes de la stéréochimie:

- 1902: Emil Fischer: structure du D-glucose
- 1937: Sir Walter Norman Haworth: structure des sucres et de la Vit. C; Paul Karrer: structures des caroténoïdes, flavines, vit. A et B2.
- 1947: Sir Robert Robinson: alcaloïdes
- 1964: Dorothy Crowfoot Hodgkin: Rayons X, structures des protéines
- 1965: Robert Burns Woodward: art dans la synthèse organique
- 1969: Sir Derek H. R. Barton et Odd Hassel: analyse conformationnelle; importance de la conformation en chimie
- 1975: Sir John Warcup Cornforth: stéréochimie des réactions catalysées par les enzymes
et Vladimir Prelog: stéréochimie des molécules et des réactions chimiques
- 1981: Kenichi Fukui et Roald Hoffmann: théorie sur la stéréochimie des réactions péricycliques
- 1987: Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn et Charles J. Pedersen: sélectivité dans les interactions molécules/molécules
- 1990: Elias James Corey: théorie et méthodologie de la synthèse organique
- 2001: William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless: synthèse asymétrique par catalyse asymétrique

1.1. Chiralité

La chiralité (du grec: **cheir** = main) est une propriété fondamentale des objets tridimensionnels (on peut aussi définir une chiralité pour des objets bidimensionnels se déplaçant sur une surface non-Möbius).

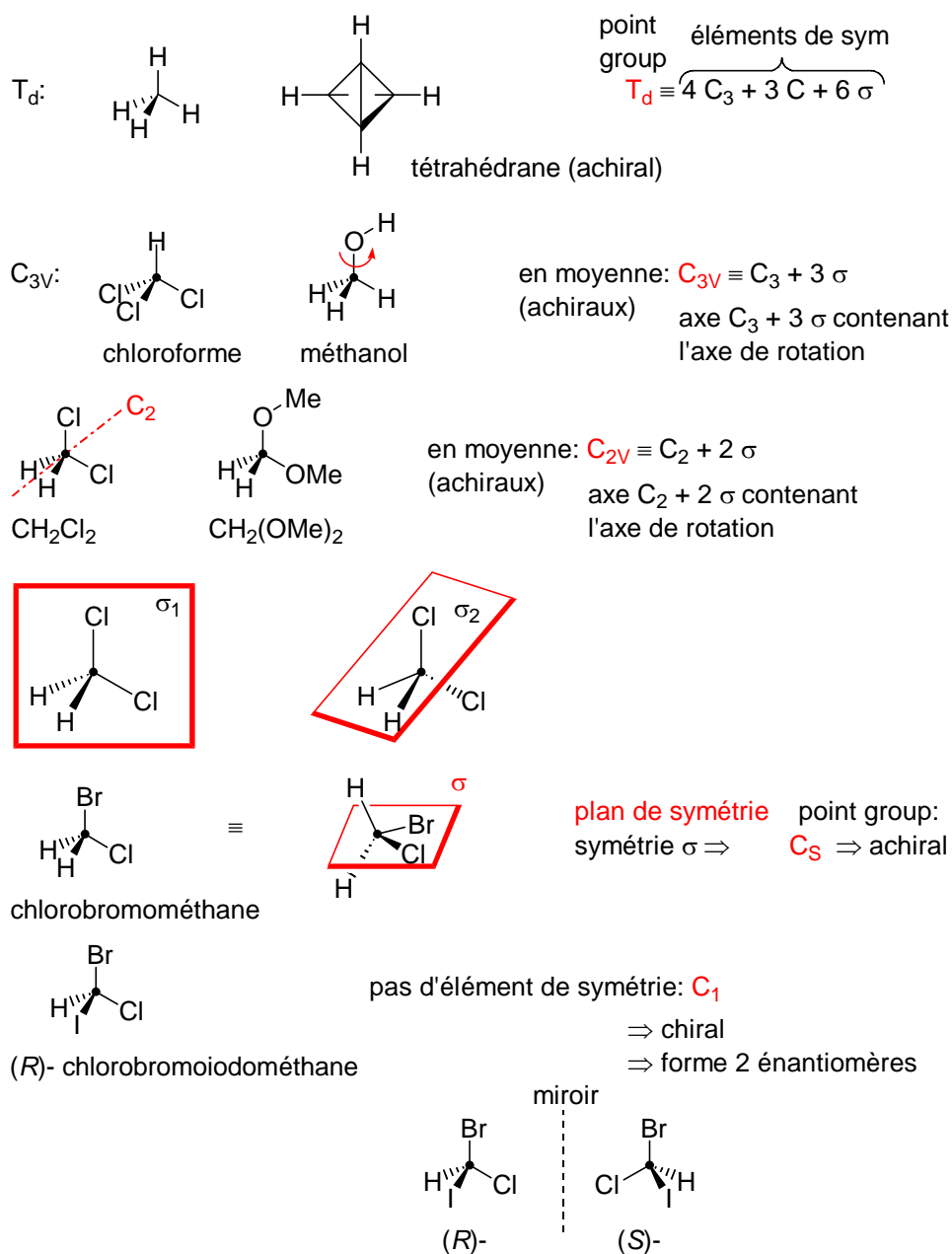
Une molécule est dite **chirale** lorsqu'elle n'est pas superposable à son image dans un miroir (image-miroir). Bien qu'il n'y ait pas de relation évidente entre la **chiralité macroscopique** et la **chiralité des molécules**, il est accepté que l'**homochiralité** est une propriété fondamentale de la vie sur Terre. La violation de la parité dans la force nucléaire faible (le quatrième type des forces fondamentales à côté de la gravité, l'électromagnétisme et la force nucléaire forte) est responsable de l'asymétrie des électrons, en particulier ceux (particules β) émises par des noyaux radioactifs. Les électrons L (lévogyres) se forment en plus grand nombre que les électrons D (dextrogyres). Par conséquent, la chiralité existe au niveau des particules élémentaires, ce qui fait dire que deux énantiomères n'ont pas exactement la même énergie. [Feringa, B.

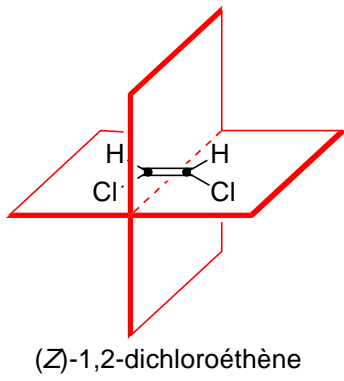
L., van Olden, R. A. Absolute asymmetric synthesis: the origin, control and amplification of chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3418-3438].

Déf. Deux **stéréo-isomères** (= stéréomères) image-miroir l'un de l'autre sont des **énantiomères** (énantiomorphisme = molécules chirales; grec: enantios = opposé; morphe = forme). Deux énantiomères sont énantiomorphes.

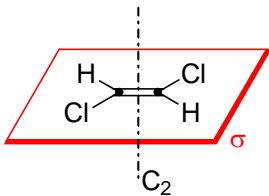
Déf. (Mislow, Cahn, Ingold, Prelog): un objet est **chiral** lorsqu'il ne possède aucun plan de symétrie σ , de centre de symétrie (C_i), ou d'axe de symétrie impropre S_n . Les molécules avec un axe de symétrie C_n sont chirales. La chiralité macroscopique est bien illustrée par les mains et les gants. Le gant droit "reconnaît" mieux la main droite que la main gauche.

1.2. Exemples de composés achiraux/chiraux

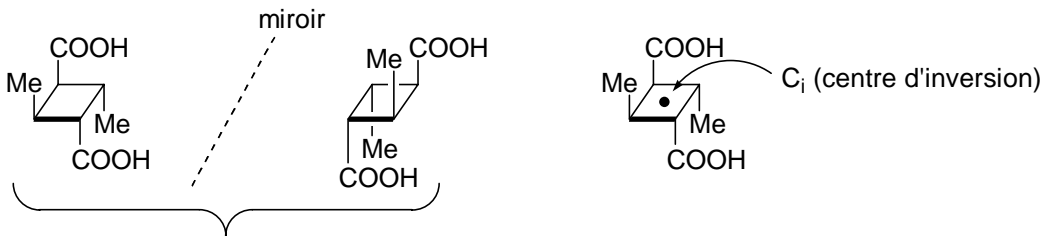




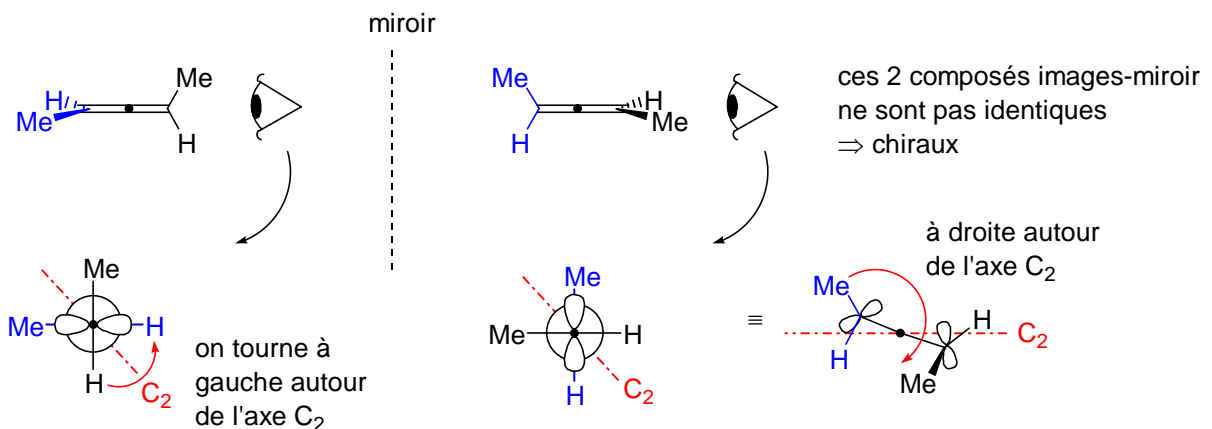
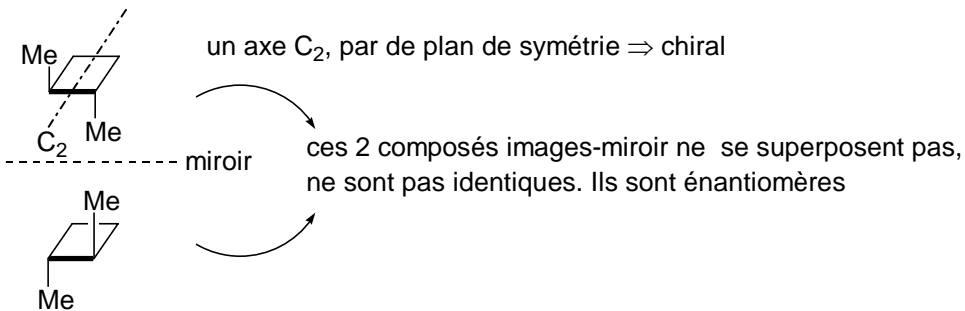
deux plans de symétrie $\perp \equiv C_{2v}$ (achiral)



un plan de symétrie \perp a $C_2 \equiv D_{2h}$ (achiral)

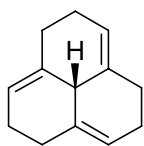


images-miroir se superposent, sont identiques \Rightarrow achiral

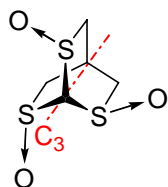


on passe d'un groupe méthyle à l'autre en trouant à gauche autour de l'axe de rotation

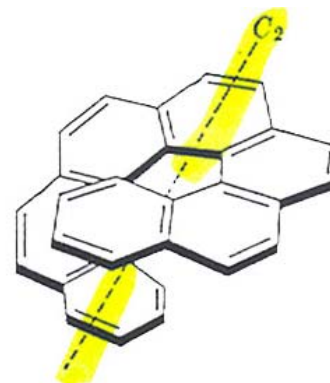
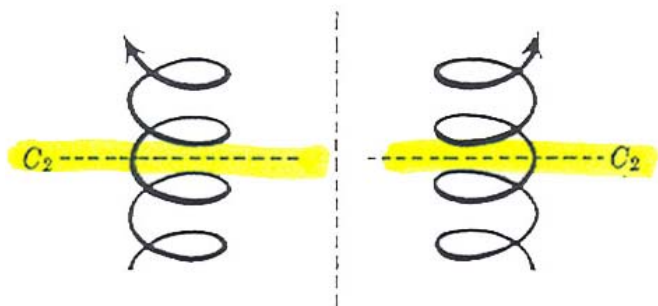
on passe d'un groupe méthyle à l'autre en trouant à droite autour de l'axe de rotation



axe $C_3 \Rightarrow$ chiral



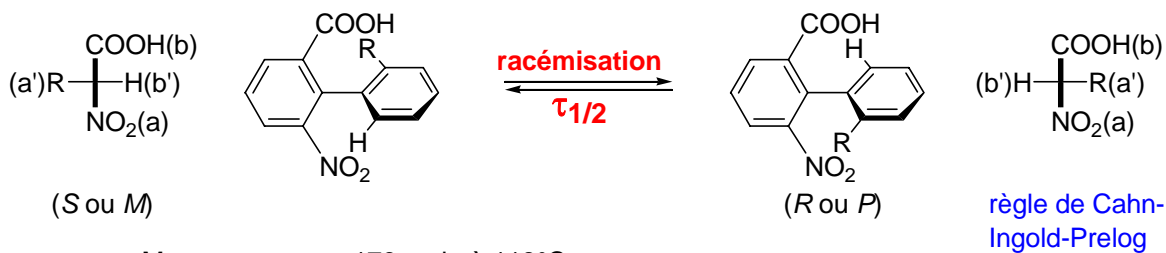
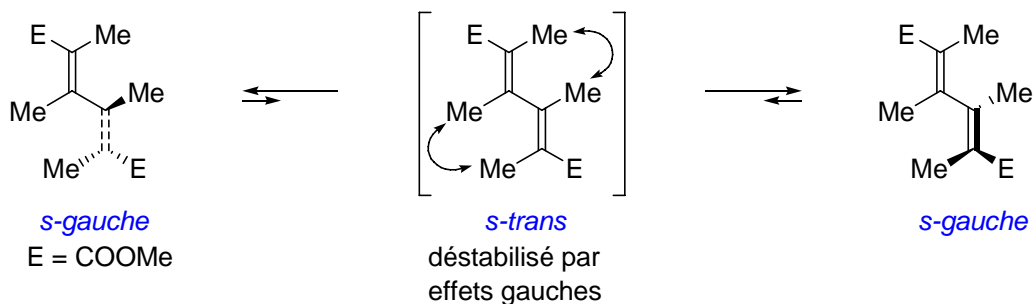
axe $C_3 \Rightarrow$ chiral



Les hélices avec pas d'hélice constant ont la symétrie C_2 (hélices droites, hélices gauches). On sait très bien qu'une vis à droite ne peut pas entrer dans un écrou réservé à une vis à gauche. Elles sont donc chirales.

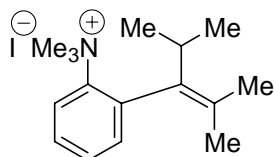
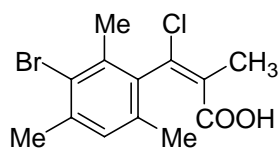
Atropisomérisme

Quand la barrière à la rotation autour d'une liaison σ devient suffisamment élevée (>25 kcal/mol, 298 K) on peut séparer des énantiomères qui sont des **atropisomères**. Ce phénomène se manifeste avec les diènes conjugués et les diphényles hautement substitués (grec: atropos: qui ne peut pas tourner).

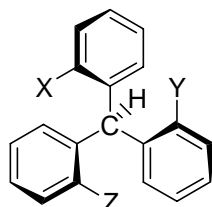
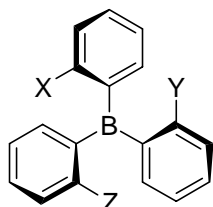


R = Me	$\tau_{1/2}$ 179 min à 118°C
NO ₂	125 min à 118°C
COOH	91 min à 118°C
OMe	9.4 min à 25°C

Styrènes resolvables:

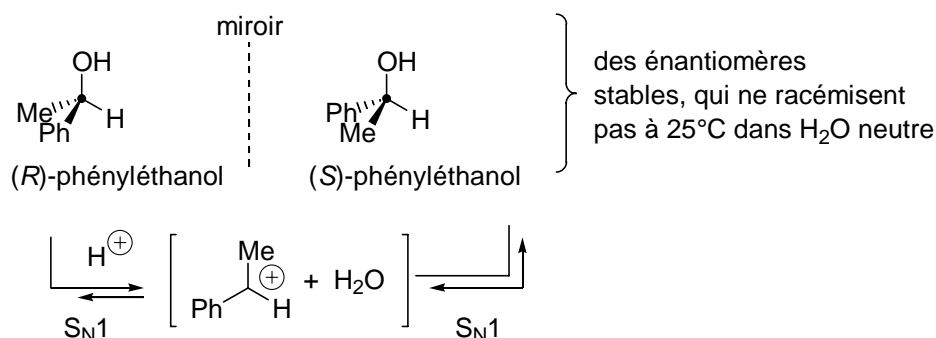


Hélices moléculaires:

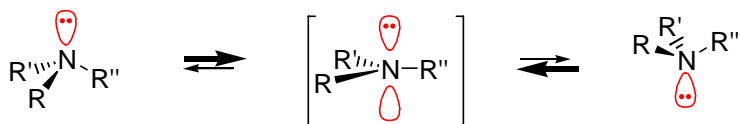


1.3. Equilibres conformationels et énantiomères

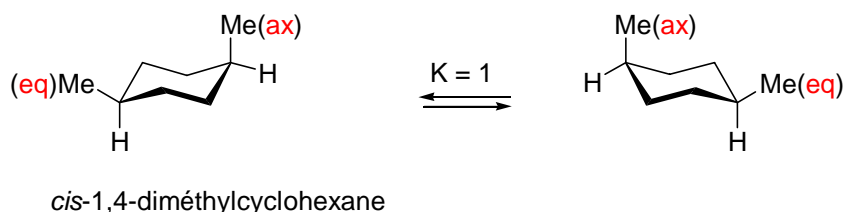
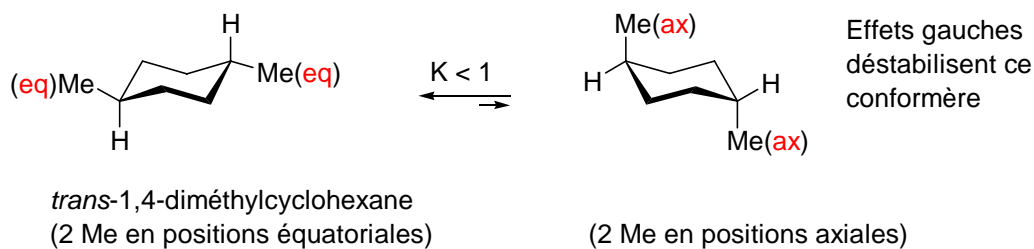
Le (*R*)-phényléthanol n'est pas racémisé (équilibré avec son énantiomère (*S*)-phényléthanol) à 25°C en milieu neutre. En milieu acide, la protonation de l'alcool favorise une réaction S_N1 qui conduit à la racémisation. La non-racémisation de deux énantiomères implique qu'il existe **une barrière d'énergie élevée qui interdit leur interconversion**. La différence entre stéréochimie statique et la stéréochimie dynamique est une question de barrière d'énergie pour le processus de racémisation.



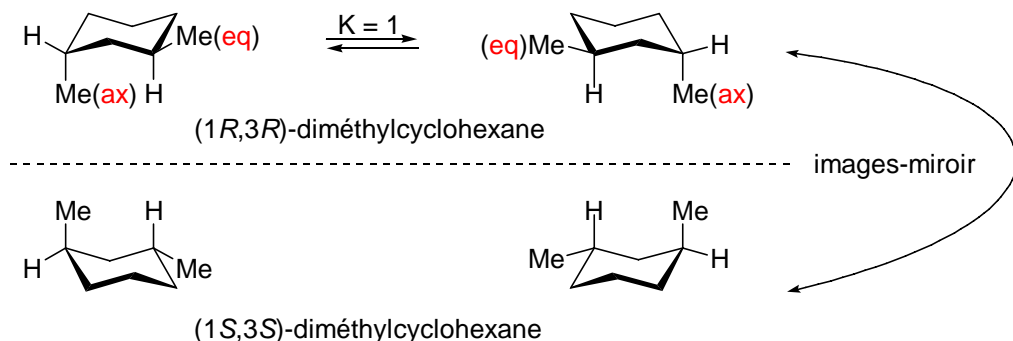
Les **amines sont pyramidales**, avec 3 substituants différents sur N on réalise des molécules chirales. En général leur inversion est très rapide à 25°C.



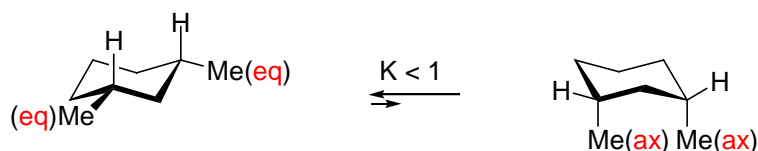
Les 1,4-diméthylcyclohexanes appartiennent à des équilibres de conformères. ils sont achiraux à cause du plan de symétrie.



La *trans*-1,3-diméthylcyclohexane existe sous la forme de deux conformères de même stabilité. Ils sont tous les deux chiraux; ils possèdent un axe de symétrie C_2 .



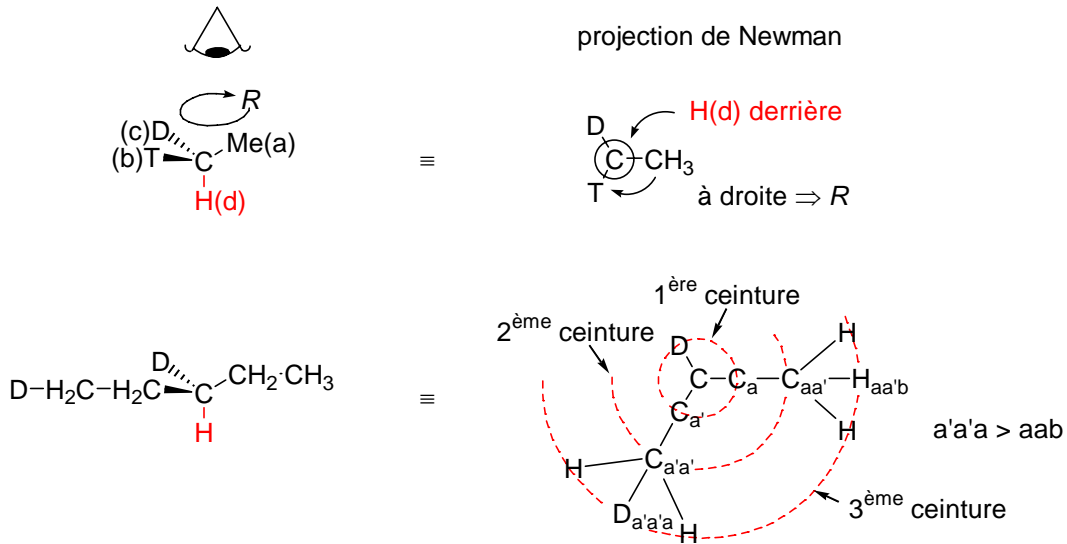
Le *cis*-1,3-diméthylcyclohexane est achiral, existe sous la forme de deux conformères de stabilité différente.



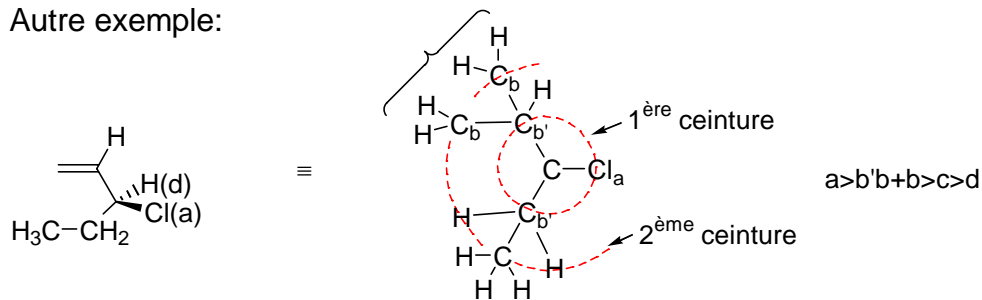
1.4. Règles de Cahn-Ingold-Prelog

Composés tétraédriques: centre X porteur de 4 ligands. On classe les ligands selon un ordre de préséance: (a>b>c>d) donné par les poids atomiques: H<D<T<Li<B<C<N<O<F<Na<Mg<Al<Si<P<S<Cl< etc.... du premier atome fixé sur X (première ceinture).

Si deux atomes de la première ceinture sont identiques, on considère les atomes suivants (deuxième ceinture), etc.

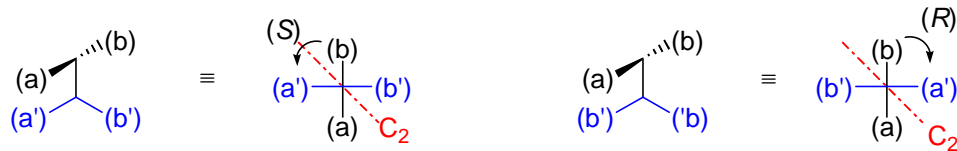


Autre exemple:

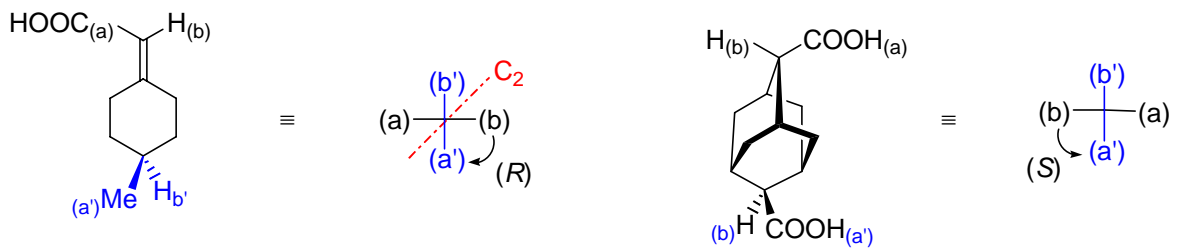


Un substituant alcényl compte avec 2 atomes de carbone
 Un substituant alcynyl compte avec 3 atomes de carbone
 Un substituant acyle compte avec 2 atomes d'oxygène, etc...

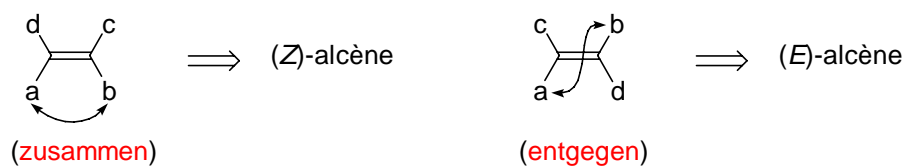
Composés de symétrie C₂ et analogues



Exemples:



Alcènes



Problème 1.1: Combien de stéréo-isomères de formule brute CH_3Br existent-t-il si le carbone (a) est au milieu d'un tétraèdre, (b) au milieu d'un rectangle, (c) au milieu d'une pyramide à base triangulaire?

Problème 1.2: Combien de stéréo-isomères de formule brute CH_2BrCl peut-on former si le carbone (a) est au milieu d'un tétraèdre, (b) d'un rectangle, (c) d'une pyramide à base triangulaire.

Problème 1.3: Combien de stéréo-isomères pour le 1,2-diméthylcyclopropane, pour le 1-chloro-2-méthylcyclopropane?

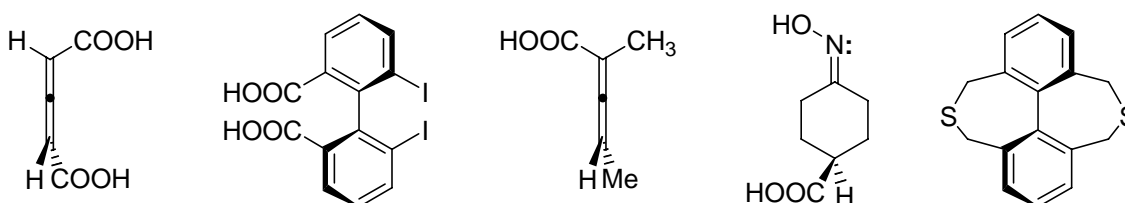
Problème 1.4: Combien de stéréo-isomères pour le [6]héliène?

Problème 1.5: Les *trans*-1,4-dichloro-*trans*-2,5-difluoro cyclohexanes sont-ils chiraux?

Problème 1.6: Combien de stéréo-isomères pour le 1-chlorobutan-1,2-diène?

Problème 1.7: Combien de stéréo-isomères pour les 1,2-diméthylcyclohexanes?

Problème 1.8: Donner la configuration des produits suivants:



Problème 1.9: Combien de stéréo-isomères peut-on avoir avec le 1-chloro-2-méthylcyclopentane?

Problème 1.10: En chauffant le toluène avec $\text{Cr}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_3$ on obtient un complexe (toluène) $\text{Cr}(\text{CO})_3$. Combien de stéréo-isomères pour ce composé? Même question pour la complexation de l'acide 3-méthylbenzoïque.

Problème 1.11: Combien de stéréo-isomères *meso* peut-on obtenir avec les pentadéca-1,3,5,7,9,11,13,15-octols.

1.5. Termes de stéréochimie

achiral

se dit d'un objet superposable à son image dans un miroir

activité optique

propriété qu'a une entité physique ou chimique chirale de faire tourner le plan de polarisation d'un faisceau de lumière polarisée

angle de torsion

l'angle entre liaisons A-B et C-D dans l'enchaînement linéaire AB-CD (angle dièdre)

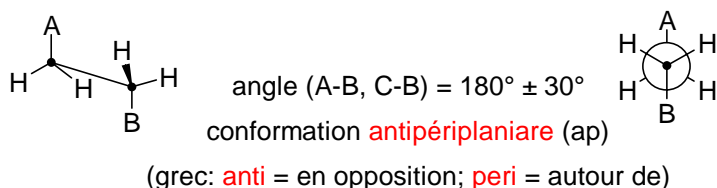
anomères

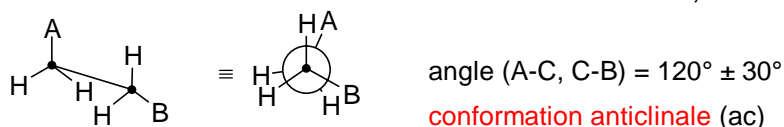
diastéréo-isomères (diastéréomères) de glycosides, d'hémiacétals cycliques (C-1 des aldoses, C-n des cétooses)

atropisomères

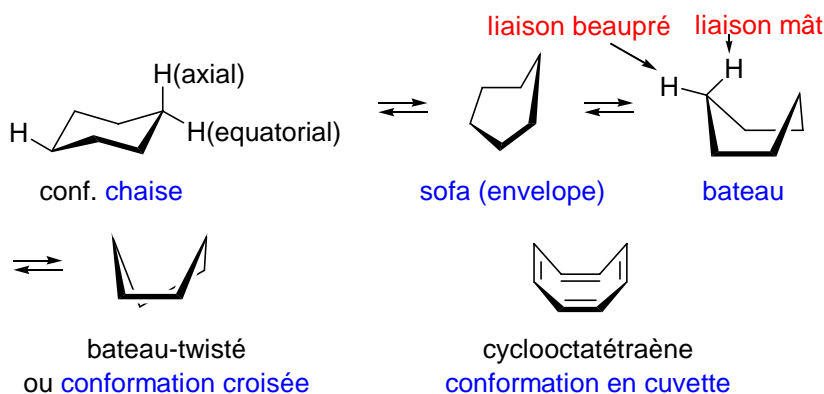
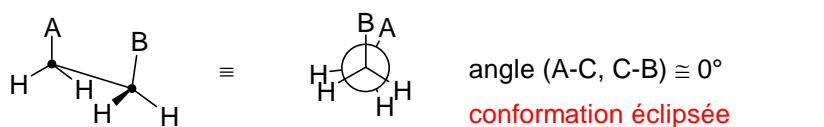
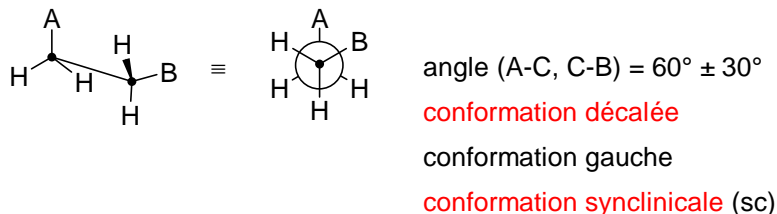
conformères pouvant être isolés sous forme chimique distincte résultant d'une rotation restreinte autour d'une liaison simple (grec: **tropéin** = tourner, **meros** = partie)

centre chiral	atome maintenant un ensemble d'atomes ou de groupes d'atomes dans une disposition non superposable à son image dans un miroir
chiral	se dit d'un objet non superposable à son image dans un miroir
chiroptique	qualifie les techniques optiques utilisées pour l'étude de la chiralité des molécules (pouvoir rotatoire, dispersion rotatoire, dichroïsme circulaire)
composé meso	espèce chimique constituée d'entités moléculaires achirales du fait de la présence, par paires, de groupes énantiotropes (grec: mesos = au milieu, médian)
composé racémique	composé cristallin homogène formé par deux énantiomères présents en quantités égales dans la maille élémentaire du cristal
configuration	disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes d'une molécule, propre au stéréo-isomères (stéréomères) dont l'isomérisie n'est pas due à des différence de conformation
configuration absolue	disposition spatiale d'une molécule chirale qui distingue cette entité de son image dans un miroir ((<i>R</i>) vs. (<i>S</i>); (<i>R,S</i>) vs. (<i>S,R</i>); (<i>R,R,R</i>) vs. (<i>S,S,S</i>); (<i>R,S,R</i>) vs. (<i>S,R,S</i>), etc.)
conglomérat racémique	mélange en quantités égales de 2 énantiomères sous forme de cristaux non identiques , dont chacun ne contient qu'un seul des deux énantiomères présents. En 1848 Louis Pasteur sépare de tels cristaux pour le (\pm)-tartrate de sodium et d'ammonium à 20°C (dédoublément spontané d'un racémique). Au-dessus de 28°C, ce mélange cristallise en mélange racémique; tous les cristaux sont de même chiralité, ce qui n'aurait pas permis à Pasteur de faire son dédoublément. La situation est semblable avec le sel de Seignette ((\pm)-tartrate de Na et K·4 H ₂ O). Au-dessous de -6°C, ce sel se résout "spontanément" (conglomérat racémique).
configuration relative	configuration de tout centre stéréogène par rapport à tout autre centre stéréogène contenu dans la même molécule (à la différence de la configuration absolue, la configuration relative demeure inchangée par réflexion).
conformations	dispositions spatiales des atomes qui peuvent être interconverties par rotation autour de liaisons simples





angle (A-C, C-B) = 120° : **conformation anticlinale éclipsée**
 (grec: **antiklinein** = faire pencher en sens contraire)



dispersion rotatoire

épimère

$$[\alpha] = f(\lambda)$$

se dit de chacun des diastéréo-isomères qui comportent plusieurs centres stéréogènes tétraédriques et qui possèdent des configurations opposées au niveau de l'un seulement de ces centres

épimérisation

interconversion d'épimères

mutarotation

variation du pouvoir rotatoire d'une solution résultant d'une épimérisation spontanée ou sous l'influence d'un catalyseur

hélicité

chiralité d'une entité moléculaire en forme d'hélice ou de vis (**hélice droite**, **hélice gauche**)

homotope

se dit d'atomes ou de groupes d'atomes apparentés l'un à l'autre par une rotation selon un axe d'ordre n

induction asymétrique

formation prédominante de l'un des énantiomères ou diastéréoisomères possible au cours d'une réaction sous influence d'un facteur chiral (auxiliaire chiral énantiomériquement enrichi, catalyseur chiral énantiomériquement enrichi, solvant chiral énantiomériquement enrichi)

pouvoir rotatoire

valeur mesurée de l'angle de rotation du **plan de polarisation de la lumière** dans des conditions expérimentales données

pouvoir rotatoire spécifique

pouvoir rotatoire enregistré dans des conditions de référence (activité optique)

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \cdot c}$$

T = température en °C

λ = longueur d'onde de la lumière en nm

α = rotation optique observée en degrés

l = longueur de la cuve en cm

c = concentration du soluté en g par ml de solution

rotamère

élément d'un ensemble de conformères résultant d'une rotation restreinte autour d'une liaison simple

stéréodescripteur

symbole caractérisant la configuration ou la conformation d'une entité moléculaire, par exemple: **R, S, E, Z, cis, trans, ac, ap, sc, sp**

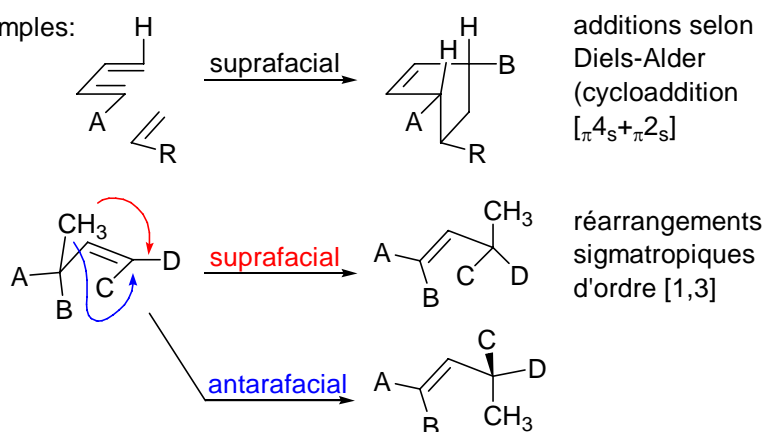
stéréogène

se dit d'un atome ou d'un groupe d'atomes qui, dans une molécule, peut être considéré à l'origine d'une stéréoisomérisation

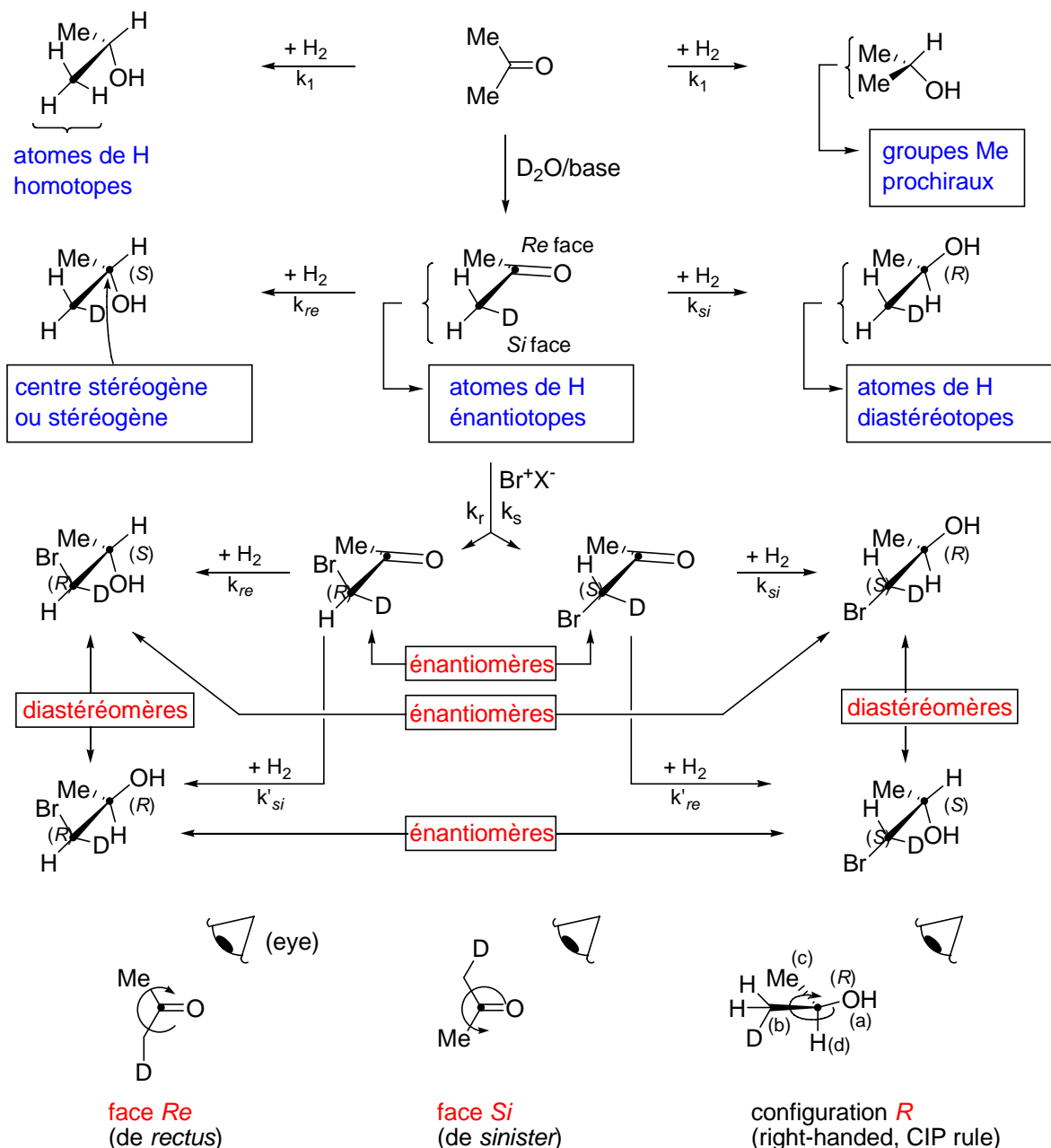
suprafacial

se dit du processus par lequel une partie d'une molécule subit deux changements dans sa façon de se lier à deux centres externes à cette partie lorsque les deux changements se produisent sur la même face d'une molécule

Exemples:



1.5.1. Stéréo-isomères



L'acétone (MeCOMe) est **achirale**, (C_{2v} , rotation libre des groupe méthyles). Les deux groupes Me sont dits **homotopes** car, en substituant l'un d'entre eux par un autre groupe on obtient une molécule achirale. La réduction de l'acétone donne l'isopropanol, un composé achiral de symétrie C_s . En substituant un des groupes Me de l'isopropanol par un autre groupe $\neq \text{H}$, on obtient des composés chiraux formant deux **énantiomères**. On parle de groupes méthyles **énantiotopes** pour l'isopropanol. La substitution de l'un ou l'autre des atomes d'hydrogène de l'un des groupes Me de l'isopropanol fournit toujours la même molécule. Donc les 3 atomes H des groupes Me de l'isopropanol sont homotopes.

Les 2 groupes méthyles de l'isopropanol sont dits **prochiraux**, ce qui n'est pas le cas pour l'acétone. La monodeutération de l'acétone engendre $\text{CH}_2\text{DCOCH}_3$, un composé de symétrie C_s dans lequel les 3 atomes de H du groupement CH_3 sont homotopes et les 2 atomes de H du groupement CH_2D sont énantiotopes. La réduction de $\text{CH}_2\text{DCOCH}_3$ engendre deux énantiomères, soient le *(2S)*-1-deutéropropan-2-ol et le *(2R)*-1-

deutéroproman-2-ol. Le centre C(2) de ces composés est dit stéréogène (ou stéréogénique). L'échange de 2 substituants autour de ce centre fournit un autre stéréoisomère. Les deux faces du groupement carbonyle (C=O) de l'acétone ne sont pas prochirales car l'addition de H₂ donnant l'isopropanol fournit un composé achiral. Par contre, les deux faces de CH₂DCOCH₃ sont **prochirales** ou **énantiotopes**. La face *Re* correspond à celle d'un observateur qui voit la séquence O → CH₂D → CH₃ tournant à droite. La face *Si* correspond à celle d'un observateur voyant la séquence O → CH₂D → CH₃ tournant à gauche (règle de Cahn-Ingold-Prelog). La monobromation du groupe CH₂D de CH₂DCOCH₃ engendre 2 énantiomères: (1*R*)-1-bromo-1-deutéroacétone et (1*S*)-1-bromo-1-deutéroacétone. La réduction du carbonyle de (1*R*)-1-bromo-1-deutéroacétone donne les diastéréoisomères (1*R*,2*R*)- et (1*R*,2*S*)-1-bromo-1-deutéroproman-2-ol. De façon semblable, la réduction de la ((1*S*)-1-bromo-1-deutéroacétone conduit aux diastéréoisomères (1*S*,2*R*)- et (1*S*,2*S*)-1-bromo-1-deutéroproman-2-ol. Les bromoalcools (1*R*,2*R*)- et (1*S*,2*S*)-1-bromo-2-deutéroproman-2-ol sont une paire d'énantiomères. De mêmes, les bromoalcools (1*R*,2*S*)- et (1*S*,2*R*)- sont une autre paire d'énantiomères.

La **configuration relative** des énantiomères (1*R*,2*R*) et (1*S*,2*S*) est notée *l* (**like**), celle des énantiomères (1*R*,2*S*) et (1*S*,2*R*)-1-bromo-1-deutéroproman-2-ol est notée *u* (**unlike**) [Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 654-660]

1.5.2. Stéréosélectivités

Le rapport des constantes de vitesse k_r/k_s pour la monobromation de CH₂DCOCH₃ définit l'**énantiosélectivité cinétique** pour le **facteur de sélectivité** *s* pour ces deux réactions. Pour des réactions irréversibles suivant des lois de vitesse avec le même ordre de réaction pour tous les réactants, le rapport des énantiomères $s = k_r/k_s = [(1R)\text{-}1\text{-bromo-}1\text{-deutéroacétone}]/[(1S)\text{-}1\text{-bromo-}1\text{-deutéroacétone}]$. L'énantiosélectivité cinétique de la réduction de CH₂DCOCH₃ donnant (2*R*)- et (2*S*)-1-deutéroproman-2-ol est donnée par le rapport k_{re}/k_{si} . Pour des réactions irréversibles suivant les mêmes lois de vitesse et le même ordre de vitesse pour tous les réactants, $k_{re}/k_{si} = [(2R)\text{-CH}_2\text{D-CH(OH)CH}_3]/[(2S)\text{-CH}_2\text{DCH(OH)CH}_3]$. On définit l'**excès énantiomérique**:

$$e.e. = \frac{[\text{énantiomère}(R)] - [\text{énantiomère}(S)]}{[\text{énantiomère}(R)] + [\text{énantiomère}(S)]}$$

La **diastéréosélectivité cinétique** de la réduction de la (1*S*)-1-bromo-1-deutéroacétone donnant les (1*S*,1*R*)- et (1*S*,2*S*)-1-bromo-1-deutéroproman-2-ol est donnée par le rapport des constantes de vitesse k'_{si}/k'_{re} . Pour des réactions irréversibles suivant les mêmes lois de vitesse: $k'_{si}/k'_{re} = [(1S,2R)\text{-}1\text{-bromo-}1\text{-deutéroproman-}2\text{-ol}]/[(1S,2S)\text{-}1\text{-bromo-}1\text{-deutéroproman-}2\text{-ol}]$.

En utilisant des réactifs chiraux enrichis énantiomériquement ($e.e. \neq 0$), un catalyseur chiral ou un milieu chiral énantiomériquement enrichi, l'énantiosélectivité cinétique peut être différente de 1:1 et conduire à des $e.e. \neq 0$ pour des **réactions irréversibles**.

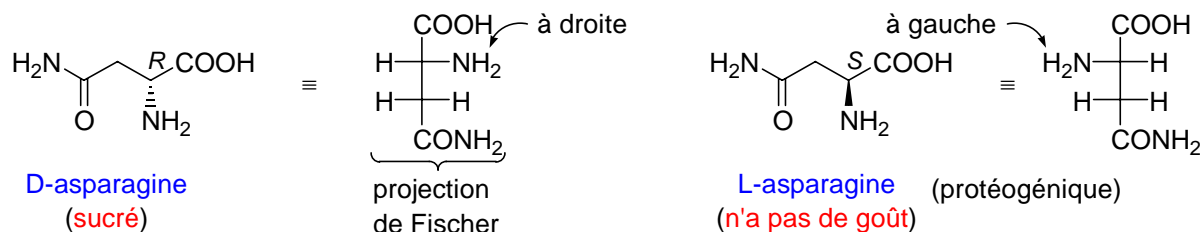
La diastéréosélectivité cinétique ou thermodynamique peut être $\neq 1:1$ pour des réactants achiraux. Le centre stéréogène du réactant qui possède un centre d'asymétrie contrôle la diastéréosélection de la réaction créant un deuxième centre d'asymétrie.

1.6. Propriétés biologique des énantiomères

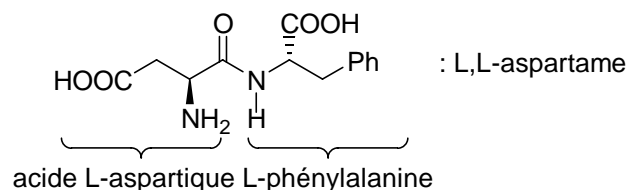
Les biomolécules (enzymes, récepteurs) **sont chirales** car construites d'acide α -aminés, de glucides et d'autres composés homochiraux (chiraux énantiomériquement purs, e.e.100 %).

1.6.1. Fragrances et phéromones

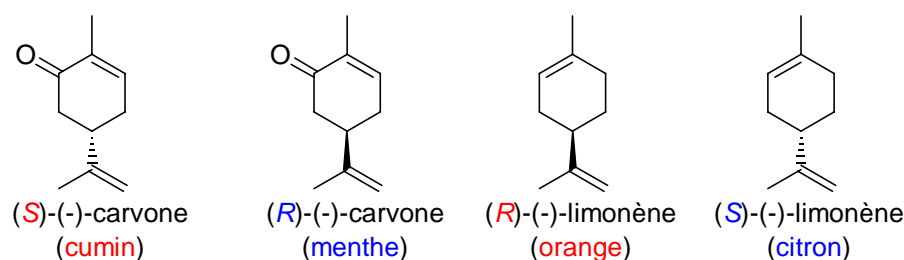
En 1886, Piutti trouve que l'**asparagine dextrogyre** est un édulcorant alors que son énantiomère naturel, l'asparagine lévogyre n'a pas de goût.



La L-asparagine a été isolée du jus d'asperge en 1806 par Vauquelin et Robiquet (*Ann. Chim.* **1806**, 57, 88). Elle a été découverte dans les protéines en 1932 (Damodoran, M. *Biochem. J.* **1932**, 26, 235). L'ester de méthyle de la N-L-aspartyl-L-phénylalanine (L,L-(-)-aspartame) est 100 fois plus sucré que le saccharose (sucre de canne), alors que son diastéréoisomères L,D-aspartame est amère.

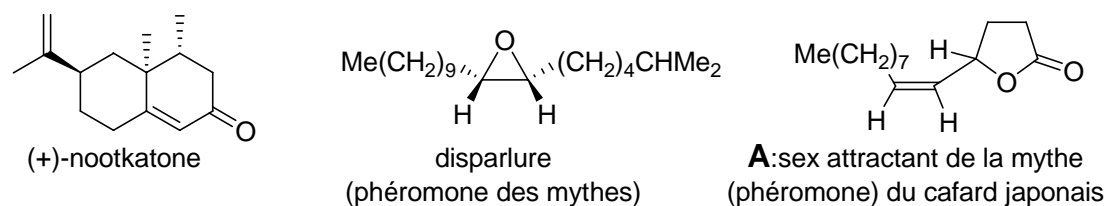


La (S)-(+)-carvone a une odeur de cumin alors que la (R)-(-)-carvone a une odeur de menthe.



Le (R)-limonène a une odeur d'orange alors que son énantiomère le (S)-limonène a une odeur de citron.

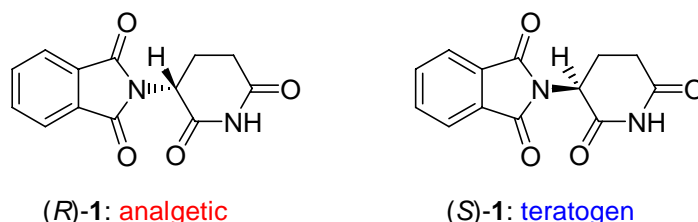
Le seuil de perception de l'odeur de grapefruit de la (+)-nootkatone (0.8 ppm) est 800 fois plus bas que celui de la (-)-nootkatone.



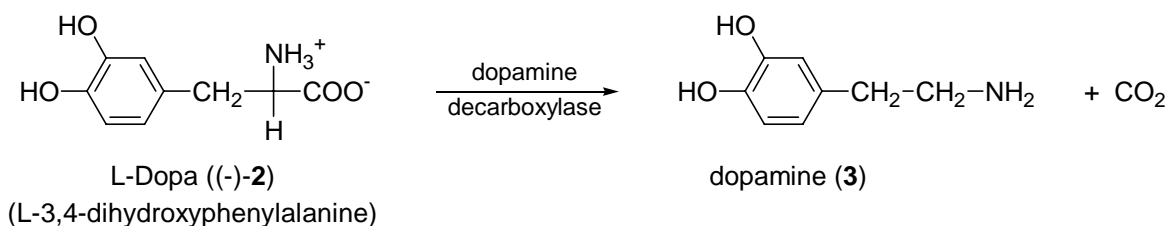
Seulement 1% de l'énantiomère de la lactone **A** supprime l'activité de cette lactone comme phéromone du cafard japonais.

1.6.2. Importance of chirality in biology and medicine: the need for asymmetric synthesis

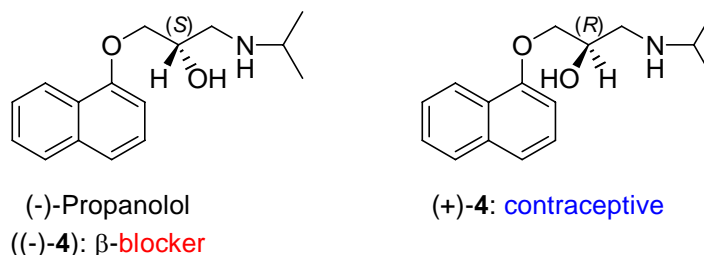
Most natural products are chiral. The building-blocks (aminoacids, carbohydrates, etc.) making the biological macromolecules of living systems are chiral. The biopolymers are chiral themselves. When a drug interacts with its receptor site or an enzyme which is chiral, it is no surprise that its two enantiomers interact differently and may lead to different effects [Powell, J.R.; Ambre, J.J.; Ruo, T.I. (1988) Drug Stereochemistry. In: Wainer IW, Drayer DF (eds). Marcel Dekker, New York, p 245]. The tragedy that occurred in the 1960's after racemic (1:1 mixture of (*R*)-**1** and (*S*)-**1**) thalidomide was administered to pregnant women is a convincing example of the relationship of pharmacological activity to absolute chirality. The (*R*)-enantiomer of thalidomide ((*R*)-**1**) exhibits desirable analgetic properties; however, the (*S*)-enantiomer ((*S*)-**1**) does not. Instead, (*S*)-**1** is teratogen and induces fetal malformations or death. Following the thalidomide tragedy, the marketing regulations for synthetic drugs have become significantly more severe.



Dopa ((-)-**2**) is used in the treatment of Parkinson's disease. The active drug is the achiral compound dopamine (**3**) formed from (-)-**2** by decarboxylation, but this cannot cross the "blood-brain barrier" to reach the required site of actions. The "prodrug" (-)-**2** is decarboxylated by the enzyme dopamine decarboxylase, an enzyme specific for (-)-**2**. It is not able to decarboxylate (+)-**2**. It is therefore essential to administer Dopa as pure (-)-**2** otherwise (+)-**2** would build up in the body in a dangerous way.

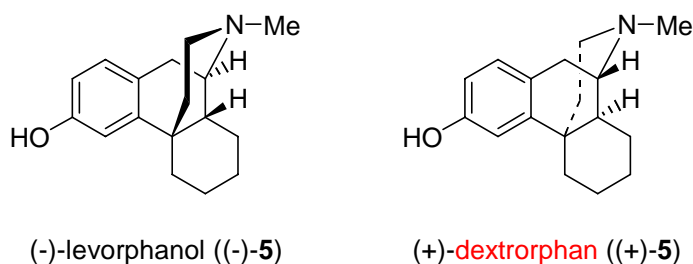


During the 1960's (-)-Propranolol ((-)-**4**) was introduced as a β -blocker for the treatment of heart disease. Its (+)-enantiomer ((+)-**4**) acts as a contraceptive. It is therefore crucial to administer (-)-**4** with high enantiomeric purity.

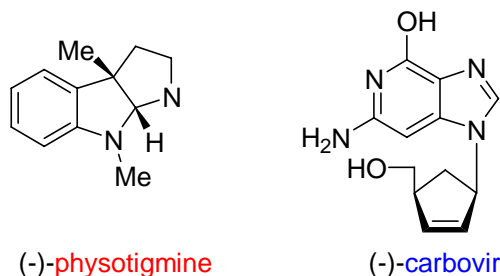


The alkaloid (-)-levorphanol ((-)-**5**) is a powerful narcotic analgesic with an activity 5-6 times stronger than morphine. Its enantiomer (+)-dextrophan ((+)-**5**) is not a narcotic

analgesic, but is active as a **cough suppressant**. It is marketed for this purpose as its methyl ether (dextromethorphan).

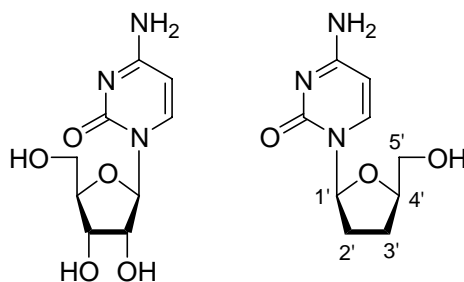


(-)-Physostigmine is a natural product which inhibits the cortex acetylcholinesterase. **The natural (-)-enantiomer is 700 times more potent *in vitro* than the unnatural (+)-enantiomer.** Recently, the development of inhibitors of HIV reverse transcriptase, as anti-AIDS drugs, has become an active area of research. It has been found [Vince, R.; Brownell, J. Resolution of racemic carbovir and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the (-)-enantiomer. *Bioch. Bioph. Res. Comm.* **1990**, 168, 912-916] that (-)-**carbovir** triphosphate is **a highly potent inhibitor of HIV reverse transcriptase** whereas its (+)-enantiomer has negligible antiviral activity.



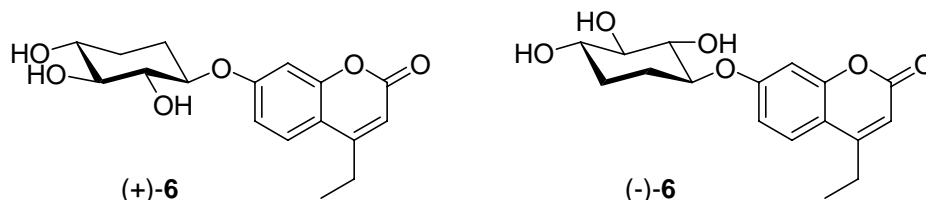
The examples presented above demonstrate the necessity to have efficient methods for the preparation of enantiomerically pure drugs. Versatility is greatly enhanced when both enantiomeric forms of a given chiral compound can be obtained. **Enantiomers of natural biomolecules can become useful drugs.** For instance β -L-2',3'-dideoxycytidine a L-2',3'-dideoxyriboside (the natural nucleosides are D-ribosides) is more active than β -D-2',3'-dideoxycytidine as anti-hepatitis B virus agent. The β -L-nucleoside 5'-triphosphate is more potent inhibitor of woodchuck hepatitic virus DNA polymerase than the corresponding β -D-enantiomer [Schinazi, R.F.; Gosselin, G.; Faraj, A.; Korba, B.E.; Liotta, D.C.; Chu, C.K.; Mathe, C.; Imbach, J.L.; Sommadossi, J. P. Pure nucleoside enantiomers of β -2',3'-dideoxycytidine analogs are selective inhibitors of hepatitis B virus *in vitro*. *Antimicrob Agents & Chemotherapy* **1994**, 38, 2172-2174]. β -L-dideoxynucleoside triphosphates might also find applications in the treatment of AIDS affected patients [Maga, G.; Amacker, M.; Hubscher, U.; Gosselin, G.; Imbach, J.L.; Mathe, C.; Faraj, A.; Sommadossi, J.P.; Spadari, S. Structural determinants of HIV-1 reverse transcriptase stereoselectivity towards β -L-deoxy- and dideoxypyrimidine nucleoside triphosphates: molecular basis for the combination of L-dideoxynucleoside analogs with non-nucleoside inhibitors in anti HIV chemotherapy. *Nucleosides & Nucleotides* **1999**, 18, 795-805].

Since the demonstration that 4-nitrophenyl β -D-xylopyranoside can be a primer for the biosynthesis of glycosaminoglycan (GAG) [Okayama, M.; Kimata, K.; Suzuki, S. The influence of *p*-nitrophenyl β -D-xyloside on the synthesis of proteochondroitin sulfate by slices of embryonic chick cartilage. *J. Biochem.* (Tokyo) **1973**, 74, 1069-1073. Schwartz, N.B.; Galligani, L.; Ho, P.L.; Dorfman, A. Stimulation of synthesis of free chondroitin sulfate



cytidine (natural) β -L-2',3'-dideoxycytidine

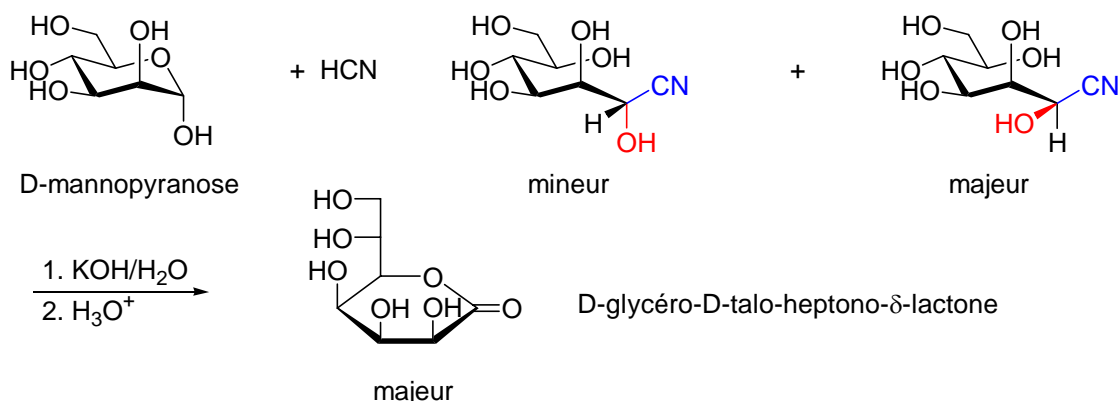
chains by β -D-xylosides in cultured cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1974**, *71*, 4047-4051. Schwartz, N.B. Regulation of chondroitin sulfate synthesis. Effects of β -xylosides on synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan, chondroitin sulfate chains and core protein. *J. Biol. Chem.* **1977**, *252*, 6316-6321.] it has been shown that **β -D-xylopyranosides of aglycone making them able to penetrate the plasmic membranes are antithrombotic agents that can be taken orally** [Bellamy, F.; Barberousse, V.; Martin, N.; Masson, P.J.; Millet, J.; Samreth, S.; Sepuldre, C.; Theveniaux, J.; Horton, D. Thioxyloside derivatives as orally active venous antithrombotics. *Eur. J. Med. Chem. Suppl to Vol 30*, **1995**, 101S-115S. Fritz, T.A.; Lugenwa, F.N.; Sarkar, A.K.; Esko, J.D. Biosynthesis of heparan sulfate on β -D-xylosides depends on aglycon structure. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 300-307. Bozó, E.; Borasa, S.; Kuszmann, J. Synthesis of 4-cyanophenyl 2-deoxy-1,5-thio- β -D-threo-pento-pyranoside. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 59-67]. During the search for less hydrolysable analogues, 5a-carba- β -D ((+)-6) and 5a-carba- β -L-xyloside (-)-6 have been prepared and, surprisingly, **the non-natural L-xyloside analogue (-)-6 was found to be at least 4 times as potent as (+)-6 as an orally active antithrombotic agent** (venous Wessler's test) [Renaut, R.; Millet, J.; Sepulchre, C.; Theveniaux, J.; Barberousse, V.; Jeanneret, V.; Vogel, P. 5a-Carba- β -D, 5a-Carba- β -L and 5-thio- β -L-xylopyranosides as new orally active venous antithrombotic agents. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 2043-2052].



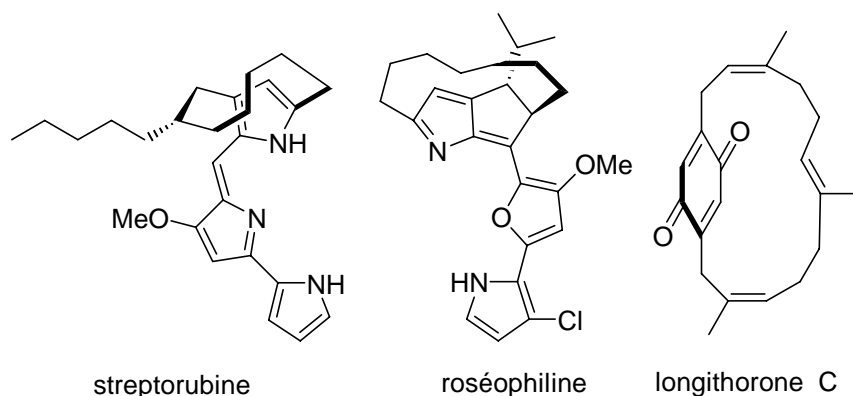
The majority of the chiral compounds exist in Nature in optically active form (enantiomerically pure or enantiomerically enriched) because they are formed by stereospecific or stereoselective biological processes (eg: α -aminoacids, carbohydrates, terpenes, alkaloids, steroids, etc.). The preparation of optically active compounds is one of the oldest problems of organic chemistry. New journals dedicated to the topic of chirality or "chiroscience" "Tetrahedron:Asymmetry", "Enantiomer", "Chirality" and "Molecular Asymmetry" complement other journals that are themselves replete with publications on chirality and asymmetric syntheses [Stinson, S.C. Chiral drugs: Market growth in single-isomer forms spurs research advances. *Chem. Ing. News.* **1995**, (Oct 5) 44-77. Stinson, S.C. Chiral drug interactions. *Chem. Ing. News.* **1999** (Oct 11) 101-120. Rahman, A.; Shah, Z. Stereoselective synthesis in organic chemistry. Springer-Verlag, New York **1993**. Ager, D.J.; East, M.B. Asymmetric Synthetic methodology. CRC Press, Boca Raton, FL, USA **1996**. Gawley, R.E.; Aubé, J. Principles of asymmetric synthesis. Elsevier Sciences Ltd, Oxford, UK **1996**]. Three main strategies are available: (a) **the resolution of**

racemates to enantiomers either through physical, chemical or biochemical methods, (b) **the use of a enantiomerically pure starting material** obtained from a natural source or by asymmetric synthesis (**chiral pool**), (c) the conversion of a prochiral precursor into a chiral product applying **asymmetric synthesis** (chemical or biochemical methods).

With its high yielded (87%) conversion of D-mannose into pure D-glycero-D-talo-heptonic acid Emil Fischer realised the first diastereoselective synthesis (1889-1894). The method involves diastereoselective additions of HCN to the carbaldehyde moiety of the hexose, followed by hydrolysis of the intermediate cyanohydrin [Jacques, J. Brève préhistoire de la synthèse asymétrique. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 352-359]. In 1904 Marckwald claimed to have realised the first asymmetric synthesis by carrying out the decarboxylation of ethylmethylmalonic acid at 170°C in the presence of brucin, the source of enantioselectivity. **Marckwald defines asymmetric syntheses those reactions that produce optically active substances from symmetrically constituted compounds**, with intermediate use of optically active materials [Jacques, J. Brève préhistoire de la synthèse asymétrique. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 352-359].



Problème 1.12: Des produits naturels contiennent des entités cyclophanes, comme:



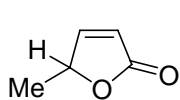
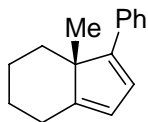
Ces produits sont-ils chiraux?

Problème 1.13: Combien de stéréo-isomères peut-on former dans la réduction de l'acétaldéhyde, de la méthyl éthyl cétone par le NaBH₄? Donner les noms (IUPAC) des produits obtenus.

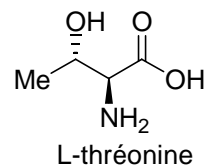
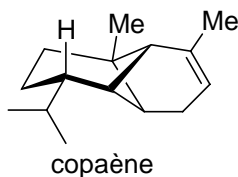
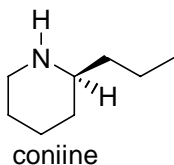
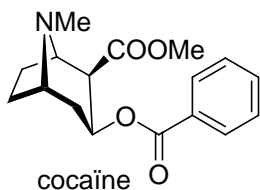
Problème 1.14: Quels sont les produits d'époxydation du penta-1,4-diène-3-ol? Donner les noms (IUPAC) des produits qui peuvent se former.

Problème 1.15: On condense la (\pm)-2-méthylcyclohexanone avec le (2*R*,4*R*)-penta-2,4-diol en milieu acide et en éliminant un équivalent d'eau. Quels sont les produits formés? Y-a-t-il une diastéréosélectivité possible?

Problème 1.16: Une mole de lactone (\pm)-**A** réagit avec 0.5 mole de **B** et forme un adduit majoritaire. Lequel?

(\pm)-**A****B** (énantiomériquement pur)

Problème 1.17: donner le nom (IUPAC) de la cocaïne, de la coniine, du copaène, de la thréonine.



Louis Pasteur

Biologiste français (Dole, 1822 - Paris, 1895)



" Pasteur a obéi toute sa vie à l'idéal le plus pur, à un idéal supérieur de science. L'avenir le rangera dans la radieuse lignée des apôtres du bien et de la vérité. " C'est avec ces mots que Poincaré accompagne la dépouille mortelle de Louis Pasteur, en ce 5 octobre 1895. La France pleure alors un de ses plus grands scientifiques.

Né le 27 décembre 1822, Louis Pasteur fréquente l'école puis le collège d'Arbois. Elève doué, il s'installe en octobre 1838 dans une pension du Quartier Latin qui prépare à l'entrée à l'Ecole Normale. Mais le jeune homme supporte difficilement cette nouvelle vie et rentre à Arbois pour y finir sa rhétorique et poursuivre ses études au collège royal de Besançon. Il est bachelier ès lettres en 1840 puis passe l'option qui lui permet d'obtenir le baccalauréat ès mathématiques deux ans plus tard.

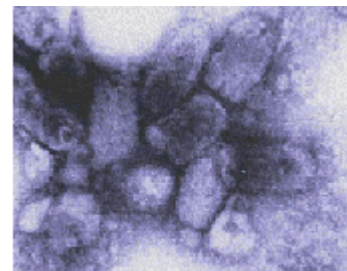
Conforté par ses réussites scolaires, Pasteur s'installe de nouveau à Paris et est reçu quatrième au concours de l'Ecole Normale Supérieure en 1843. Il passe alors ses dimanche après-midi avec le préparateur du célèbre chimiste Jean-Baptiste Dumas. Il y acquiert de nombreuses connaissances tant en chimie qu'en physique et en cristallographie. Il soutiendra d'ailleurs deux thèses en 1847, l'une en chimie et l'autre en physique. Ses recherches se portent alors sur la polarisation de la lumière par les cristaux. **Il découvre que certains cristaux de structures identiques ne dévient pas la lumière de la même façon. Certains la dévient vers la droite, d'autres vers la gauche. Pasteur vient de mettre en évidence l'isomérisation.**



Le laboratoire de Pasteur à l'Ecole normale supérieure de Paris

Après avoir enseigné à Dijon puis à Strasbourg, Pasteur est nommé professeur et doyen de la nouvelle faculté des sciences de Lille. Il y établit de nombreuses relations avec l'industrie et fait une découverte capitale : les levures sont des êtres vivants à part entière responsables de la fermentation et non des sous-produits de celle-ci, comme de nombreux chimistes le croient. En octobre 1857, Pasteur devient administrateur de l'Ecole Normale Supérieure et directeur des études scientifiques. Il demande alors la mise à sa disposition d'une partie du grenier de l'école afin d'y installer son propre laboratoire et de pouvoir multiplier les conditions d'expériences. Il y poursuit ses études sur la

fermentation pendant trois ans et écrit un opuscule sur les fermentations butyrique. **Mais depuis 1858, Pasteur est en partisans de la génération spontanée et plus particulièrement à Félix Archimède Pouchet.** Ce rouennais communique une note à l'Académie des Sciences 1858 sur des proto-organismes nés spontanément dans l'air. réplique aussitôt qu'il a tort. Pendant six ans les expériences caves, sur les sommets des montagnes et les glaciers, les et les articles se succèdent. Chaque partie refuse d'admettre de l'autre. **Mais le 7 avril 1864, Pasteur donne une la Sorbonne. Ses expériences conquièrent le public, la d'experts et les médias. Pouchet est vaincu et avec lui la thèse de la génération spontanée.**

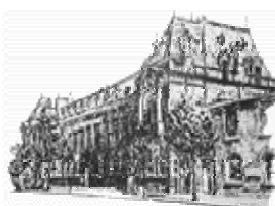


Le virus de la rage découvert par Pasteur

causes de la bute aux

naturaliste en décembre Pasteur lui dans les conférences les arguments **conférence à commission**

Pourtant, si Pasteur remporte de franc succès sur le terrain scientifique, il n'en va pas de même dans ses fonctions à l'Ecole Normale. Taxé d'autoritarisme, il se heurte à de nombreuses contestations et son poste est finalement supprimé. Il peut alors s'investir entièrement dans ses recherches. A partir de juin 1865, Pasteur passe quatre ans à Alès pour y étudier la maladie qui décime les élevages de vers à soie. Ses observations lui permettront d'identifier les papillons malades et ainsi de détruire leurs œufs avant que tout l'élevage ne soit infesté.



L'Institut Pasteur de Lille (1894)

Après l'abdication de Napoléon III et la guerre contre la Prusse, Pasteur, fervent napoléonien, ne reprend que lentement ses recherches. **Il entame une série d'études sur la bière et ses problèmes de fermentation.** En 1875, après cinq ans d'expériences, il publie les *Etudes sur la bière et les conseils aux brasseurs*. L'année suivante, Pasteur est candidat aux élections sénatoriales. Mais son programme, basé sur la défense de l'enseignement supérieur et de la recherche, ne satisfait pas les électeurs et il est battu. Ce revers n'entame pourtant pas son

enthousiasme et les deux années suivantes se révèlent fastes. En Angleterre, un médecin voit apparaître des micro-organismes dans un flacon d'urine bouillie et protégée de l'atmosphère. Ces problèmes de contamination seront rapidement réglés par l'équipe de Pasteur qui met au point le filtre Chamberland (un filtre en porcelaine qui retient les germes de l'eau), l'autoclave et le flambage des vases. **En Allemagne, Robert Koch prouve par ses expériences qu'un type donné de microbe provoque un certain type de maladie. La découverte du staphylocoque par Pasteur suivra.** Pendant six ans, le Français et l'Allemand étudient les maladies et leurs microbes. Les techniques permettant la culture pure des micro-organismes se perfectionnent. Koch développe la culture sur des milieux artificiels, technique dont la maîtrise échappe encore à Pasteur. Ce dernier s'intéresse donc plus aux maladies qu'il peut cultiver sur des organes : charbon des moutons, choléra des poules, rage des chiens. **En été 1879, Pasteur et ses collaborateurs, Roux et Duclaux, découvrent que les cultures vieillies du microbe du choléra injectées aux poules ne déclenchent pas la maladie. De plus, elles résistent à de nouvelles infections.** Par ailleurs, Chamberland et Roux testent les effets de la chaleur sur la virulence des microbes du charbon et la durée de cet effet. Leurs résultats sont particulièrement probants et une démonstration est organisée. Le 5 mai 1881, un troupeau de moutons est vacciné. Le 2 juin, les résultats sont là : un véritable succès.

Pasteur a débuté ses recherches sur la rage en 1880, à la mort d'un enfant à l'hôpital Sainte-Eugénie. Mais alors que l'étude de la virulence de la maladie avance, l'agent pathogène lui échappe encore. Il semble pourtant que la moelle infectée et desséchée protège de la maladie. **Le 6 juin 1885, Pasteur reçoit la visite de Marie-Angélique Meister dont le fils Joseph a été mordu par un chien soupçonné de porter la rage. Il commence les injections et trois mois plus tard, l'enfant sauvé, Pasteur présente ses travaux à l'Académie des Sciences qui lui offre un accueil enthousiaste.** Le 1^{er} mars 1886, sur 350 personnes vaccinées, une seule est décédée. L'Académie propose alors de créer un établissement destiné à traiter la rage après morsure. L'Institut Pasteur naît en 1888. Outil de recherche, de formation et de soins, l'établissement s'exporte rapidement en Australie et au Viêt-nam. Pasteur restera à la tête de l'Institut jusqu'à sa mort, le 28 septembre 1895.

LE BEL JOSEPH ACHILLE (1847-1930)



Chimiste français, né à Pechelbronn (Bas-Rhin) et mort à Paris. Après des études à l'École polytechnique de Paris, Joseph Achille Le Bel devient préparateur à l'université de Strasbourg. Il est ensuite l'assistant d'Antoine Balard, puis de Charles Wurtz ; auprès de ce dernier, il a Jacobus Henricus Van't Hoff pour condisciple. Sa famille possédant une industrie pétrolière florissante à Pechelbronn, Le Bel se retire de la recherche académique et monte un laboratoire privé avec sa fortune personnelle. Il avance une théorie sur l'asymétrie du carbone dans les composés optiquement actifs. Il publie ses idées indépendamment de Van't Hoff et presque simultanément (Van't Hoff semble avoir été influencé par Kekule, tandis que Le Bel considère le problème dans l'optique de Pasteur). Il a été le premier à séparer un composé optiquement actif d'un mélange d'énantiomères. Il a beaucoup utilisé dans ce but l'action sélective de certains micro-organismes sur des isomères dextrogyres ou lévogyres. Il a été aussi le premier à montrer que l'activité optique disparaît quand deux substituants du carbone sont identiques. Il a prévu que d'autres éléments asymétriques pouvaient engendrer l'activité optique, ce qui fut vérifié expérimentalement par William Pope, en 1899.

Jacobus H. van 't Hoff – Biography



Jacobus Henricus van 't Hoff was born in Rotterdam, The Netherlands, on August 30, 1852. He was the third child in a family of seven children of Jacobus Henricus van 't Hoff, a physician, and Alida Jacoba Kolff.

In 1869 he entered the Polytechnic School at Delft and obtained his technology diploma in 1871. His decision to follow a purely scientific career, however, came soon afterwards during vacation-work at a sugar factory when he anticipated for himself a dreary profession as a technologist. After having spent a year at [Leiden](#), mainly for mathematics, he went to Bonn to work with A.F. Kekulé from autumn 1872 to spring 1873; this period was followed by another in Paris with A. Wurtz, when he attended a large part of the curriculum for 1873-1874. He returned to Holland in 1874 and obtained his doctor's degree that same year under E. Mulder in Utrecht.

In 1876 he became lecturer at the Veterinary College at Utrecht, but left this post for a similar position at the [University of Amsterdam](#) the following year. In 1878 came his appointment as Professor of Chemistry, Mineralogy, and Geology at the same university. After having occupied this chair for 18 years he accepted an invitation to go to Berlin as Honorary Professor, connected with a membership of the Royal Prussian Academy of Sciences. The principal reason for this change was the fact that he was overburdened with obligations to give elementary lectures and to examine large numbers of students, including even those for medical propaedeutics, leaving him with too little time to do his own research work. He was an ardent advocate for the creation of a special class of scientific workers. At his new post he remained till the end of his life.

van 't Hoff has acquired fame particularly by his epoch-making publications. His doctor's thesis (1874) was entitled *Bijdrage tot de Kennis van Cyaanazijnzuren en Malonzuur* (Contribution to the knowledge of cyanoacetic acids and malonic acid). Of far greater weight, however, was his publication which appeared several months before: *Voorstel tot Uitbreiding der Tegenwoordige in de Scheikunde gebruikte Structuurformules in de Ruimte*, etc. (Proposal for the development of 3-dimensional chemical structural formulae). This small pamphlet, consisting of twelve pages text and one page diagrams, gave the impetus to the development of stereochemistry. The concept of the "asymmetrical carbon atom", dealt with in this publication, supplied an explanation of the occurrence of numerous isomers, inexplicable by means of the then current structural formulae. At the same time he pointed out the existence of relationship between optical activity and the presence of an asymmetrical carbon atom.

His revolutionary ideas, however, only found acceptance after the publication, in 1875, of his *Chimie dans l'Espace*; especially when two years later the German translation appeared, with an introduction by J. Wislicenus. (The English translation: *Chemistry in Space* did not appear until 1891.) In his *Dix Années dans l'Histoire d'une Théorie* (Ten years in the history of a theory) he drew attention to the fact that J.A. Le Bel had independently arrived at the same ideas, though in a more abstract form.

In 1884 his book *Études de Dynamique chimique* (Studies in dynamic chemistry) appeared, in which he entered for the first time the field of physical chemistry. Of great importance was his development of the general thermodynamic relationship between the heat of conversion and the displacement of the equilibrium as a result of temperature variation. At constant volume, the equilibrium in a system will tend to shift in such a direction as to oppose the temperature change which is imposed upon the system. Thus, lowering the temperature results in heat development while increasing the temperature results in heat absorption. This principle of mobile equilibrium was subsequently (1885) put in a general form by Le Chatelier, who extended the principle to include compensation, by change of volume, for imposed pressure changes - it is now known as the van 't Hoff-Le Chatelier principle.

The following year, in 1885, followed *L'Équilibre chimique dans les Systèmes gazeux ou dissous à l'État dilué* (Chemical equilibria in gaseous systems or strongly diluted solutions), which dealt with this theory of dilute solutions. Here he demonstrated that the "osmotic pressure" in solutions which are sufficiently dilute is proportionate to the concentration and the absolute temperature so that this pressure can be represented by a formula which only deviates from the formula for gas pressure by a coefficient i . He also determined the value of i by various methods, for example by means of the vapour pressure and Raoult's results on the lowering of the freezing point. Thus van 't Hoff was able to prove that thermodynamic laws are not only valid for gases, but also for dilute solutions. His pressure laws, given general validity by the electrolytic dissociation theory of [Arrhenius](#) (1884-1887) - the first foreigner who came to work with him in Amsterdam (1888) - are considered the most comprehensive and important in the realm of natural sciences.

During his Berlin period he was from 1896 to 1905 continuously engaged on the problem of the origin of oceanic deposits, with special reference to those formed at Stassfurt. In this extensive work he was especially assisted by W. Meyerhoffer, who had previously worked with him in Amsterdam for a number of years. He was probably the first to apply small-scale results, obtained in the laboratory, to phenomena occurring on a large

scale in Nature. The results of this ambitious investigation, mostly published in the Proceedings of the Prussian Academy of Sciences, were summarized by him in a two-volumeswork *Zur Bildung ozeanischer Salzablagerungen*, 1905-1909.

van 't Hoff greatly valued the power of imagination in scientific work, as is apparent from his inaugural address on taking up his professorship in Amsterdam: *Verbeeldingskracht in de Wetenschap* (The power of imagination in Science), in which, after a rather elaborate study of biographies, he arrived at the conclusion that the most prominent scientists have possessed this quality in a high degree. [Wilhelm Ostwald](#), who together with him established the *Zeitschrift für physikalische Chemie* in Leipzig, and he can be regarded as founders of physical chemistry.

Of the numerous distinctions he himself mentioned the award of the first Nobel Prize in Chemistry (1901) to him as the culmination-point of his career. In 1885 he was appointed member of the [Royal Netherlands Academy of Sciences](#), after his nomination had been withheld in 1880 because of an insufficient number of votes - a proof that his ideas initially found little acceptance in his own country. Among his other distinctions were the honorary doctorates of [Harvard](#) and [Yale](#) (1901), [Victoria University, Manchester](#) (1903), Heidelberg (1908); the Davy Medal of the Royal Society (1893), Helmholtz Medal of the Prussian Academy of Sciences (1911); he was also appointed Chevalier de la Legion d'Honneur (1894), Senator der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft (1911). He was also member or honorary member of the Chemical Society, London (1898), Royal Academy of Sciences, Gottingen (1892), American Chemical Society (1898), Académie des Sciences, Paris (1905).

van 't Hoff was a lover of nature; as a student in Leyden he frequently took part in the botanical excursions, and later in Bonn he fully enjoyed the mountains in the vicinity, taking long walks in company or alone. His quite detailed description of his journey to the United States, resulting from an invitation to lecture at [Chicago University](#), amply shows his love of travel. His receptiveness for philosophy and his predilection for poetry were already apparent in his early school years - Lord Byron was his idol.

In 1878 he married Johanna Francina Mees. They had two daughters, Johanna Francina (b. 1880) and Aleida Jacoba (b. 1882) and two sons, Jacobus Hendricus (b. 1883) and Govert Jacob (b. 1889).

van 't Hoff died on March 1, 1911, at Steglitz near Berlin.

Emil Fischer – Biography



Hermann Emil Fischer was born on October 9, 1852, at Euskirchen, in the Cologne district. His father was a successful business man. After three years with a private tutor, Emil went to the local school and then spent two years at school at Wetzlar, and two more at Bonn where he passed his final examination in 1869 with great distinction. His father wished him to enter the family lumber business, but Emil wished to study the natural sciences, especially physics and, after an unsuccessful trial of Emil in the business, his father - who, according to the laureate's autobiography, said that Emil was too stupid to be a business man and had better be a student - sent him in 1871 to the [University of Bonn](#) to study chemistry. There he attended the lectures of Kekulé, Engelbach and Zincke, and also those of August Kundt on physics, and of Paul Groth on mineralogy.

In 1872, however, Emil, who still wished to study physics, was persuaded by his cousin Otto Fischer, to go with him to the newly established [University of Strasbourg](#), where Professor Rose was working on the Bunsen method of analysis. Here Fischer met [Adolf von Baeyer](#), under whose influence he finally decided to devote his life to chemistry. Studying under von Baeyer, Fischer worked on the phthalein dyes which Rose had discovered and in 1874 he took his Ph.D. at Strasbourg with a thesis on fluoresceine and orcin-phthalein. In the same year he was appointed assistant instructor at Strasbourg University and here he discovered the first hydrazine base, phenylhydrazine and demonstrated its relationship to hydrazobenzene and to a sulphonic acid described by Strecker and Römer. The discovery of phenylhydrazine, reputed to have been accidental, was related to much of Fischer's later work.

In 1875 von Baeyer was asked to succeed Liebig at the [University of Munich](#) and Fischer went there with him to become an assistant in organic chemistry.

In 1878 Fischer qualified as a Privatdozent at Munich, where he was appointed Associate Professor of Analytical Chemistry in 1879. In the same year he was offered, but refused, the Chair of Chemistry at Aix-la-Chapelle. In 1881 he was appointed Professor of Chemistry at the [University of Erlangen](#) and in 1883 he was asked by the Badische Anilin- und Soda-Fabrik to direct its scientific laboratory. Fischer, however, whose father had now made him financially independent, preferred academic work.

In 1888 he was asked to become Professor of Chemistry at the [University of Würzburg](#) and here he remained until 1892, when he was asked to succeed A. W. Hofmann in the Chair of Chemistry at the University of Berlin. Here he remained until his death in 1919.

Fischer's early discovery of phenylhydrazine and its influence on his later work have already been mentioned. While he was at Munich, Fischer continued to work on the hydrazines and, working there with his cousin Otto Fischer, who had followed him to Munich, he and Otto worked out a new theory of the constitution of the dyes derived from triphenylmethane, proving this by experimental work to be correct.

At Erlangen Fischer studied the active principles of tea, coffee and cocoa, namely, caffeine and theobromine, and established the constitution of a series of compounds in this field, eventually synthesizing them.

The work, however, on which Fischer's fame chiefly rests, was his studies of the purines and the sugars. This work, carried out between 1882 and 1906 showed that various substances, little known at that time, such as adenine, xanthine, in vegetable substances, caffeine and, in animal excrete, uric acid and guanine, all belonged to one homogeneous family and could be derived from one another and that they corresponded to different hydroxyl and amino derivatives of the same fundamental system formed by a bicyclic nitrogenous structure into which the characteristic urea group entered. This parent substance, which at first he regarded as being hypothetical, he called purine in 1884, and he synthesized it in 1898. Numerous artificial derivatives, more or less analogous to the naturally-occurring substances, came from his laboratory between 1882 and 1896.

In 1884 Fischer began his great work on the sugars, which transformed the knowledge of these compounds and welded the new knowledge obtained into a coherent whole. Even before 1880 the aldehyde formula of glucose had been indicated, but Fischer established it by a series of transformations such as oxidation into aldonic acid and the action of phenylhydrazine which he had discovered and which made possible the formation of the phenylhydrazones and the osazones. By passage to a common osazone, he established the relation between glucose, fructose and mannose, which he discovered in 1888. In 1890, by epimerization between gluconic and mannonic acids, he established the stereochemical nature and isomery of the sugars, and between 1891 and 1894 he established the stereochemical configuration of all the known sugars and exactly foretold the possible isomers, by an ingenious application of the theory of the asymmetrical carbon atom of [Van't Hoff](#) and Le Bel, published in 1874. Reciprocal syntheses between different hexoses by isomerization and then between pentoses, hexoses, and heptoses by reaction of degradation and synthesis proved the value of the systematics he had established. His greatest success was his synthesis of glucose, fructose and mannose in 1890, starting from glycerol.

This monumental work on the sugars, carried out between 1884 and 1894, was extended by other work, the most important being his studies of the glucosides.

Between 1899 and 1908 Fischer made his great contributions to knowledge of the proteins. He sought by analysis effective methods of separating and identifying the individual amino acids, discovering a new type of them, the cyclic amino acids: proline and oxyproline. He also studied the synthesis of proteins by obtaining the various amino acids in an optically-active form in order to unite them. He was able to establish the type of bond that would connect them together in chains, namely, the peptide bond, and by means of this he obtained the dipeptides and later the tripeptides and polypeptides. In 1901 he discovered, in collaboration with Fourné, the synthesis of the dipeptide, glycyl-glycine and in that year he also published his work on the hydrolysis of casein. Amino acids occurring in nature were prepared in the laboratory and new ones were discovered. His synthesis of the oligopeptides culminated in an octodecapeptide, which had many characteristics of natural proteins. This and his subsequent work led to a better understanding of the proteins and laid the foundations for later studies of them.

In addition to his great work in the fields already mentioned, Fischer also studied the enzymes and the chemical substances in the lichens which he found during his frequent holidays in the Black Forest, and also substances used in tanning and, during the final years of his life, the fats.

Fischer was made a Prussian Geheimrat (Excellenz), and held honorary doctorates of the Universities of Christiania, [Cambridge](#) (England), [Manchester](#) and Brussels. He was also awarded the Prussian Order of Merit and the Maximilian Order for Arts and Sciences. In 1902 he was awarded the Nobel Prize in Chemistry for his work on sugar and purine syntheses.

At the age of 18, before he went to the University of Bonn, Fischer suffered from gastritis, which attacked him again towards the end of his tenure of the Chair at Erlangen and caused him to refuse a tempting offer to follow Victor Meyer at the Federal Technical University at Zurich and to take a year's leave of absence before he went, in 1888, to Würzburg. Possibly this affliction was the forerunner of the cancer from which he died.

Throughout his life he was well served by his excellent memory, which enabled him, although he was not a naturally good speaker, to memorize manuscripts of lectures that he had written.

He was particularly happy at Würzburg where he enjoyed walks among the hills and he also made frequent visits to the Black Forest. His administrative work, especially when he went to Berlin, revealed him as a tenacious campaigner for the establishment of scientific foundations, not only in chemistry, but in other fields of work as well. His keen understanding of scientific problems, his intuition and love of truth and his insistence on experimental proof of hypotheses, marked him as one of the truly great scientists of all time.

In 1888 Fischer married Agnes Gerlach, daughter of J. von Gerlach, Professor of Anatomy at Erlangen. Unhappily his wife died seven years after their marriage. They had three sons, one of whom was killed in the First World War; another took his own life at the age of 25 as a result of compulsory military training. The third son, Hermann Otto Laurenz Fischer, who died in 1960, was Professor of Biochemistry in the [University of California at Berkeley](#).

When Fischer died in 1919, the Emil Fischer Memorial Medal was instituted by the German Chemical Society.

Emil Fischer died on July 15, 1919.

Robert B. Woodward – Biography



Robert Burns Woodward was born in Boston on April 10th, 1917, the only child of Margaret Burns, a native of Glasgow, and Arthur Woodward, of English antecedents, who died in October, 1918, at the age of thirty-three.

Woodward was attracted to chemistry at a very early age, and indulged his taste for the science in private activities throughout the period of his primary and secondary education in the public schools of Quincy, a suburb of Boston. In 1933, he entered the [Massachusetts Institute of Technology](#), from which he was excluded for inattention to formal studies at the end of the Fall term, 1934. The Institute authorities generously allowed him to re-enroll in the Fall term of 1935, and he took the degrees of Bachelor of Science in 1936 and Doctor of Philosophy in 1937. Since that time he has been associated with [Harvard University](#), as Postdoctoral Fellow (1937-1938), Member of the Society of Fellows (1938-1940), Instructor in Chemistry (1941-1944), Assistant Professor (1944-1946), Associate Professor (1946-1950), Professor (1950-1953), Morris Loeb Professor of Chemistry (1953-1960), and

Donner Professor of Science since 1960. In 1963 he assumed direction of the Woodward Research Institute at Basel. He was a member of the Corporation of the Massachusetts Institute of Technology (1966-1971), and he is a Member of the Board of Governors of the [Weizmann Institute of Science](#).

Woodward has been unusually fortunate in the outstanding personal qualities and scientific capabilities of a large proportion of his more than two hundred and fifty collaborators in Cambridge, and latterly in Basel, of whom more than half have assumed academic positions. He has also on numerous occasions enjoyed exceptionally stimulating and fruitful collaboration with fellow-scientists in laboratories other than his own. His interests in chemistry are wide, but the main arena of his first-hand engagement has been the investigation of natural products - a domain he regards as endlessly fascinating in itself, and one which presents unlimited and unparalleled opportunities for the discovery, testing, development and refinement of general principles.

Prof. Woodward holds more than twenty honorary degrees of which only a few are listed here: D.Sc. [Wesleyan University](#), 1945; D. Sc. Harvard University, 1957; D. Sc. [University of Cambridge](#) (England), 1964; D. Sc. [Brandeis University](#), 1965; D. Sc. [Israel Institute of Technology](#) (Haifa), 1966; D.Sc. [University of Western Ontario](#) (Canada), 1968; D.Sc. [Universite de Louvain](#) (Belgium), 1970.

Among the awards presented to him are the following: John Scott Medal (Franklin Institute and City of Philadelphia), 1945; Backeland Medal (North Jersey Section of the American Chemical Society), 1955; Davy Medal (Royal Society), 1959; Roger Adams Medal ([American Chemical Society](#)), 1961; Pius XI Gold Medal (Pontifical Academy of Sciences), 1969; National Medal of Science (United States of America), 1964; Willard Gibbs Medal (Chicago Section of the American Chemical Society), 1967; Lavoisier Medal (Societe Chimique de France), 1968; The Order of the Rising Sun, Second Class (His Majesty the Emperor of Japan), 1970; Hanbury Memorial Medal (The Pharmaceutical Society of Great Britain), 1970; Pierre Brnylants Medal (Université de Louvain), 1970.

Woodward is a member of the [National Academy of Sciences](#); Fellow of the American Academy of Arts and Sciences; Honorary Member of the German Chemical Society; Honorary Fellow of The Chemical Society; Foreign Member of the Royal Society; Honorary Member of the Royal Irish Academy; Corresponding Member of the Austrian Academy of Sciences; Member of the American Philosophical Society; Honorary Member of the Belgian Chemical Society; Honorary Fellow of the Indian Academy of Sciences; Honorary Member of the Swiss Chemical Society; Member of the Deutsche Akademie der Naturforscher (Leopoldina); Foreign Member of the Accademia Nazionale dei Lincei; Honorary Fellow of the Weizmann Institute of Science; Honorary Member of the Pharmaceutical Society of Japan.

Woodward married Irja Pullman in 1938, and Eudoxia Muller in 1946. He has three daughters: Siiri Anne (b. 1939), Jean Kirsten (b. 1944), and Crystal Elisabeth (b. 1947), and a son, Eric Richard Arthur (b. 1953).

Robert B. Woodward died on July 8, 1979.

Derek Barton – Biography



Derek Harold Richard Barton was born on 8 September 1918, son of William Thomas and Maude Henrietta Barton. In 1938 he entered Imperial College, [University of London](#), where he obtained his B.Sc.Hons. (1st Class) in 1940 and Ph.D. (Organic Chemistry) in 1942. From 1942 to 1944 he was a research chemist on a government project, from 1944-1945 he was with Messrs. Albright and Wilson, Birmingham. In 1945 he became assistant lecturer in the [Department of Chemistry](#) of [Imperial College](#), from 1946-1949 he was I.C.I. Research Fellow. In 1949 he obtained his D.Sc. from the same University. During 1949-1950 he was Visiting Lecturer in the Chemistry of Natural Products, at the [Department of Chemistry, Harvard University](#) (U.S.A.). In 1950 he was appointed Reader in Organic Chemistry and in 1953 Professor at [Birkbeck College](#). In 1955 he became Regius Professor of Chemistry at the [University of Glasgow](#), in 1957 he was appointed Professor of Organic Chemistry at Imperial College, which position he still holds.

In 1950, in a brief paper in *Experientia* entitled "The Conformation of the Steroid Nucleus", Professor Barton showed that organic molecules in general and steroid

molecules in particular could be assigned a preferred conformation based upon results accumulated by chemical physicists, in particular by Odd Hassel. Having chosen a preferred conformation, it was demonstrated that the chemical and physical properties of a molecule could be interpreted in terms of that preferred conformation. In molecules containing fixed rings, such as the steroids, there resulted a simple relationship between configuration and conformation, such that configurations could be predicted once the possible conformations for the products of a reaction could be analysed. Thus the subject "conformational analysis" had begun. Barton later determined the geometry of many other natural product molecules using this method. Conformational analysis is useful in the elucidation of configuration, in the planning of organic synthesis, and in the analysis of reaction mechanisms. It will be fundamental to a complete understanding of enzymatic processes.

Prof. Barton was invited to deliver the following special lectures: 1956, Max Tischler Lecturer at Harvard University; 1958, First Simonsen Memorial

Lecturer of the Chemical Society; 1961, Falk-Plaut Lecturer, [Columbia University](#); 1962, Aub Lecturer at [Harvard Medical School](#); Renaud Lecturer at [Michigan State University](#); Inaugural 3 M's Lecturer, [University of Western Ontario](#); 1963, Hugo Müller Lecturer of the Chemical Society; 3 M's Lecturer at the [University of Minnesota](#); 1967, Pedler Lecturer of the Chemical Society; 1969, Sandin Lecturer at the [University of Alberta](#); 1970, Graham Young Lectureship, Glasgow.

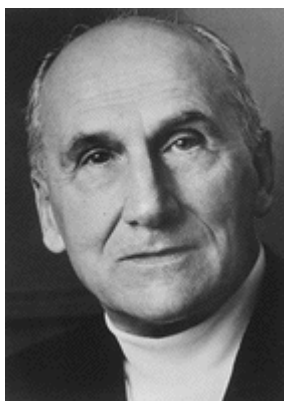
In 1958 Prof. Barton was Arthur D. Little Visiting Professor at [Massachusetts Institute of Technology](#), Cambridge, Mass.; in 1959 Karl Folkers Visiting Professor at the Universities of Illinois and [Wisconsin](#). In 1954 Derek Barton was elected to Fellowship of the Royal Society, in 1956 he became Fellow of the [Royal Society of Edinburgh](#); in 1965 he was appointed member of the Council for Scientific Policy of the U. K.; in 1969 he became President of Section B, British Association for the Advancement of Science, and President of the Organic Chemistry Division of the International Union of Pure and Applied Chemistry.

Professor Barton holds the following honours and awards: 1951, First Corday-Morgan Medal of the Chemical Society; 1956, Fritzsche Medal of the American Chemical Society; 1959, First Roger Adams Medal of the [American Chemical Society](#); 1960, Foreign Honorary Member of the [American Academy of Arts and Sciences](#); 1961, Davy Medal of the Royal Society; 1962, D. Sc.h.c. Montpellier; 1964, D. Sc.h.c. Dublin; 1967, Honorary Fellow of the Deutsche Akademie der Naturforscher "Leopoldina"; 1969, Honorary Member of Sociedad Quimica de Mexico; 1970, D.Sc.h.c. St. Andrews; Fellow of Birkbeck College; Honorary Member of the Belgian Chemical Society; Foreign Associate of the National Academy of Sciences; Honorary Member of the Chilean Chemical Society; D.Sc.h.c., [Columbia University](#), New York; 1971, First award in Natural Product Chemistry, Chemical Society (London); D.Sc.h.c., Coimbra (Portugal); Elected Foreign Member of the Academia das Ciencias de Lisboa; 1972, D. Sc.h.c. [University of Oxford](#); Longstaff Medal of the Chemical Society.

Derek Barton was first married to Jeanne Kate Wilkins but this marriage was later dissolved. He is now married to Christiane Cognet, a Professor of the Lycée français de Londres. He has one son, W.G.L. Barton, by his first marriage.

Sir Derek Barton died on March 16, 1998.

Vladimir Prelog – Autobiography



I was born on July 23rd, 1906 in Sarajevo in the province of Bosnia, which then belonged to the Austrian-Hungarian Monarchy and later, in 1918, became part of Yugoslavia. In the western world my birthplace has a somewhat sinister reputation that was characterized by an older tax-inspector in the Midwest of America as "the place where all that mess started". Actually, as an 8 years old boy I stood near to the spot where Archduke Franz Ferdinand and his wife were assassinated. At the beginning of the first World War, in 1915, we moved to Zagreb, the capital of Croatia, where I attended the gymnasium. The period 1924 to 1929 was spent studying Chemistry at the [Czech Institute of Technology](#) in Prague, Czechoslovakia. The supervisor of my thesis was Professor Emil Votocek, one of the prominent founders of chemical research in Czechoslovakia. My mentor, however, was Rudolf Lukes, then lecturer and later successor of Votocek to the chair of organic chemistry. To Lukes I owe the greatest part of my early scientific education, and he remained my close friend until his premature death in 1960. In addition to these two "real" teachers I admired [Robert Robinson](#), Christopher Ingold and [Leopold Ruzicka](#), all of

whom I considered as my "imaginary" teachers. In later years I was fortunate to become well acquainted with all three of these great chemists.

The close of my studies with a degree of a Dr. Ing. in 1929 coincided with the great economic crisis, and I was not able to find an academic position. I was therefore very grateful for a position in the newly created laboratory of G.J. Driza in Prague where rare chemicals were produced on small scale. I had there also a modest opportunity to do some research, but I badly wanted to work in an academic environment. This is why I was so eager to accept the position of a lecturer at the [University of Zagreb](#) in 1935. I did not know that I had to fulfil there all the duties of a full professor and to live on a salary of an underpaid assistant, but it would probably not have affected my decision if I had known. With the help of a couple of enthusiastic young co-workers and of a developing small pharmaceutical factory, I had just managed to solve at least the most urgent problems for myself and my laboratory when the second World War broke out. After the German occupation of Zagreb in 1941 it became clear that I was likely to get into serious trouble if I remained there. At this critical point I received an invitation of [Richard Kuhn](#) to give some lectures in Germany, and shortly afterwards Leopold Ruzicka, whom I had asked for help, invited me to visit him on the way. With these two invitations, it was possible for me to escape with my wife to Switzerland. Through Ruzicka I soon obtained generous support of CIBA Ltd. and started work in the Organic Chemistry Laboratory at the [Federal Institute of Technology \(ETH\) in Zurich](#). The cooperation with Ruzicka lasted many years and enabled me to make my slow progress up the academic hierarchical ladder. Starting as assistant, I became "Privat Dozent", "Titularprofessor" associate (ausserordentlicher) professor and in 1952 full professor ad personam. Finally, in 1957, I succeeded Ruzicka as head of the Laboratory, a height that I never dreamt of when I was a student in Prague. In becoming director of the Laboratory I reached, according to Peter's principle, the level of my incompetence and I tried hard for several years to step down. Surrounded and supported by a group of very able young colleagues, I finally succeeded in introducing a rotating chairmanship from which I was exempted. So far this has worked very satisfactorily and it may have helped some of my colleagues to resist tempting offers from other Universities. My main interests were natural compounds, from adamantane and aialoids to rifamycins and boromycin. During the work on natural compounds stereochemical problems emerged from all sides. As E.L. Eliel pointed out, stereochemistry is not so much a branch of chemistry but rather a way of looking at chemistry. It was, and still is, great fun trying to find new points of view for it.

I travel a lot. Recently I counted that I have given lectures in more than 150 places, often several times. This in spite of the fact that I do not speak any language properly. I suspect that many people come to my lectures because they enjoy my strange accent and skill in managing without actually cheating.

I married my wife Kamila in Prague in 1933. A son Jan was born to us in Zürich in 1949.

For many years, when still a Yugoslav citizen, I was already a Swiss patriot and in 1959 I obtained Swiss citizenship. However, I consider myself a world citizen and I am very grateful to my adopted country that it allows me to be one.

The way from Sarajevo to Stockholm is a long one and I am fully aware that I have been very lucky to arrive there. The journey could not have been made without the generous help of friends, colleagues, co-workers and also of innumerable earlier chemists "on whose shoulders we stand".

Vladimir Prelog died on January 7, 1998.

Kenichi Fukui – Autobiography



I was born the eldest of three sons of Ryokichi Fukui, a foreign trade merchant and factory manager, and Chie Fukui, in Nara, Japan, on October 4, 1918. In my high school years, chemistry was not my favourite subject, but the most decisive occurrence in my educational career came when my father asked the advice of Professor Gen-itsu Kita of [Kyoto Imperial University](#) concerning the course I should take. Prof. Kita suggested that Ryokichi, one of his juniors from the same native province, should send me to the Department of Industrial Chemistry with which he was then affiliated.

For a few years after my graduation from Kyoto Imperial University in 1941, I was engaged in experimental research on synthetic fuel chemistry in the Army Fuel Laboratory. The result brought me a prize in 1944. I became lecturer in the Fuel Chemistry Department of Kyoto Imperial University in 1943, assistant professor in 1945, and professor in 1951. In 1947 I married Tomoe Horie. I have two children, Tetsuya (son) and Miyako (daughter).

While I started originally as an experimentalist, I had built up a subgroup of theoreticians in my group before 1956. My work on experimental organic chemistry continued along with this, and the results were mostly published in Japanese papers, the number of which amounted to 137 during the period 1944 - 1972, together with my papers on reaction engineering and catalytic engineering.

But the nature of my main work in chemistry can be better represented by more than 280 English publications, of which roughly 200 concern the theory of chemical reactions and related subjects. Other English papers relate to statistical theory of gelation, organic synthesis by inorganic salts, and polymerization kinetics and catalysts.

My first scientific delight came in 1952 when I found a correlation between the frontier electron density and the chemical reactivity in aromatic hydrocarbons. This success led my theoretical group to the chemical reactivity theory, extending more and more widely the range of compound and reactions that were discussed.

The year in which my 1952 paper was published was the same as that of Professor [Mulliken](#)'s publication of the important paper on the charge transfer force in donor-acceptor complexes. Influenced by this paper, I gave a theoretical foundation for the findings mentioned above. The basic idea was essentially the consideration of the importance of the electron delocalization between the frontier orbitals of reactant species. The frontier orbital approach was further developed in various directions by my own group and many other scientists, both theoretical and experimental.

I was also interested in formulating the path of chemical reactions. The first paper appeared in 1970. This simple idea served to provide information on the geometrical shape of reacting molecules, and I was able to make the role of the frontier orbitals in chemical reactions more distinct through visualization, by drawing their diagrams.

I must confess that, when I was writing the 1952 paper, I never imagined I would be coming to Stockholm to receive the Nobel Prize 30 years later. But I have to add that already at that time Professor Gen-itsu Kita encouraged me by suggesting the possibility of the growth of my theory leading me one day to this supreme prize. The possibility became a reality through the good circumstances in which I found myself: with my teachers, my colleagues and students, and, of course, my parents and family.

Kenichi Fukui died on January 9, 1998.

Roald Hoffmann – Autobiography



I came to a happy Jewish family in dark days in Europe. On July 18, 1937 I was born to Clara (née Rosen) and Hillel Safran in Zloczow, Poland. This town, typical of the Pale of the Settlement, was part of Austria-Hungary when my parents were born. It was Poland in my time and is part of the Soviet Union now. I was named after Roald Amundsen, my first Scandinavian connection. My father was a civil engineer, educated at the Lvov (Lemberg) Polytechnic, my mother by training a school teacher.

In 1939 the war began. Our part of Poland was under Russian occupation from 1939-1941. Then in 1941 darkness descended, and the annihilation of Polish Jewry began. We went to a ghetto, then a labor camp. My father smuggled my mother and me out of the camp in early 1943, and for the remainder of the war we were hidden by a good Ukrainian in the attic of a school house in a nearby village. My father remained behind in the camp. He organized a breakout attempt which was discovered. Hillel Safran was killed by the Nazis and their helpers in June 1943. Most of the rest of my family suffered a similar fate. My mother and I, and a handful of relatives, survived.

We were freed by the Red Army in June 1944. At the end of 1944 we moved to Przemysl and then to Krakow, where I finally went to school. My mother remarried, and Paul Hoffmann was a kind and gentle father to me until his death, two months prior to the Nobel Prize announcement.

In 1946 we left Poland for Czechoslovakia. From there we moved to a displaced persons' camp, Bindermichl, near Linz, in Austria. In 1947 we went on to another camp in Wasseralfingen bei Aalen in Germany, then to München. On Washington's Birthday 1949 we came to the United States.

I learned English, my sixth language at this point, quite quickly. After P.S. 93 and P.S. 16, Brooklyn, I went on to the great Stuyvesant High School, one of New York's selective science schools. Among my classmates were not only future scientists but lawyers, historians, writers - a remarkable group of boys. In the summers I went to Camp Juvenile in the Catskills, a formative experience. Elinor, my younger sister, was born in 1954.

In 1955 I began at [Columbia College](#) as a premedical student. That summer and the next I worked at the National Bureau of Standards in Washington with E.S. Newman and R.E. Ferguson. The summer after I worked at Brookhaven National Laboratory, with J.P. Cumming. These summers were important because they introduced me to the joys of research, and kept me going through some routine courses at Columbia. I did have some good chemistry teachers, G.K. Fracnel and R.S. Halford, and a superb teaching assistant, R. Schneider. But I must say that the world that opened up before me in my non science courses is what I remember best from my Columbia days. I almost switched to art history.

In 1958 I began graduate work at [Harvard](#). I intended to work with W.E. Moffitt, a remarkable young theoretician, but he died in my first year there. A young instructor, M.P. Gouterman, was one of the few faculty members at Harvard who at that time was interested in doing theoretical work, and I began research with him. In the summer of 1959 I got a scholarship from P.O. Lowdin's Quantum Chemistry Group at Uppsala to attend a Summer School. The school was held on Lidingö, an island outside of Stockholm. I met Eva Börjesson who had a summer job as a receptionist at the school, and we were married the following year.

I came back to Harvard, began some abortive (and explosive) experimental work, and Eva and I took off for a year to the Soviet Union. It was the second year of the U.S.-U.S.S.R graduate student exchange. I worked for 9 months at Moscow University with A.S. Davydov on excitor theory. Eva and I lived in one of the wings, Zona E, of that great central building of Moscow University. My proficiency in Russian and interest in Russian culture date from that time.

On returning to the U.S. I switched research advisors and started to work with W.N. Lipscomb, who had just come to Harvard. Computers were just coming into use. With Lipscomb's encouragement and ebullient guidance, L.L. Lohr and I programmed what was eventually called the extended Hückel method. I applied it to boron hydrides and polyhedral molecules in general. One day I discovered that one could get the barrier to internal rotation in ethane approximately right using this method. This was the beginning of my work on organic molecules.

In 1962 I received my doctorate, as the first Harvard Ph.D. of both Lipscomb and Gouterman. Several academic jobs were available, and I was also offered a Junior Fellowship in the Society of Fellows at Harvard. I chose the Junior Fellowship. The three ensuing years in the Society (1962 - 65), gave me the time to switch my interests from theory to applied theory, specifically to organic chemistry. It was E.J. Corey who taught me, by example, what was exciting in organic chemistry. I began to look at all kinds of organic transformations, and so I was prepared when in the Spring of 1964 R.B. Woodward asked me some questions about what subsequently came to be called electrocyclic reactions. That last year at Harvard was exciting. I was learning organic chemistry at a great pace, and I had gained access to a superior mind. [R.B. Woodward](#) possessed clarity of thought, powers of concentration, encyclopedic knowledge of chemistry, and an aesthetic sense unparalleled in modern chemistry. He taught me, and I have taught others.

The 1962 - 65 period was creative in other ways as well: Our two children, Hillel Jan and Ingrid Helena, were born to Eva and me.

In 1965 I came to [Cornell](#) where I have been ever since. A collegial department, a great university and a lovely community have kept me happy. I am now the John A. Newman Professor of Physical Science. I have received many of the honors of my profession. I am especially proud that in addition to the American Chemical Society's A.C. Cope Award in Organic Chemistry, which I received jointly with R.B. Woodward in 1973, I have just been selected for the Society's Award in Inorganic Chemistry in 1982, the only person to receive these two awards in different subfields of our science.

I have been asked to summarize my contributions to science.

My research interests are in the electronic structure of stable and unstable molecules, and of transition states in reactions. I apply a variety of computational methods, semiempirical and nonempirical, as well as qualitative arguments, to problems of structure and reactivity of both organic and inorganic molecules of medium size. My first major contribution was the development of the extended Huckel method, a molecular orbital scheme which allowed the calculation of the approximate sigma- and pi- electronic structure of molecules, and which gave reasonable predictions of molecular conformations and simple potential surfaces. These calculations were instrumental in a renaissance of interest in sigma electrons and their properties. My second major contribution was a two-pronged exploration of the electronic structure of transition states and intermediates in organic reactions. In a fruitful collaboration R.B. Woodward and I applied simple but powerful arguments of symmetry and bonding to the analysis of concerted reactions. These considerations have been of remarkable predictive value and have stimulated much productive experimental work. In the second approach I have analyzed, with the aid of various semiempirical methods, the molecular orbitals of most types of reactive intermediates in organic chemistry-carbonium ions, diradicals, methylenes, benzyne, etc.

Recently I and my collaborators have been exploring the structure and reactivity of inorganic and organometallic molecules. Approximate molecular orbital calculations and symmetry-based arguments have been applied by my research group to explore the basic structural features of every kind of inorganic molecule, from complexes of small diatomics to clusters containing several transition metal atoms. A particularly useful theoretical device, the conceptual construction of complex molecules from ML_n fragments, has been used by my research group to analyze cluster bonding and the equilibrium geometries and conformational preferences of olefin and polyene metal carbonyl complexes. A satisfactory understanding of the mode of binding of essentially every ligand to a metal is now available, and a beginning has been made toward understanding organometallic reactivity with the exploration of potential energy surfaces for ethylene insertion, reductive elimination and alkyl migrative insertion reactions. Several new structural types, such as the triple-decker and porphyrin sandwiches, have been predicted, and recently synthesized by others. On the more inorganic side, we have systematically explored the geometries, polytopal rearrangement and substitution site preferences of five, six, seven and eight coordination, the factors that influence whether certain ligands will bridge or not, the constraints of metal-metal bonding, and the geometry of uranyl and other actinide complexes. I and my coworkers are beginning work on extended solid state structures and the design of novel conducting systems. The technical description above does not communicate what I think is my major contribution. I am a teacher, and I am proud of it. At Cornell University I have taught primarily undergraduates, and indeed almost every year since 1966 have taught first-year general chemistry. I have also taught chemistry courses to non-scientists and graduate courses in bonding theory and quantum mechanics. To the chemistry community at large, to my fellow scientists, I have tried to teach "applied theoretical chemistry": a special blend of computations stimulated by experiment and coupled to the construction of general models - frameworks for understanding.

Added in 1992

In the last decade I and my coworkers have begun to look at the electronic structure of extended systems in one-, two-, and three dimensions. Frontier orbital arguments find an analogue in this work, in densities of states and their partitioning. We have introduced an especially useful tool, the COOP curve. This is the solid state analogue of an overlap population, showing the way the bond strength depends on electron count. My group has studied molecules as diverse as the platinocyanides, Chevrel phases, transition metal carbides, displacive transitions in NiAs, MnP and NiP, new metallic forms of carbon, the making and breaking of bonds in the solid state and many other systems. One focus of the solid state work has been on surfaces, especially on the interaction of CH_4 , acetylene and CO with specific metal faces. The group has been able to carry through unique comparisons of inorganic and surface reactions. And in a book "Solids and Surfaces. A Chemist's View of Bonding in Extended Structures," I've tried to teach the chemical community just how simple the concepts of solid state physics are. And, a much harder task, to convince physicists that there is value in chemical ways of thinking.

In 1986-88 I participated in the production of a television course in introductory chemistry. "The World of Chemistry" is a series of 26 half-hour episodes developed at the University of Maryland and produced by Richard Thomas. The project has been funded by Annenberg/the Corporation for Public Broadcasting. I am the Presenter for the series which began to be aired on PBS in 1990, and will also be seen in many other countries.

My first real introduction to poetry came at Columbia from Mark Van Doren, the great teacher and critic whose influence was at its height in the 1950's. Through the years I maintained an interest in literature, particularly German and Russian literature. I began to write poetry in the mid-seventies, but it was only in 1984 that a poem was first published. I own much to a poetry group at Cornell that includes A.R. Ammons, Phyllis Janowitz and David Burak, as well as to Maxine Kumin. My poems have appeared in many magazines and have been translated into French, Portuguese, Russian and Swedish. My first collection, "The Metamict State", was published by the University of Central Florida Press in 1987, and is now in a second printing. A second collection, "Gaps and Verges", was also published by the University of Central Florida Press, in 1990. Articles on my poetry have appeared in *Literaturnaya Gazeta* and *Studies in American Jewish Literature*. I received the 1988 Pergamon Press Fellowship in Literature at the Djerassi Foundation, Woodside, California, where I was in residence for three years.

It seems obvious to me to use words as best as I can in teaching myself and my coworkers. Some call that research. Or to instruct others in what I've learned myself, in ever-widening circles of audience. Some call that teaching. The words are important in science, as much as we might deny it, as much as we might claim that they just represent some underlying material reality. It seems equally obvious to me that I should marshal words to try to write poetry. I write poetry to penetrate the world around me, and to comprehend my reactions to it.

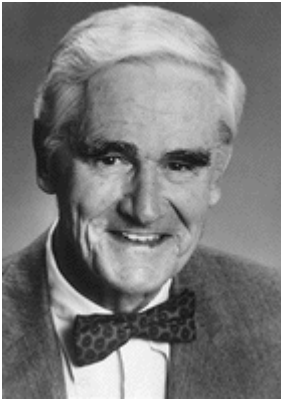
Some of the poems are about science, some not. I don't stress the science poems over the others because science is only one part of my life. Yet there are several reasons to welcome more poetry that deals with science. Around the time of the Industrial Revolution - perhaps in reaction to it, perhaps for other reasons - science and its language left poetry. Nature and the personal became the main playground of the poet. That's too bad for both scientists and poets, but it leaves lots of open ground for those of us who can move between the two. If one can write poetry about being a lumberjack, why not about being a scientist? It's experience, a way of life. It's exciting.

The language of science is a language under stress. Words are being made to describe things that seem indescribable in words - equations, chemical structures and so forth. Words do not, cannot mean all that they stand for, yet they are all we have to describe experience. By being a natural language under tension, the language of science is inherently poetic. There is metaphor aplenty in science. Emotions emerge shaped as states of matter and more interestingly, matter acts out what goes on in the soul.

One thing is certainly not true: that scientists have some greater insight into the workings of nature than poets. Interestingly, I find that many humanists deep down feel that scientists have such inner knowledge that is barred to them. Perhaps we scientists do, but in such carefully circumscribed pieces of the universe! Poetry soars, all around the tangible, in deep dark, through a world we reveal and make. It should be said that building a career in poetry is much harder than in science. In the *best* chemical journal in the world the acceptance rate for full articles is 65%, for communications 35%. In a *routine* literary journal, far from the best, the acceptance rate for poems is below 5%.

Writing, "the message that abandons", has become increasingly important to me. I expect to publish four books for a general or literary audience in the next few years. Science will figure in these, but only as a part, a vital part, of the risky enterprise of being human.

Donald J. Cram – Autobiography



The beginning is distant, and was a time when we as a people were without much of the fruits of science that now refine our lives. But it was also a good time, when family and town were the domain of our existence. My father of Scottish, and mother of German extraction, migrated with their three children from Ontario, Canada, to rural Chester, Vermont, USA, where I was born in the spring of 1919, as the Cram's fourth and only male child. Two years later, the family moved to Brattleboro, Vermont.

My mother, Joanna, was high-spirited throughout her 94 years, starting with a girlhood rebellion against the strict Mennonite faith in which she was raised. My father, William, was a romantic, a cavalry officer, later working alternately as a successful lawyer and unsuccessful farmer. He died of pneumonia at 53, leaving my mother with a set of Victorian upper-class English values, and the task of providing for and raising my sisters and me, then aged four.

According to my oldest sister, Elizabeth, I was as a child precocious, curious, and constantly in, or causing, trouble. This character trait started at birth; I weighed over ten pounds, and had an unusually large head! Determined to walk at seven months, I pulled a pan of fresh eggs down from a table onto that head. At three years, I broke my first window. My father took me directly to our neighbor, Mr. Mason, to apologize. Reputedly, I said to him, "Sorry, you nasty Mason".

By the time I was four and a half, I was reading children's books. My mother, steeped in English literature, cultivated incentive by reading to me only the *beginnings* of tales that involved heroes, heroines, hypocrites, and villains. When we reached the exciting part, she left me with the story to finish by myself. My childhood was adventuresome and idyllic in the things that mattered.

Elementary schooling for me was series of multiclass single-room buildings, where the young and very young witnessed each other being taught. On report card days, I faced searching questions and criticism during which "character grades" were stressed over academic accomplishments. I usually was marked "A" in attitude and accomplishment, "B" in effort, and "C" in obedience.

What I call my real *education* occurred principally outside of the classroom, in a private world of books and brooks. All of Dickens, Kipling, Scott, Shaw, and much of Shakespeare were read. I learned how to run up spring-fed brooks, jumping from one glacier-polished stone to another. I carried firewood, emptied ashes, and shoveled snow for music lessons. I picked apples to be paid in apples, strawberries to be paid in strawberries; and I moved the lawns of a large estate belonging to the dentist who filled my cavities and pulled my teeth.

The rate of exchange of my time for his was fifty to one. During the Christmas rush, I sold ties, shirts, shoes, gloves, and jackets in return for the same. By the time I was fourteen, my mother's barter arrangements were replaced by a flat fee of 15 cents an hour working for neighbors, raking leaves, hoeing corn, digging potatoes, pitching hay, and delivering newspapers. The last job taught me about debts, dogs, and bicycle bags.

At sixteen, I left my home in Brattleboro, Vermont, a handsome old town on the Connecticut River. By then I had learned how to adapt to eighteen different employers, and had played high school varsity tennis, football, and ice hockey. I also had my full growth of 195 pounds, and was 6 feet tall. My family dispersed at that time, and I drove two elderly ladies to Florida in a Model-A Ford, without benefit of a license, and in return for transportation. Stopping at Lake Worth, Florida, I worked in an ice-cream shop and weeded lawns in return for room and board. There, I continued my secondary schooling while suffering an acute case of homesickness for New England. Nine months later, I hitchhiked north again to Massachusetts, and passed the summer as a house painter and roofer. My twelfth grade was spent at Winwood, a little private school on Long Island, New York, working as a factotum for my tuition and board. While there, I did three things significant to my future. I took a course in chemistry, taught myself solid geometry from a book, and won a \$6,000 four-year National Rollins College Honor Scholarship.

While at Rollins, in the resort town of Winter Park, Florida, I worked at chemistry and played at philosophy (four courses!). I read Dostoevski, Spengler, and Tolstoy, and sang in the choir and in a barbershop quartet. In four halcyon years, I obtained an airplane pilot's license, acted in plays, produced-announced a minor radio program, and, while my fellow students complained, dined on the best food I had yet encountered.

During the summers of 1938 to 1941, I worked for the National Biscuit Company in New York City, at first as a salesman covering an area from 144th Street to 78th Street on the tough East Side. The largest city in the country was also its best teacher. This was my first exposure to ghetto slums, youth gang warfare, drugs, prostitution, and petty thievery. The northern end of my territory was dominated by Jewish delicatessens, out of which at first (but not later) I was urged to leave. I got to know everybody, and everybody's business. In the Irish-run grocery stores, we would conduct "wakes" for the last fig bar in the bin. Harlem was a place where each street was a playground, and each store a small fort. The Puerto Rican district was full of street vendors of

all sorts. I started that summer weighing 195 pounds, and ended it at 155. My \$ 15 per week provided me with cash, and a crash course in ethnic groups and big city street-life. The other summers involved analyzing cheeses for moisture and fat content in the National Biscuit Laboratories.

From these routine jobs, I extracted pleasure by making them into games. They taught me self-discipline, and illustrated how I did not want to spend my life. But this period provided me with a keen interest in the differences between people, and an overwhelming dislike of repetitive activities. When the word "research" entered my vocabulary, it had a magic ring, suggesting the search for new phenomena. Chemical research became my god, and the conducting of it, my act of prayer, from 1938 to the present. When told by my first college chemistry professor, Dr. Guy Waddington, that he thought I would make a good industrial investigator - but probably not a good academic one - I determined upon an academic research career in chemistry.

Out of 17 applications for teaching assistantships to go to graduate school, three offers came. I accepted the [University of Nebraska's](#), where an MS was granted in 1942. My thesis research there was done under the supervision of Dr. Norman O. Cromwell. By then, World War II was upon us, so I went to work for Merck & Co., ultimately on their penicillin project, where my search for excellence was symbolized by Dr. Max Tishler. Immediately after the war ended in 1945, Max arranged for me to attend [Harvard University](#), working for Professor L.F. Fieser. The work for my Ph.D. degree on a National Research Council Fellowship was in hand in eighteen months.

At Harvard, scientific excellence was personified for me by Professors Paul D. Bartlett and Robert B. Woodward. After three months at M.I.T., working for Professor John D. Roberts, I set out for the University of California at Los Angeles on August 1, 1947, and have taught and researched there ever since, after 1985 as the S. Winstein Professor of Chemistry.

In retrospect, I judge that my father's death early in my life forced me to construct a model for my character composed of pieces taken from many different individuals, some being people I studied, and others lifted from books. The late Professor Saul Winstein, my colleague, friend, and competitor, contributed much to this model. It was almost complete by the time I was 35 years of age. Thus, through the early death of my father, I had an opportunity - indeed the necessity - to animate that father image that was slowly maturing in my mind's eye. And, at last, I realized who in fact this figure was. It was I.

The times and environment have been very good to me during my forty-six years of chemical research. I entered the profession at a period when physical, organic, and biochemistry were being integrated, when new spectroscopic windows on chemical structures were being opened, and when UCLA, a fine new university campus, was growing from a provincial to a world-class institution. My over 200 co-workers have shared with me the miseries of many failures and the pleasures of some triumphs. Their careers are my finest monument. My countrymen have supported our research without mandating its character. Jean Turner Cram, as my first wife, sacrificed for my career from 1940 to 1968. Dr. Jane Maxwell Cram, my second wife, acted as foil, unsparing but inspiring critic and research strategist in ways beyond mention.

My fellow scientists have generously honored my research program with three American Chemical Society awards: for Creative Work in Synthetic Organic Chemistry; the Arthur C. Cope Award for Distinguished Achievement in Organic Chemistry; and the Roger Adams Award in Organic Chemistry. Local sections of the same society awarded me the Willard Gibbs and Tolman Medals. I was elected to membership in the [National Academy of Science](#) (1961), to become the 1974 California Scientist of the Year, and the 1976 Chemistry Lecturer and Medalist of the Royal Institute of Chemistry (UK). In 1977, I was given an Honorary Doctor's degree from Sweden's [Uppsala University](#), and in 1983 a similar one from the [University of Southern California](#). I have contributed directly to the teaching of organic chemistry-about 12,000 undergraduate students-and, indirectly, by writing three textbooks: Organic Chemistry (with G.S. Hammond; translated into twelve languages), Elements of Organic Chemistry (with D.H. Richards and G. S. Hammond; three translations), and Essence of Organic Chemistry (with J.M. Cram; one translation), plus the monograph, "Fundamentals of Carbanion Chemistry" (one translation). I enjoy skiing and surfboarding, playing tennis, and playing the guitar as an accompaniment to my singing folk songs. The award of a Nobel Prize at the age of 68 years was ideally timed to enhance rather than divert my research career.

In the four years that have elapsed since I shared a Nobel Prize in Chemistry (1987), the effect of receiving this honor on my life has been profound. Most importantly, the Prize has extended my career by enough years to allow me to obtain the most exciting results of my 50 years of carrying out research. The Prize has also broadened the range of my experiences, most of which have been both interesting and educational. Finally, the research field of molecular recognition in organic chemistry gained much impetus by being recognized by the Nobel Prize. I am grateful that our research results were chosen as a vehicle for honoring those who know the joys of carrying out organic chemical research.

Donald J. Cram died on June 17, 2001.

Jean-Marie Lehn – Autobiography



I was born on September 30 1939 in Rosheim, a small medieval city of Alsace in France. My father, Pierre Lehn, then a baker, was very interested in music, played the piano and the organ and became later, having given up the bakery, the organist of the city. My mother Marie kept the house and the shop. I was the eldest of four sons and helped out in the shop with my first brother. I grew up in Rosheim during the years of the second world war, went to primary school after the war and, at age eleven, I entered high school, the Collège Freppel, located in Obernai, a small city about five kilometers from Rosheim. During these years I began to play the piano and the organ, and with time music has become my major interest outside science. My high school studies from 1950 to 1957 were in classics, with latin, greek, german, and english languages, french literature and, during the last year, philosophy, on which I was especially keen. However, I also became interested in sciences, especially chemistry, so that I obtained the baccalaureat in Philosophy in July 1957 and in Experimental Sciences in September of the same year.

I envisaged to study philosophy at the University of Strasbourg, but being still undecided, I began with first year courses in physical, chemical and natural sciences (SPCN). During this year 1957/58, I was impressed by the coherent and rigorous structure of organic chemistry. I was particularly receptive to the experimental power of organic chemistry, which was able to convert at will, it seemed, complicated substances into one another following well defined rules and routes. I bought myself compounds and glassware and began performing laboratory practice experiments at my parents home. The seed was sown, so that when, the next year, I followed the stimulating lectures of a newly appointed young professor, Guy Ourisson, it became clear to me that I wanted to do research in organic chemistry.

After having obtained the degree of Licencié-ès-Sciences (Bachelor), I entered Ourisson's laboratory in October of 1960, as a junior member of the Centre National de la Recherche Scientifique in order to work towards a Ph.D. degree. This was the first decisive stage of my training. My work was concerned with conformational and physico-chemical properties of triterpenes. Being in charge of our first NMR spectrometer, I was led to penetrate more deeply into the arcanae of this very powerful physical method; this was to be of much importance for later studies. My first scientific paper in 1961 reported an additivity rule for substituent induced shifts of proton NMR signals in steroid derivatives.

Having obtained my degree of Docteur ès Sciences (Ph.D.) in June of 1963, I spent a year in the laboratory of [Robert Burns Woodward](#) at Harvard University, where I took part in the immense enterprise of the total synthesis of Vitamin B₁₂. This was the second decisive stage of my life as a researcher. I also followed a course in quantum mechanics and performed my first computations with [Roald Hoffmann](#). I had the chance to witness in 1964 the initial stages of what was to become the Woodward-Hoffmann rules.

After my return to Strasbourg, I began to work in the area of physical organic chemistry, where I could combine the knowledge acquired in organic chemistry, in quantum theory and on physical methods. It was clear that, in order to be able to better analyze physical properties of molecules, a powerful means was to synthesize compounds that would be especially well suited for revealing a given property and its relationships to structure. This orientation characterized the years 1965- 1970 of my activities and of my young laboratory, newly established after my appointment in 1966 as maître de conférences (assistant professor) at the Chemistry Department of the University of Strasbourg. Our main research topics were concerned with NMR studies of conformational rate processes, nitrogen inversion, quadrupolar relaxation, molecular motions and liquid structure, as well as ab initio quantum chemical computations of inversion barriers, of electronic structures and later on, of stereoelectronic effects.

While pursuing these projects, my interest for the processes occurring in the nervous system (stemming diffusely from the first year courses in biology as well as from my earlier inclination towards philosophy), led me to wonder how a chemist might contribute to their study. The electrical phenomena in nerve cells depend on sodium and potassium ion distributions across membranes. A possible entry into the field was to try to affect the processes which allow ion transport and gradients to be established. I related this to the then very recent observations that natural antibiotics were able to make membranes permeable to cations. It thus appeared possible to devise chemical substances that would display similar properties. The search for such compounds led to the design of cation cryptates, on which work was started in October 1967. This area of research expanded rapidly, taking up eventually the major part of my group and developing into what I later on termed "supramolecular chemistry". Organic, inorganic and biological aspects of this field were explored and investigations are continuing. In 1976 another line of research was started in the area of artificial photosynthesis and the storage and chemical conversion of solar energy; it was first concerned with the photolysis of water and later with the photoreduction of carbon dioxide.

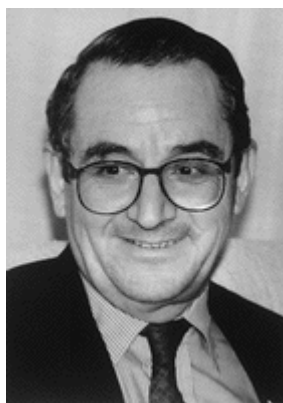
I was promoted associate professor in early 1970 and full professor in October of the same year. I spent the two spring semesters of 1972 and 1974 as visiting professor at [Harvard University](#) giving lectures and directing

a research project. This relationship extended on a loose basis to 1980. In 1979, I was elected to the chair of "Chimie des Interactions Moléculaires" at the Collège de France in Paris. I took over the chemistry laboratory of the Collège de France when Alain Horeau retired in 1980 and thereafter divided my time between the two laboratories in Strasbourg and in Paris, a situation continuing up to the present. New lines of research developed, in particular on combining the recognition, transport and catalytic properties displayed by supramolecular species with the features of organized phases, the long range goal being to design and realize "molecular devices", molecular components that would eventually be able to perform signal and information processing at the molecular level. A major research effort is presently also devoted to supramolecular self-organisation, the design and properties of "programmed" supramolecular systems.

The scientific work, performed over twenty years with about 150 collaborators from over twenty countries, has been described in about 400 publications and review papers. Over the years I was visiting professor at other institutions, the E.T.H. in Zürich, the Universities of [Cambridge](#), [Barcelona](#), [Frankfurt](#).

In 1965 I married Sylvie Lederer and we have two sons, David (born 1966) and Mathias (born 1969).

Elias J. Corey – Autobiography



My birth in July 1928 in Methuen, Massachusetts was followed just eighteen months later by the death of my father, Elias, a successful business man in that community 30 miles north of Boston. My mother, Fatina (née Hasham), changed my name from William to Elias shortly after my father's passing. I do not remember my father, but all his friends and associates made it clear that he was a remarkably gifted and much admired person. I have always been guided by a desire to be a worthy son to the father I cannot remember and to the loving, courageous mother who raised me, my brother, and two sisters through the trials of the Depression and World War II. My grandparents on both sides, who emigrated from Lebanon to the United States, also knew how to cope with adversity, as Christians in a tragically torn country, under the grip of the Ottoman empire.

In 1931, our family grew to include my mother's sister, Naciby, and her husband, John Saba, who had no children of their own. We all lived together in a spacious house in Methuen, still a gathering place for family reunions. My uncle and aunt were like second parents to us. As a youngster I was rather independent, preferring such sports as football, baseball and hiking to work. However, when my aunt, who was much stricter than my mother, assigned a household chore, it had to be taken seriously. From her I learned to be efficient and to take pleasure in a job well done, no matter how mundane. We were a very close, happy and hardworking family with everything that we needed, despite the loss of my father and the hard economic times. Uncle John died in 1957, and too soon afterwards, in 1960, my aunt passed away. My mother died in 1970 at the age of seventy. They all lived to see each of the four children attain a measure of success.

From the ages of five to twelve I attended the Saint Laurence O'Toole elementary school in Lawrence, a city next to Methuen, and was taught by sisters of the Catholic order of Notre Dame de Namour. I enjoyed all my subjects there. I do not remember ever learning any science, except for mathematics. I graduated from Lawrence Public High School at the age of sixteen and entered the Massachusetts Institute of Technology, just a few weeks later, in July, 1945, with excellent preparation, since most of my high school teachers had been dedicated and able. Although my favorite subject was mathematics, I had no plan for a career, except the notion that electronic engineering might be attractive, since it utilized mathematics at an interesting technological frontier. My first courses at M.I.T. were in the basic sciences: mathematics, physics and chemistry, all of which were wonderful. I became a convert to chemistry before even taking an engineering course because of the excellence and enthusiasm of my teachers, the central position of chemistry in the sciences and the joy of solving problems in the laboratory. Organic chemistry was especially fascinating with its intrinsic beauty and its great relevance to human health. I had many superb teachers at M.I.T., including Arthur C. Cope, John C. Sheehan, John D. Roberts and Charles Gardner Swain. I graduated from M.I.T. after three years and, at the suggestion of Professor Sheehan, continued there as a graduate member of his pioneering program on synthetic penicillins. My doctoral work was completed by the end of 1950 and, at the age of twenty-two, I joined the University of Illinois at Urbana-Champaign as an Instructor in Chemistry under the distinguished chemists Roger Adams and Carl S. Marvel. I am forever grateful to them for giving me such a splendid opportunity, as well as for their help and friendship over many years.

Because my interests in chemistry ranged from the theoretical and quantitative side to the biological end of the spectrum, I decided to maintain a broad program of teaching and research and to approach chemistry as a discipline without internal boundaries. My research in the first three years, which had to be done with my own hands and a few undergraduate students, was in physical organic chemistry. It had to do with the application of molecular orbital theory to the understanding of the transition states for various reactions in three dimensional (i.e. stereochemical) detail. The stereoelectronic ideas which emerged from this work are still widely used in

chemistry and mechanistic enzymology. By 1954, as an Assistant Professor with a group of three graduate students, I was able to initiate more complex experimental projects, dealing with the structure, stereochemistry and synthesis of natural products. As a result of the success of this research, I was appointed in 1956, at age twenty-seven, as Professor of Chemistry. My research group grew and the scope of our work broadened to include other topics: enantioselective synthesis, metal complexes, new reactions for synthesis and enzyme chemistry. The pace of discovery accelerated.

In the fall of 1957, I received a Guggenheim fellowship and my first sabbatical leave. It was divided between Harvard, to which I had been invited by the late Prof. Robert B. Woodward, and Europe. The last four months of 1957 would prove eventful. In September, shortly after the beginning of my stay at Harvard, my uncle John passed away. At least I had been lucky enough to have seen him just two days before. I was deeply affected by the loss of this fine and generous man whom I loved as a real father. In solitude and sadness I returned to my work and a very deep immersion in studies which proved to be pivotal to my future research. In early October several of the key ideas for a logical and general way of thinking about chemical synthesis came to me. The application of these insights led to rapid and unusual solutions to several specific synthetic problems of interest to me at the time. I showed one such plan (for the molecule longifolene) to R. B. Woodward and was pleased by his enthusiastic response. Later in 1957 I visited Switzerland, London and Lund, the last as a guest of [Prof. Karl Sune Bergström](#). It was at Lund, in Bergström's Department, that I became intrigued by the prostaglandins. Our research in the mid 1960's led to the first chemical syntheses of prostaglandins and to involvement in the burgeoning field of eicosanoids ever since.

In the spring of 1959 I received an offer of a Professorship at Harvard, which I accepted with alacrity since I wanted to be near my family and since the Chemistry Department at Harvard was unsurpassed. The Harvard faculty in 1959 included Paul D. Bartlett, [Konrad Bloch](#), Louis F. Fieser, George B. Kistiakowski, E. G. Rochow, Frank H. Westheimer, E. B. Wilson and [R. B. Woodward](#), all giants in the field of Chemistry. Roger Adams, who was always very kind and encouraging to me, gave his blessing even though years before he had declined a professorial appointment at Harvard. I have always regarded the offer of a Professorship at Harvard as the most gratifying of my professional honors.

At Harvard my research group grew in size and quality, and developed a spirit and dynamism which has been a continuing delight to me. I was able to start many new scientific projects and to teach an advanced graduate course on chemical synthesis. Using the concepts of retrosynthetic analysis under guidance of broad strategies, first-year graduate students could be taught in just three months to design sophisticated chemical syntheses. My research interests soon evolved to include the following areas: synthesis of complex, bioactive molecules; the logic of chemical synthesis; new methods of synthesis; molecular catalysts and robots; theoretical organic chemistry and reaction mechanisms; organometallic chemistry; bioorganic and enzyme chemistry; prostaglandins and other eicosanoids and their relevance to medicine; application of computers to organic chemical problems, especially to retrosynthetic analysis. My personal scientific aspirations can be similarly summarized: to be creative over a broad range of the chemical sciences; to sustain that creativity over many years; to raise the power of research in chemistry to a qualitatively higher level; and to develop new generations of outstanding chemists.

In September, 1961, I married Claire Higham, a graduate of the University of Illinois. We have three children. David Reid is a graduate of Harvard (A.B. 1985) and the University of California, Berkeley (Ph.D., 1990), who is currently a Postdoctoral Fellow in Chemistry/Molecular Biology at the University of California Medical School at San Francisco. Our second son, John, graduated from Harvard (A.B. 1987) and the Paris Conservatory of Music (1990) and is now carrying out advanced studies in classical music composition at the latter institution. Our daughter, Susan, graduated from Harvard with a major in anthropology (A.B. 1990) and plans graduate work in Education. Claire and I live near the Harvard Campus in Cambridge, as we have for nearly thirty years. My leisure interests include outdoor activities and music.

I am very proud of the many graduate students and postdoctoral fellows from all over the world who have worked in my research group. Their discoveries in my laboratory and their subsequent achievements in science have been a source of enormous satisfaction. The Corey research family now includes about one hundred fifty university professors and an even larger number of research scientists in the pharmaceutical and chemical industry. It has been my good fortune to have been involved in the education of scholars and leaders in every area of chemical research, and especially, to have contributed to the scientific development of many different countries. My research family has been an extraordinarily important part of my life. Much of the credit for what I have achieved belongs to that professional family, my wonderful teachers and faculty colleagues, and not least, to my own dear personal family.

Ryoji Noyori – Autobiography



I was born on September 3, 1938 in a suburb of Kobe (now Ashiya), Japan, the first son of Kaneki and Suzuko Noyori. Our family moved to Kobe soon afterwards. I grew up with two younger brothers and a sister in a pleasant city blessed by beautiful natural surroundings. Except for a short period at the end of World War II, I attended an elementary school affiliated to Kobe University from ages six to twelve, and then moved on to Nada Middle and High School from ages twelve to eighteen. I enjoyed many out-door activities in my youth.

My father, Kaneki, was a gifted research director of a chemical company, and his profession strongly influenced the path of my life. At home, we were surrounded by his scientific journals and books and various samples of plastics and synthetic fibers, and were frequently asked to test the quality of products which were under development for commercialization. When I entered middle school, my father took me to a public conference, the topic of which was "nylon". The lecturer explained proudly that this new fiber could be synthesized from coal, air, and water (the then famous catchphrase of DuPont company). Although I knew nothing about industrial

technology, I was deeply impressed by the power of chemistry. Chemistry can create important things from almost nothing! The event had an enormous impact on this 12-year-old schoolboy, because it was in 1951, shortly after World War II when Japan was so poor. We were very hungry. It was at this point that it became my dream to be a leading chemist to contribute to the society by inventing beneficial products.

My appetite for chemistry was further wetted through class work led by enthusiastic teachers in middle/high school including Dr. Kazuo Nakamoto (then Osaka University and afterward Illinois Institute of Technology and Marquette University) who gave me my first chemistry lesson. I also liked other sciences and mathematics. Together with regular schoolwork, "judo" (one of Japan's traditional sports) was a major passion at this time. It was very popular amongst us because Nada School and Kodokan Judo School were founded by the same family. I highly appreciate the educational efforts of many schoolteachers as well as the warm friendship of classmates in those days, which strongly influenced the formation of my personal character.

In 1957, at the age of 18, I entered Kyoto University, which was known to be the most active institution in the research of polymer chemistry. Incidentally, this was the year when the USSR launched into space for the first time an artificial satellite, the Sputnik, thereby demonstrating the power of sciencebased technology. I recall that this success substantially shocked young science students in Japan. After three years, I started to study organic chemistry, rather than polymer chemistry, under the guidance of Professor Keiiti Sisido. The laboratory environment was very hospitable and I obtained my Bachelor degree in 1961. Upon completion of my Master's degree in 1963, I was immediately appointed Instructor of Professor Hitosi Nozaki's laboratories at Kyoto University and, in 1967, received my doctorate (DEng). My career path, that is the appointment to Instructor without a doctorate, is a little unusual but this is partly due to the difference in Japanese and Western education/teaching systems. Professor Nozaki strongly encouraged us to pursue new, original chemistry rather than tracing traditional subjects, while I served as a leader of his subgroup working on flourishing physical organic chemistry. It was under such conditions that in 1966 we discovered an interesting asymmetric catalysis that later became a life-long interest. This finding emerged during the course of an investigation of the transition metal effects in carbene reactions. Reaction of styrene and ethyl diazoacetate in the presence of a small amount of a chiral Schiff base-Cu(II) complex gave optically active cyclopropane derivatives, albeit with <10 % ee. Although the enantioselectivity was not synthetically meaningful, this was probably the first example of asymmetric catalysis using structurally well-defined organometallic molecular complexes. In the early 1960s, homogeneous catalysis (typically Reppe chemistry) was already well known, however, the notion of "molecular catalysis" that utilizes the structural and electronic characteristics of molecules more positively, was not clearly documented. This discovery opened my research perspective. In any event, I intended first to expand my scientific background under the supervision of an eminent chemist abroad, and Professor [E.J. Corey](#) at Harvard kindly agreed to accommodate me in his laboratories as a postdoctoral fellow. This plan, however, was postponed for reasons outlined below.

The situation changed drastically in the fall of 1967, when I received a totally unexpected offer from Nagoya University. I was asked to chair a newly created organic chemistry laboratory. This invitation surprised me. I was a mere 29-year-old Instructor at Kyoto enjoying daily research work with some young students. Nothing had prepared me to be a Professor at a major national university. Being too young and inexperienced to be a Full Professor, I was first appointed Associate Professor of Chemistry. In February, 1968, when I launched my own research group, Professor Yoshimasa Hirata, a senior faculty known for his outstanding accomplishments in natural products of organic chemistry, asked me to create a new stream of organic chemistry at Nagoya, different from his own field, thereby making the Chemistry Department more visible. I immediately decided to focus on organic synthesis using organometallic chemistry, which then comprised a branch of inorganic chemistry. Although not many researchers were aware of the high utility in organic synthesis, I was intuitively confident of the bright future of this scientific field. Professor Hirata consistently helped me in many aspects during his time at Nagoya University.

In 1969, as planned earlier, I went to Harvard. I was amazed by the enormous difference in the standard of living and science between the US and my mother country. Professor Corey was then already a leading organic chemist and I learned much from him. In addition, I became acquainted with many promising students and postdoctoral fellows including K. Barry Sharpless who was working with Professor [Konrad Bloch](#). Later many of these reliable friends, together with their scientific relatives, grew to become eminent researchers in the scientific community and helped me in many ways. Synthesis of prostaglandins (PGs) was my research theme in the Corey group. After completing several works, I was asked to selectively hydrogenate a PGF₂ derivative that has two C = C bonds to a PGF₂ compound possessing a single C = C bond. This was the start of my three-decade-long work on hydrogenation. My interest in homogenous hydrogenation was enhanced by reading almost all available literature on this very new topic and also through personal interaction with Assistant Professor John A. Osborn, who had joined Harvard Chemistry Department from Geoffrey Wilkinson's laboratory at Imperial College, London. Osborn, an authority of Rh-catalyzed homogeneous hydrogenation, taught me many aspects of organometallic chemistry. It was in 1968, when W.S. Knowles and L. Horner reported independently the first homogeneous asymmetric hydrogenation using chiral phosphine-Rh catalyts, albeit in low optical yields. The fruitful Harvard experience, coupled with our earlier asymmetric cyclopropanation in 1966, led to my life-long research on asymmetric hydrogenation.

After returning to Nagoya in 1970, I began to study organic synthesis and homogeneous catalysis via organometallic chemistry, while in August 1972, at the age of 33, I was promoted to Full Professor. In the hope of development of efficient asymmetric hydrogenation and other reactions, we became interested in BINAP [2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl], a novel C₂ chiral diphosphine possessing a beautiful molecular shape. Synthesis of the optically pure diphosphine was unexpectedly difficult. It was in 1974, that I started stereospecific synthesis from optically pure 2,2'-diamino-1,1'-binaphthyl with my long-term collaborator, the late Professor Hidemasa Takaya, who was with me at Nagoya and afterwards moved to the Institute of Molecular Science and Kyoto University. After two years, we managed to obtain optically active BINAP, however, the result was disappointingly irreproducible. In 1978, we reached a reliable method for resolution of racemic BINAP with a chiral amine-Pd complex. Unfortunately, the results of BINAP-Rh(I) catalyzed asymmetric hydrogenation of dehydro amino acids were highly variable depending on the reaction conditions. Eventually, in 1980 after a six-year endeavour, thanks to the unswerving efforts of my young colleagues and students, we were able to publish our first work on asymmetric synthesis of amino acids via this BINAP chemistry.

The success in our asymmetric hydrogenation largely relies on the invention of BINAP and the use of Ru element, which behaves differently from conventional Rh. A major breakthrough in asymmetric hydrogenation came in 1986, when we developed BINAP-Ru(II) dicarboxylate complexes that enjoy a much greater scope of olefinic substrates. Furthermore, in 1987-1988, we developed a versatile general asymmetric hydrogenation of functionalized ketones with BINAP-Ru(II) dihalide complexes. The scope of this method is far reaching. These asymmetric hydrogenation methods allow for the synthesis of a wide array of terpenes, vitamins, β -lactam antibiotics, α - and β -amino acids, alkaloids, prostaglandins, and other compounds of biological and physiological interest. BINAP chemistry has been applied to the large-scale production of the synthetic intermediates of antibiotic carbapenems (Takasago International Co.) and levofloxacin, a quinolone antibacterial agent (Takasago International Co./Daiichi Pharmaceutical Co.). The efficiency of BINAP chemistry rivals or in certain cases even exceeds that of enzymes. In addition, a team of the Noyori Molecular Catalysis Project (ERATO, 1991-1996) discovered the catalysts of type RuCl₂(diphosphine)(diamine) leading to another major breakthrough in hydrogenation. The reaction of unsaturated ketones occurs preferentially the C = O function leaving the olefinic linkage intact. The combined use of the BINAP ligand and a chiral diamine effects asymmetric hydrogenation of a range of aromatic, hetero-aromatic, and olefinic ketones. The reaction is very rapid, productive and stereoselective, providing the most practical method for converting simple ketones to chiral secondary alcohols.

BINAP-Rh(I) complexes are useful for asymmetric isomerization of allylic amines to enamines of high enantiomeric purity. In the early 1980s, a fruitful academic/industry collaboration was made between the groups at Osaka University (S. Otsuka and H. Tani), Nagoya University, Institute of Molecular Science (H. Takaya), Shizuoka University (J. Tanaka and K. Takabe), and Takasago International Co., realizing the industrial production of (-)-menthol and other optically active terpenes.

In 1995-1996, we invented a range of Ru(II) catalysts modified with a chiral β -amino alcohol or 1,2-diamine derivative that effects asymmetric transfer hydrogenation of ketones and imines using 2-propanol or formic acid as hydrogen donors. More recently, the reaction has proven to proceed via a nonclassical metal - ligand bifunctional mechanism. My interest in asymmetric chemistry is broad. In 1986, we found a highly enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes using a small quantity of a camphor-derived chiral amino alcohol, where the alkylation products with high enantiomeric excesses are accessible with a partially resolved chiral ancillary. We could not fully elucidate the origin of this striking chiral amplification phenomenon at the molecular structure level. My stay at Harvard in 1969-1970 spurred me to develop an efficient way to synthesize prostaglandins (PGs). In this connection, a series of selective synthetic methods was explored in our laboratories. Our binaphthol-modified lithium aluminum hydride reagent (1979) was applied to the commercial Corey PG synthesis (Ono Pharmaceutical Co.). Furthermore, we realized the long-sought three-component PG synthesis in 1985, which now plays an important role in biochemical and physiological studies of PGs.

Chemical synthesis provides a logical basis for molecular science and related technologies which require a high degree of structural precision. I have tried to select general and fundamental research subjects in this important field. A clear-cut solution to a long-persistent problem, when accomplished, often results in an enormous scientific or technological impact. Asymmetric hydrogenation is a typical example. BINAP chemistry is now utilized worldwide in research laboratories and also at the industrial level. In fact, the selective synthesis of single enantiomers using well-designed chiral molecular catalysts has now become common practice. This fascinating field is still growing rapidly, and recent advances have dramatically changed the way of chemical synthesis, opening tremendous potential for molecular technologies.

Our broad research activity goes beyond asymmetric synthesis. In 1994, we discovered the remarkable utility of supercritical carbon dioxide as a medium for homogeneous catalysis. Thus Ru-catalyzed hydrogenation produces formic acid, methyl formate, and dimethylformamide with an extremely high turnover number. More recently, we devised practical, environmentally sound methods for olefin epoxidation and alcohol oxidation using aqueous H₂O₂, whose utility is highlighted by the direct conversion of cyclohexene to adipic acid (1996-1998). The stereospecific living polymerization of phenylacetylenes was achieved by using a structurally defined tetracoordinate Rh complex (1994). We also developed an efficient synthesis of solid-anchored DNA oligomers using organopalladium chemistry (1990). In my early days at Nagoya, we invented the iron carbonyl-polybromo ketone reaction which allows the construction of five- and seven-member carbocycles in a 3 + 2 and 3 + 4 manner, respectively. In the late 1970s, we exercised initiative in the catalytic use of organosilicon compounds for organic synthesis.

Organometallic chemistry is a scientific space leading to an enormous technical impact and even more general social benefits. I am very pleased to be involved in contributing to the progress of this significant scientific realm. The above described scientific accomplishments are not my own, but the credit in fact belongs to my research family at Nagoya University and many collaborators at other institutions. My initial ideas in solving problems were not always appropriate and, sometimes even nonsensical. However, my serendipitous collaborators incubated such research themes through careful experiments and much deliberation, and eventually reached new chemical concepts and useful methodologies. Their intellect, sense, and skills are highly appreciated. In addition, through my frequent traveling abroad as a visiting professor or invited lecturer at research institutions and conferences, I have met many superb colleagues from the international scientific community. Their encouragement as well as the exposure to different cultures and environments have deeply affected my way of thinking. Furthermore, for over three decades, my scientific work has been supported generously and consistently by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan as well as the Research Development Corporation of Japan, various private foundations, and numerous industrial companies.

My activities are not limited to education and research. I have served on the editorial boards of some thirty international journals including the editorship of *Advanced Synthesis & Catalysis* (Wiley/VCH) which emphasizes the "practical elegance" of chemical synthesis. Furthermore, I have been involved in much administrative work, for example, as Science Advisor (1992-1996) and Member of the Scientific Council (1996-present) of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; Dean of the Graduate School of Science at Nagoya University (1997-1999); and President of the Society of Synthetic Organic Chemistry, Japan (1997-1999). Such official duties significantly hamper my research activity but are unavoidable for a senior scientist.

In 1972, I married Hiroko Oshima (a daughter of a Professor of Medicine at Tokyo University) who was studying the immunology of cancer at a research institute in Tokyo. Since then, she has played the most important part in our private life at Nagoya. We have two children. Our first son, Eiji (born in 1973), is an active staff writer of a newspaper company, and our second son, Koji (born in 1978), studies painting at an art university in Tokyo.

K. Barry Sharpless – Autobiography



From 6th through 12th grades I attended a Quaker school on the Philadelphia city line. Twice a week the entire school attended Quaker Meeting, silent gatherings except when someone received a personal call to speak.

I never got a call, but nonetheless my head was full: I thought about fishing and boats. Or else I thought about when next I could get from Philadelphia to our cottage on the New Jersey Shore in order to go out fishing in a boat. Beneath my picture in one high school yearbook it says, "I'm going to the Shore".

While I had an overwhelming passion for fishing, school I merely enjoyed and I never planned to be a scientist. In fact, passion, not planning, is the engine driving all my thought and action. The almost unimaginably good fortune of my youth was that other people made such very, very good plans and choices for me.

My parents selected the excellent Friends Central School where, fortuitously, Clayton Farraday was both a science teacher and the school's beloved Mr. Chips. The counselors there decided, wisely, that I should attend a college rather than a large university, and I departed Philadelphia for Dartmouth College in the fall of 1959. Though literature courses there were my favorites, I was a pre-medical student solely because my parents always hoped that I'd become an MD like my father. Pre-meds majored in chemistry or biology, and between the two I leaned toward chemistry. I didn't get really interested, however, until I had two semesters of organic my sophomore year from a young chemistry professor who chose me to do research in his lab. When I graduated Dartmouth a few years later, in 1963, the same prof called my next move, a PhD in organic chemistry instead of medical school. He even chose the graduate school I attended and my research supervisor there. Such a strong intervention in a student's life is no doubt unusual, but the precipitating events were unusual, too.

Generally speaking, colleges have the best undergraduate teaching, and universities, whose labs are filled by graduate and post-graduate students, have the best research. When I arrived at Dartmouth College in 1959, the chemistry department had a graduate program, which meant great teachers who were just as good at research. However, the program was small, and only a master's degree was awarded, so consequently professors were perpetually hungry for more manpower for their labs, more "hands". Undergraduates who performed well in lab courses were actively recruited to do "real" graduate-level research.

Thomas A. Spencer, a brand-new assistant professor of chemistry, arrived at Dartmouth when I did, and I was part of his research group for three years. Because Tom was (and still is) so smart and such a good chemist, he could recognize not just talent, but the potential to do something significant; because Tom was also born a great teacher, he was obliged to give a swift kick to my comfortable obliviousness. Fishing, now in the form of working all summer on charter boats, continued as my abiding passion, which meant I continued to need a wise person to make good decisions for me. If some variables in my adult life were changed, I might still have made it onto these pages, but it never would have happened without Tom Spencer.

Since some family background and professional activities (and lots more about fishing) are in the Nobel lecture that follows, and since the standard biographical folderol is most easily found online at www.scripps.edu/chem/sharpless/, I hope to provide a more interesting read with the highly subjective and largely unorthodox personal information that follows.

I met my future wife, Jan Dueser, at a beach party at San Gregorio, west across the foothills from Stanford University. I was a first-year graduate student, and she was a Stanford sophomore and, on that day, my roommate's date. I admired her touch football form, and she entrusted me with her delicate wristwatch, which I lost in the sand. We were married about a year-and-a-half later, on April 28, 1965, my 24th birthday, at the Palo Alto courthouse. David Schooley, a fellow chemistry grad student and now a professor at University of Nevada, Reno, was our best man.

Jan and I practiced with dogs before we had children; chemists still ask about our first, the black and enormous Lionel, a regular laboratory and classroom visitor at MIT. Our daughter Hannah (whose nickname "Pippi", comes from "pipette", not from Miss Longstocking) was born in 1976, and is a middle school teacher in Boston. To chemists who've attended my seminars, she is permanently six years old, the familiar Alice in Wonderland who gazes at the huge book of Looking Glass Sugars. William ("Will") and Isaac ("Ike") followed Hannah at two-year intervals. Both of our sons are still college undergraduates. None of our children has much interest in science, and I'm sorry, but not disappointed, that that is so.

With no children at home any more, dogs are, once again, our companions of choice - for play, for exercise and for hanging out with in bed. I haven't gone fishing for probably over thirty years, but the ocean is still programmed into me like the birth stream of a salmon. One of the glories of moving to Scripps in 1990 has been seeing the Pacific Ocean every day, and, when its temperature reaches 70° (July or August), swimming in it every day as well. In windy New England I wind-surfed and we loved our little catamaran; San Diego's sail-less ocean vistas still seem weird.

My most important award, the greatest honor I've ever received, and the grandest and most memorable occasions I've ever witnessed, are, of course, benefits of sharing the 2001 Nobel Prize in Chemistry. But other honors have peerless characteristics as well, notably:

The heaviest object in our bank deposit box is the 1995 King Faisal Prize for Science medal; the most beautiful one is the 1988 Prelog Medal from the Swiss Federal Institute of Technology (ETH). Its exquisite relief rendering of Old Vlado's profile rivals the most beautiful portraits found on coins from antiquity, and the gold has a gorgeous, pliant, velvety warmth that has to be seen to be believed (by appointment only). A friend once asked, quite appropriately, if the portrait was of Alexander the Great.

Three unique objects, and I treasure each one, celebrate the day in 1995 when I received an honorary doctorate from Stockholm's Royal Institute of Technology. My only top hat, frequently brought out for guests to admire, bears the Institute's seal; my only ring, always admired when I wear it, is a heavy gold band

surrounded by a garland of leaves and acorns in deep relief. These two I share with all the Institute's doctoral recipients, but I also have a large brass cannon shell casing, fired during the cannon salute that accompanied the conferring of the degree and the ceremonial placing of the hat on my head. The shell sits on my desk at home.



My passion for chemistry was preceded by a passion for fishing.

Only one award commemoration of mine is lettered on real vellum, and it is the largest one, as well: in both English and Hebrew the 1998 Harvey Science and Technology Prize of the Israel Institute of Technology, Haifa's Technion, is proclaimed.

In the category "news received most delightfully", the winner is... an April, 1984, telephone call Jan took in a Jacksonville, Florida, hotel room all five of us were sharing while I attended a meeting. On the line from Washington, D.C. was my MIT colleague George Büchi, the most generous and thoughtful colleague I have ever known. George said he was calling because it was announced just minutes before that I had been elected to membership in the National Academy of Sciences. When Jan replied that she'd pass the message on, George said, no, she must go immediately to the meeting room and give me the message. Our children were too young to be left alone, especially since the meeting room was next to a swimming pool. I was giving my talk when I saw Jan and the three children, and all of them on tiptoes, enter the room and move along the back in the semi-darkness. She was looking for a familiar face, and she whispered the message when she found one. I stopped talking as Jan's informant walked to the front of the room and asked for the lights to be brought up so he could make an important announcement. Why the audience was so enthusiastic I wasn't quite sure. Not only did I not know I'd been nominated, I didn't even know one had to be nominated. I thought the National Academy was something like a high-level appointed government advisory committee. Learning otherwise was a wonderful surprise.

Inaugural events always have special significance and vivid memories; these "firsts" mean a lot to me:

Receiving the first Paul Janssen Prize for Creativity in Organic Synthesis, presented by HRH Prince (now King) Albert of Belgium. Security forces were everywhere that day in 1986, and I asked Prince Albert if having to travel with such a large group wasn't inconvenient. No, he replied, all those soldiers were required because I was an American - he didn't need them.

Being Texas A & M's first Barton Lecturer, 1997. Nothing is dearer to me than having been selected by Sir Derek, my career-long scientific role model and mentor, to deliver the first edition of a lectureship endowed in his honor, the only Barton Lecture to take place before his death in 1998.

Launching the University of Sydney's Cornforth Foundation for Chemistry (which honors both Rita and Kappa) with the inaugural [Cornforth](#) lecture in 2002. Like Sir Derek, Sir John is one of our gods; I stand awed at having participated in these events honoring them.

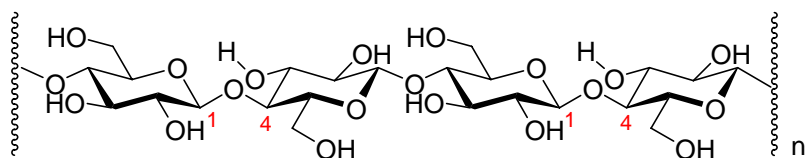
And, finally, if I had a crown, its jewels would be the 75-or-so former Sharpless Group members who are research professors. The training received in the group is neither predictable nor quantifiable; likewise, it is not

intended to produce a product that, for example, industry wants. Since nothing original is intentionally discovered by scientists who cannot tolerate (indeed, they should welcome it) a high degree of uncertainty, group membership does not guarantee results. Because of the nature of our research, however, group members preselect themselves and possess a remarkably high degree of independence of thought as well as scientific motives tilted toward discovery, not reward. As a group, they hold superior standards for judging the significance of research, and I share with all them all of the glory that is a Nobel Prize.

2. Corrélation chimique: configuration relative/absolue des composés

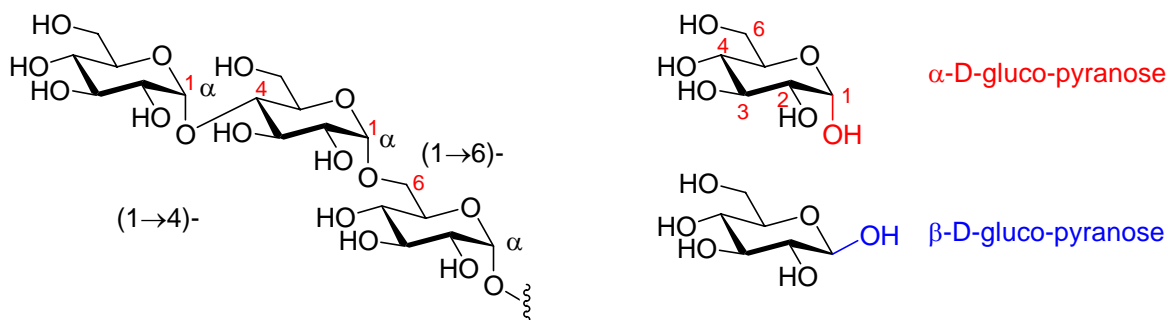
2.1. Structure du D-glucose (Emil Fischer; Prix Nobel 1902)

Le D-glucose est obtenu par hydrolyse acido-catalysée de l'amidon ou de la **cellulose** (fibres, bois, pavois cellulaires)



cellulose ((1→4)-β-D-glucane)

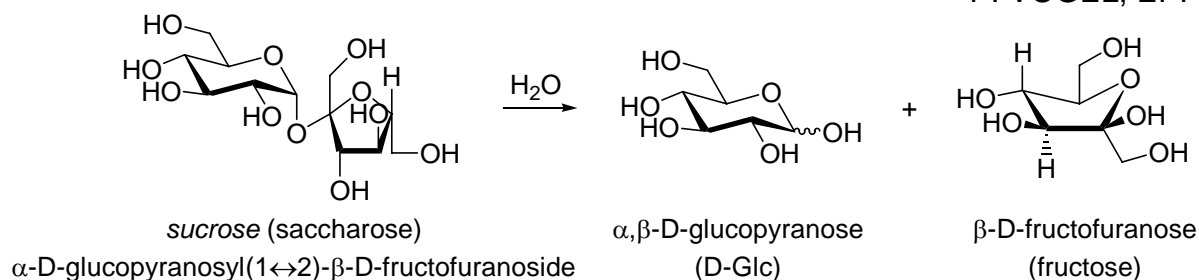
L'**amidon**: homopolysaccharide constitué d'**amylopectine**, constitue la réserve énergétique des plantes et des graines. L'amylose est un polymère linéaire de l' α -D-glucopyranose: un **(1→4)- α -D-glucane**. L'amylopectine est un polymère ramifié contenant des liens (1→4)- α -D-glucopyranose et (1→6)- α -glucopyranose.



Dans les animaux, le glucose est stocké sous forme de **glycogène**, une biopolymère ramifié semblable à l'amylopectine. En 1843, Dumas définit les **hydrates de carbones**, $C_nH_{2n}O_n$, les aldéhydes ou cétones polyhydroxylés, ou les composés qui les donnent par hydrolyse.

Après le CO_2 et les carbonates, le glucose est la forme la plus abondante du carbone sur la croûte terrestre (également origine du pétrole, du charbon et du méthane naturel). Elle est sous forme d'un composé énantiomériquement pur, possédant 5 centres asymétriques (fond chiral = chiral pool).

Le **sucrose** (sucre de canne, sucre de betterave) est le disaccharide le plus important. Il se trouve dans toutes les plantes et partout dans les plantes. On le trouve aussi dans le miel d'abeilles avec du glucose et du fructose. Parce qu'il cristallise très facilement, c'est le premier sucre isolé à l'état pur dans l'histoire (300 A. D.: canne à sucre = **saccharum officinarum**, provient du Nord de l'Inde (sanscrit: **sakara** = gavier ou sucre). Il a été introduit en Chine vers l'an 400 de notre ère, puis en Egypte vers 640 A. D. On pense que C. Colomb l'a introduit à St. Domingue lors de son deuxième voyage en Amérique en 1494. Le sucrose fut isolé de la betterave sucrière en 1747 pour la première fois. Il a été manufacturé à partir des betteraves lors des guerres napoléoniennes (1796-1814), lorsque le prix du sucre de canne était trop élevé.

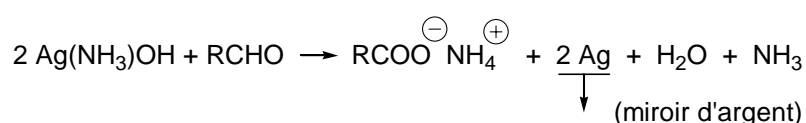
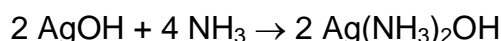


1856: Dubrunfaut isole le fructose grâce au complexe insoluble qu'il forme avec $\text{Ca}(\text{OH})_2$ dans l'eau

1888: Tollens et Mayer: le glucose a 6 C, 1 CHO (donne une monooxime)



Test de Tollens

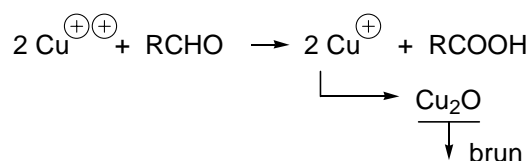


Test de Fehling

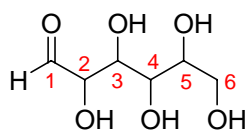
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ + sel de Seignette (tartrate de Na et K) + NaOH

Test de Bénédict

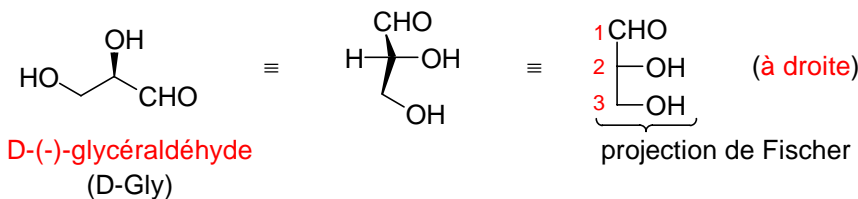
$\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ + citrate de Na + NaOH



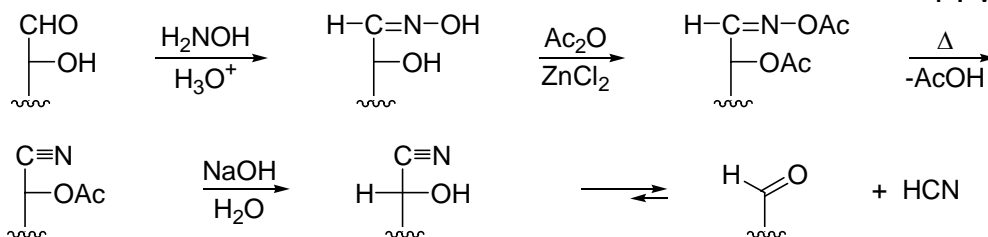
A l'époque de Fischer, le **glucose est un réducteur**, donc aldéhyde; le fructose n'est pas réducteur, donc cétone. Première hypothèse pour le D-(+)-glucose (D $\hat{=}$ dextrogyre). Selon le mode de cristallisation dans l'eau, on obtient les cristaux $\alpha\text{-D-Glc}$, m.p. 146°C , $[\alpha]_D^{25} = +113^\circ$, ou $\beta\text{-D-Glc}$, m.p. 149°C , $[\alpha]_D^{25} = +19^\circ$.



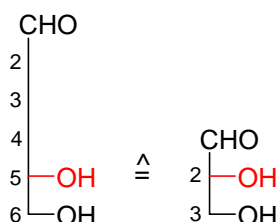
En milieu aqueux acide ou basique $\alpha\text{-D-Glc} \rightleftharpoons \beta\text{-D-Glc}$ (mutarotation: à l'équilibre: $[\alpha]_D^{25} = +52.7^\circ$). Fischer dégrade le D-glucose en D-(+)-glycéraldéhyde, un aldose $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ dextrogyre et choisit comme ayant la structure suivante: D-(+)-glycéraldéhyde.



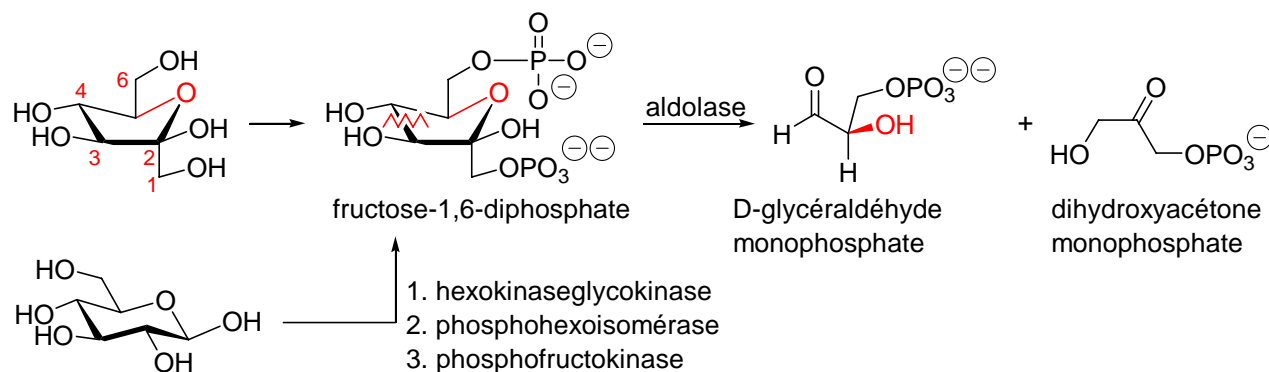
Pour corréliser le D-glucose avec le D-glycéraldéhyde, Fischer effectue 3 dégradations de Wohl successives.



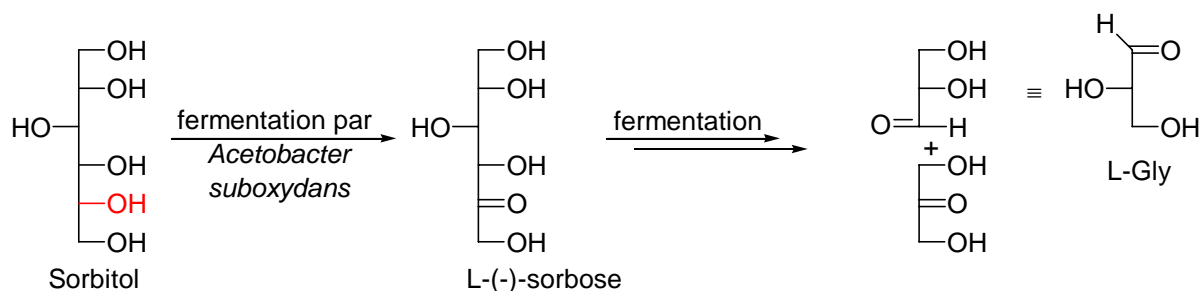
Donc la configuration de CH(5)-OH dans le D-glucose est la même que CH(2)-OH dans le D-glycéraldéhyde (à droite dans la projection de Fischer). Le D-(+)-glycéraldéhyde est obtenu par fermentation (rétro aldol) du D-(+)-fructose.



Glycolyse



La réduction du (+)-glucose par Na/Hg (ou NaBH₄) donne le sorbitol ou (+)-glucitol. Cet alditol a été isolé la première fois dans les baies du sorbier (*Sorbus aucuparai* L.). Dans l'industrie on le prépare par hydrogénation catalytique sous pression, ou par électroréduction du D-(+)-glucose.



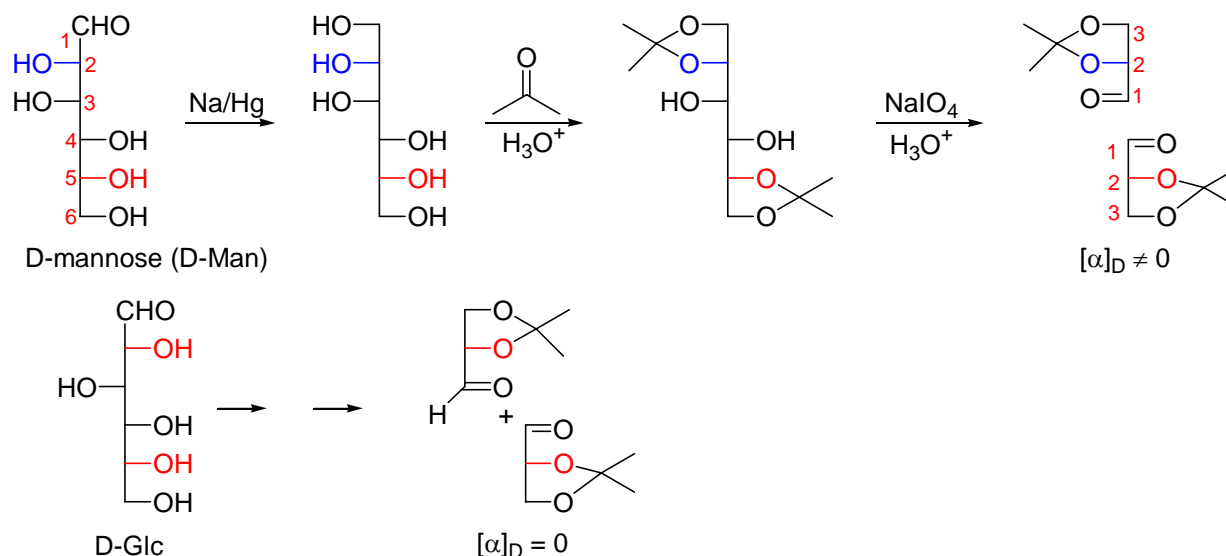
La glycolyse du L-(-)-sorbitol fournit un mélange 1:1 dihydroxyacétone et de L-(-)-glycéraldéhyde ($[\alpha]_D^{25} = -8.7^\circ$, H₂O, c = 2).

Le **D-(+)-mannose**, un autre hexose C₆H₁₂O₆, est isolé des noix de palmiers par traitement avec H₂SO₄. Il est dégradé selon la méthode de Wohl, d'abord en D-(+)-arabinose, tout comme le D-(+)-glucose. Ce qui permet de conclure que le **D-(+)-glucose et le D-(+)-mannose sont des 2-épipères**. En traitant le D-(+)-glucose et le D-(+)-

mannose avec 3 équivalents de phénylhydrazine on obtient la même *D-arabino-2-hexolosephenylosazone*, ce qui confirme que D-Man et D-Glc sont des 2-épimères.



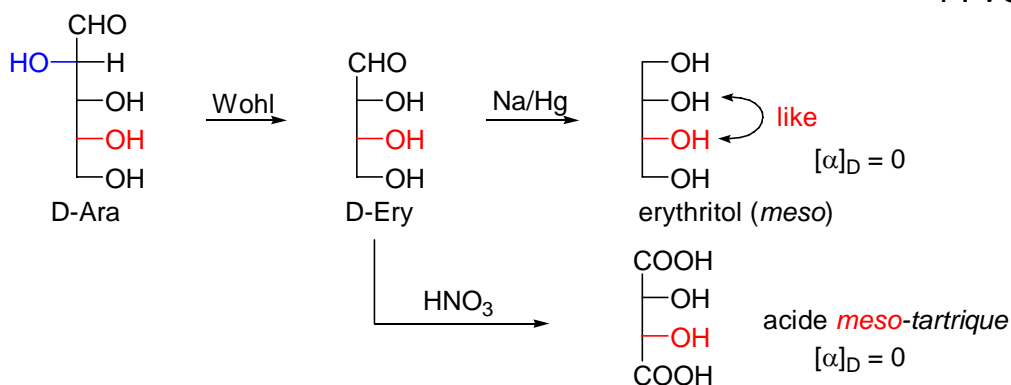
Fischer réduit le D-(+)-mannose (Hg/Na) en D-mannitol (mannite), un produit naturel abondant dans les plantes. On l'extrait des algues marines, par exemple. Cet alditol forme un diacétonide avec l'acétone en milieu acide. Son oxydation selon Malaprade fournit l'acétonide du D-(+)-glycéraldéhyde (un seul composé $[\alpha]_D \neq 0$). La même séquence de réaction avec le D-(+)-glucitol conduit à un mélange racémique des acétonides de D-(+) et L-(-)-glycéraldéhyde. On établit ainsi la configuration relative en C(2) des D-(+)-glucose et D-(+)-mannose.



A ce stade on a choisi CH(5)-OH de D-Glc et D-Man et CH(2)-OH de D-Gly ont la même configuration. On a établi que CH(2)-OH de D-Glc est à droite (configuration relative entre C(2) et C(5) **like**) et de D-Man est à gauche (configuration relative entre C(2) et C(5) **unlike**)

L'acide arabino-aldonique obtenu par la dégradation de Wohl du D-Glc ou du D-Man se laisse oxyder par HNO_3 en acide D-aribinoaldarique ($[\alpha] \neq 0$).

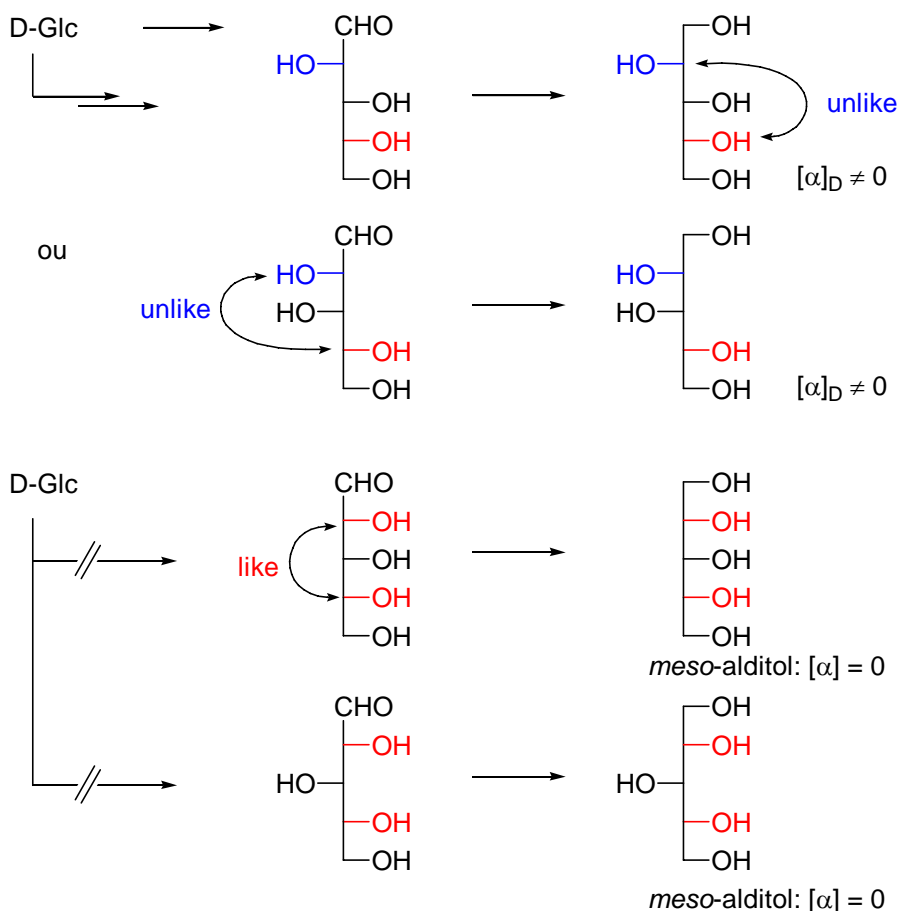
La dégradation selon Wohl du D-(+)-arabino-2-hexose (obtenu à partir du D-glucose) fournit le D-(-)-érythrose. La réduction par Na/Hg (ou NaBH_4) fournit l'érythritol avec $[\alpha] = 0$. Ceci établit la configuration relative **like** pour C(2)-OH et C(3)-OH du D-(-)-érythrose (les deux OH à droite dans la projection de Fischer). Ceci établit la configuration relative de C(4)-OH (à droite) de D-Glc.



Conclusion Si (+)-glycéraldéhyde est (R), alors le (+)-glucose est (2R,3S,4R,5R)

En 1951, Bijvoet établit par diffraction de rayons X la configuration absolue du (+)-glycéraldéhyde comme (R)! Ainsi la configuration absolue du (+)-Glc et de tous les autres composés corrélés avec D-(+)-Gly ont vu leur configuration absolue définie. Par chance elle correspondent à celles proposées par Fischer. Il s'agit de chance puisque on sait aujourd'hui qu'il n'y a pas de relation biunivoque entre configuration absolue et le signe (dextrogyre, lévogyre) du pouvoir rotatoire.

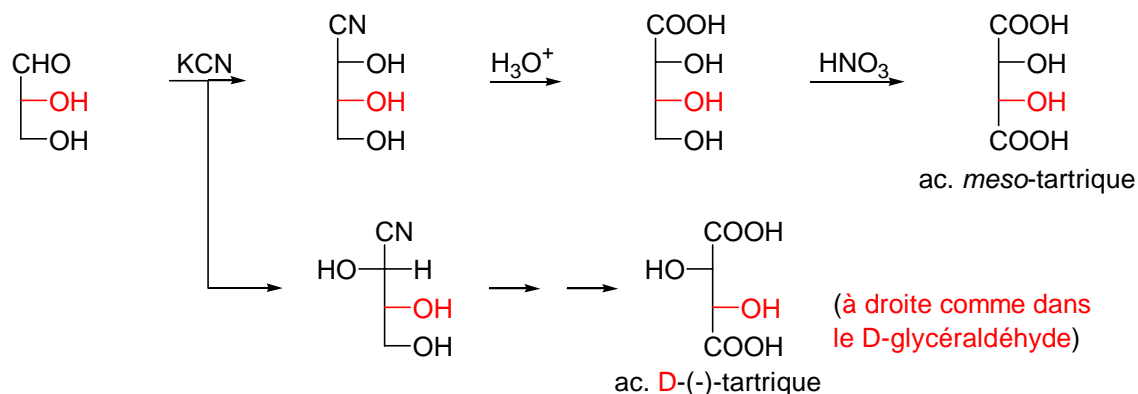
De plus, le D-arabinitol (qui donne aussi l'acide D-arabinoaldarique par oxydation avec HNO_3) est dextrogyre ($[\alpha]_D = +7.7$). Ceci établit la configuration relative **unlike** pour C(2) et C(5) de l'arabinose et de ses dérivés. Si la configuration relative eut été **like** (les 2 groupes C(2)-OH et C(5)-OH à droite), l'arabinitol comme l'acide arabinoaldarique correspondant ont un pouvoir rotatoire nul (composés *meso*): $[\alpha] = 0$.



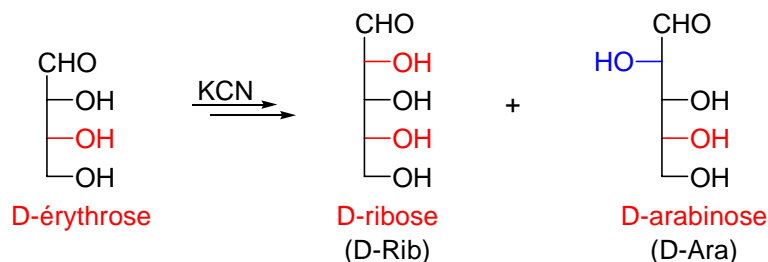
A ce stade on connaît pour D-Glc: C(2)-OH à droite, C(3)-OH à gauche si CH(5)-OH à droite.

L'élongation de D-glycéraldéhyde selon la méthode Kiliani-Fischer fournit, après hydrolyse, 2 acides aldoniques qui sont réduits avec Na/Hg en **D-(+)-érythrose** et **D-(+)-thréose**. L'oxydation de ces tétroses par l'acide nitrique concentré donne l'acide *meso*-tartrique ($[\alpha] = 0$). L'acide D-tartrique ($[\alpha]_D^{20} = -12$, H_2O , $c = 20$) l'énantiomère de l'acide L-tartrique, l'acide tartrique ordinaire qui lui est dextrogyre.

Attention **L** \neq **lévogyre**, **D** \neq **dextrogyre**. Dès maintenant **L** $\hat{=}$ **gauche**, **D** $\hat{=}$ **droite** dans la projection de Fischer, pour le dernier centre asymétrique de la chaîne carbonée.



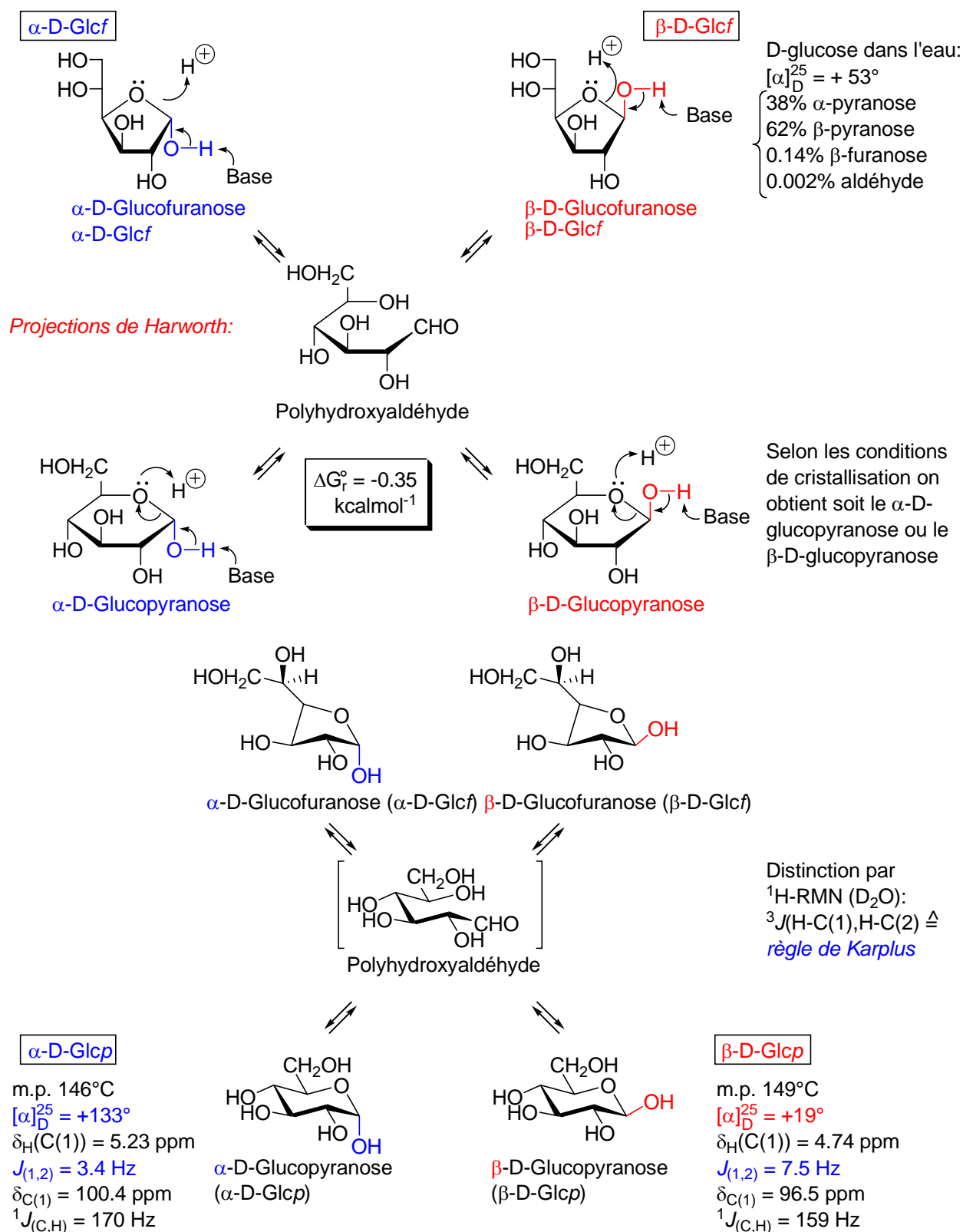
L'élongation selon Kiliani-Fischer du D-érythrose fournit le D-ribose et le D-arabinose. Donc ces deux aldoses sont épimères en C(2).



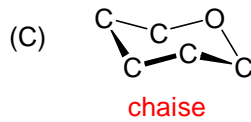
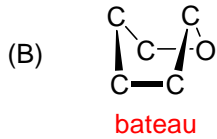
2.2. Structure du glucose et ses représentations

Réf: S. J. Angyal, Adv. in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry **1984**, 42, 15-68.

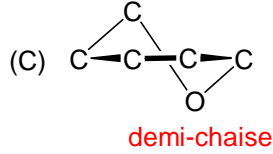
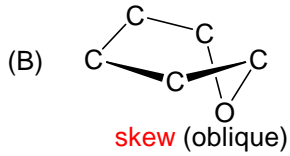
2.2.1. La mutarotation du D-glucose



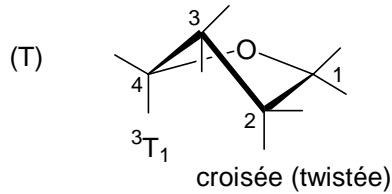
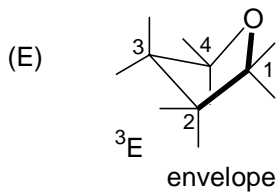
2.2.2. Conformation des pyranoses



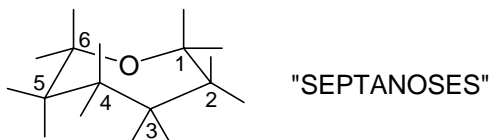
règle de Hudson
 α -D a un $[\alpha]_D >$ que β -D- !



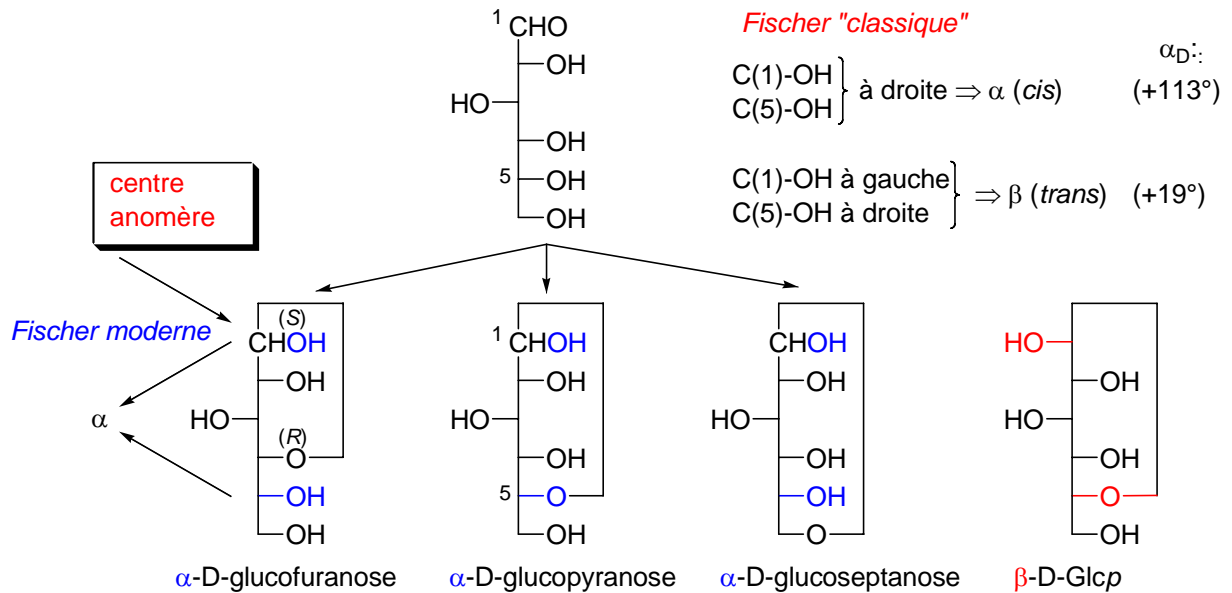
2.2.3. Conformations des furanoses



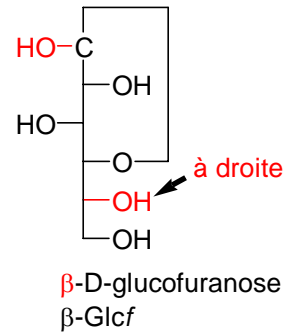
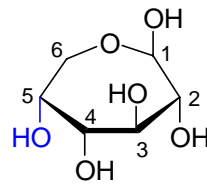
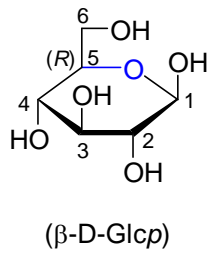
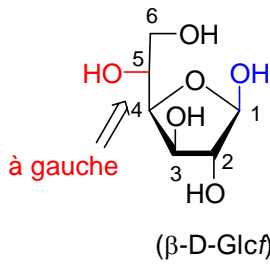
2.2.4. Conformation des oxépanes (forme très rare)



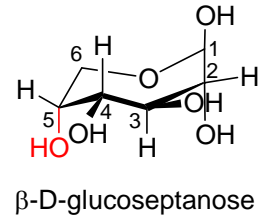
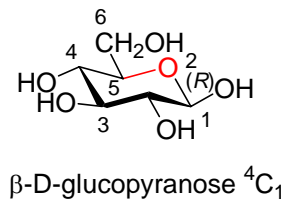
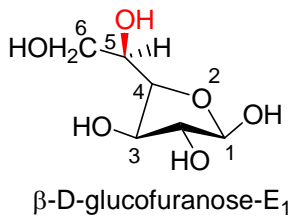
2.2.5. Représentation du D-glucose



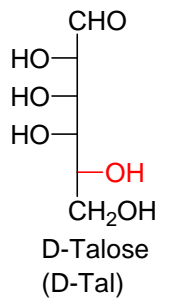
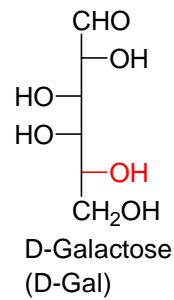
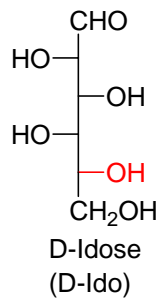
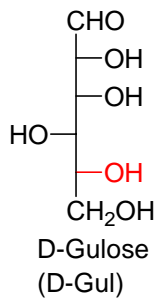
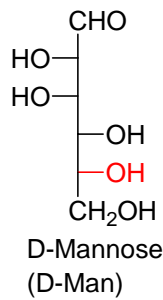
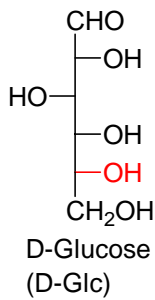
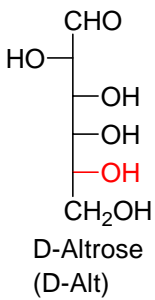
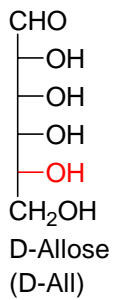
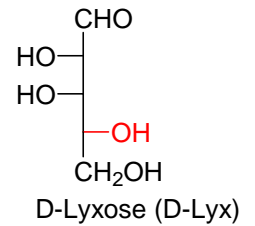
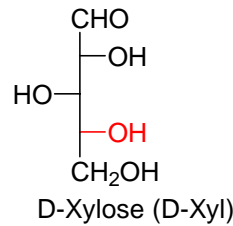
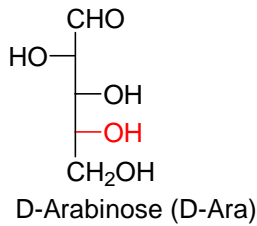
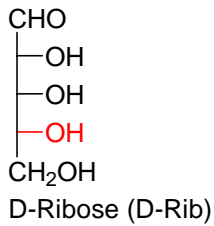
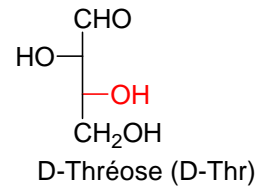
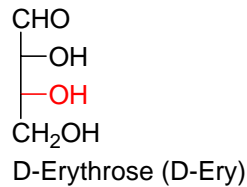
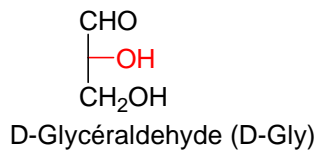
Haworth:



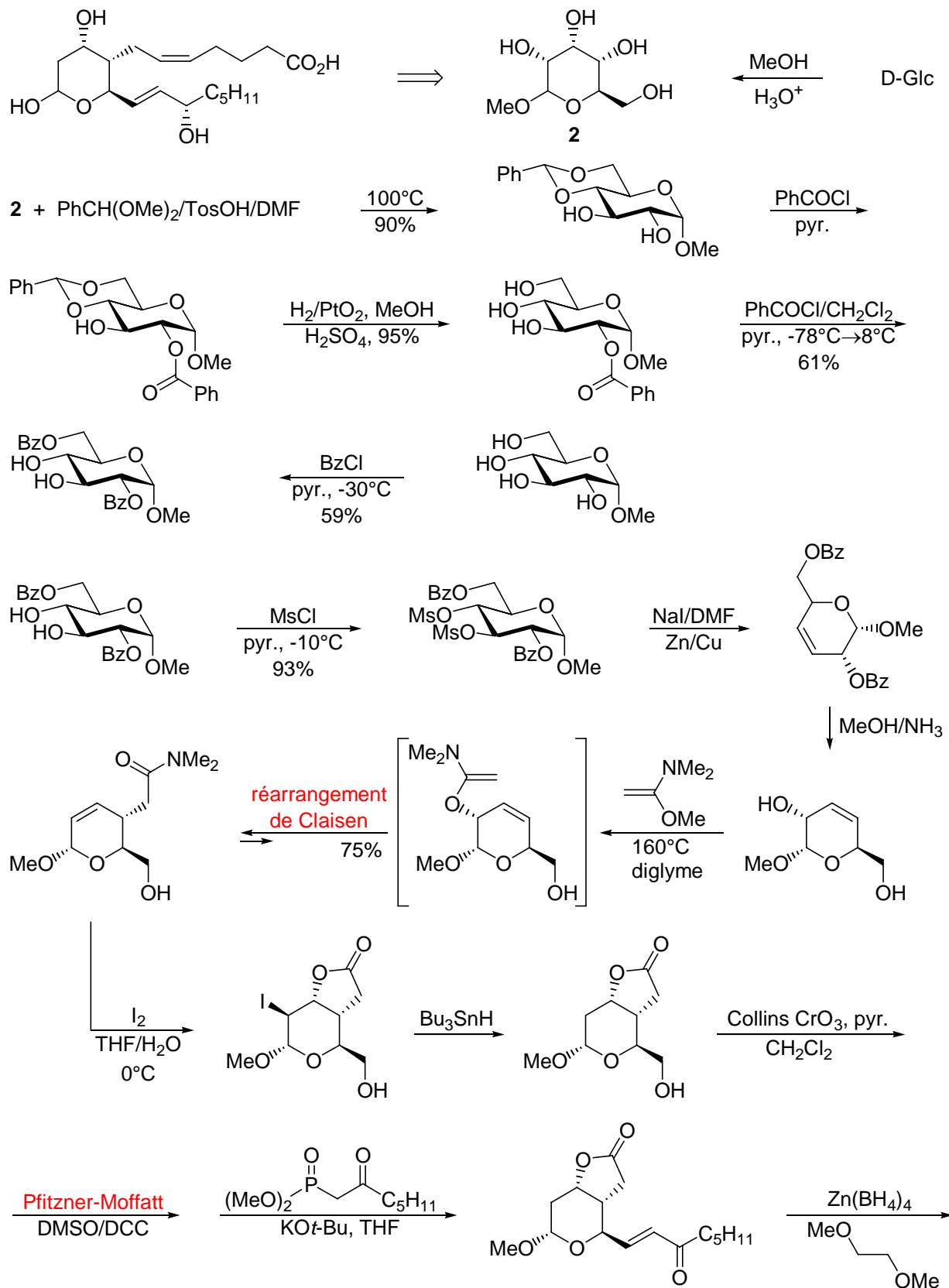
Haworth conformationnelle:

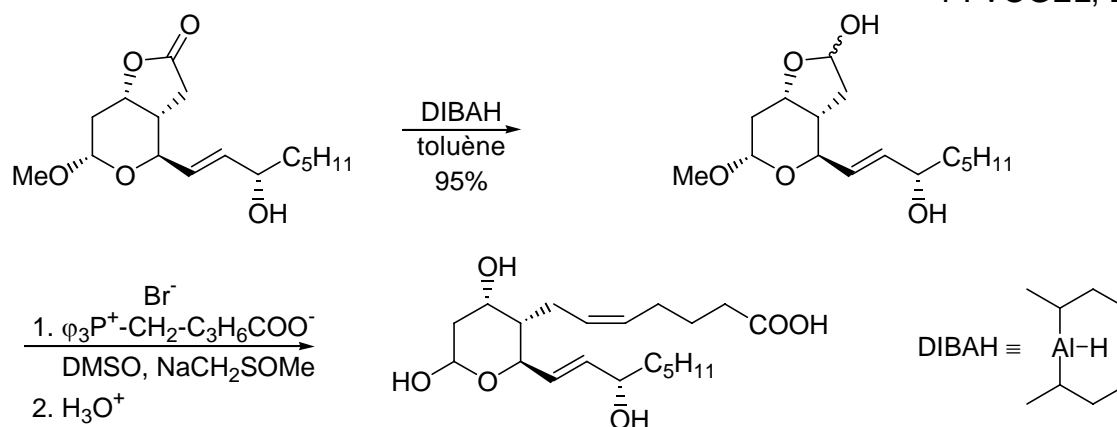


2.3. Projections de Fischer des trioses, tétroses, pentoses et hexoses

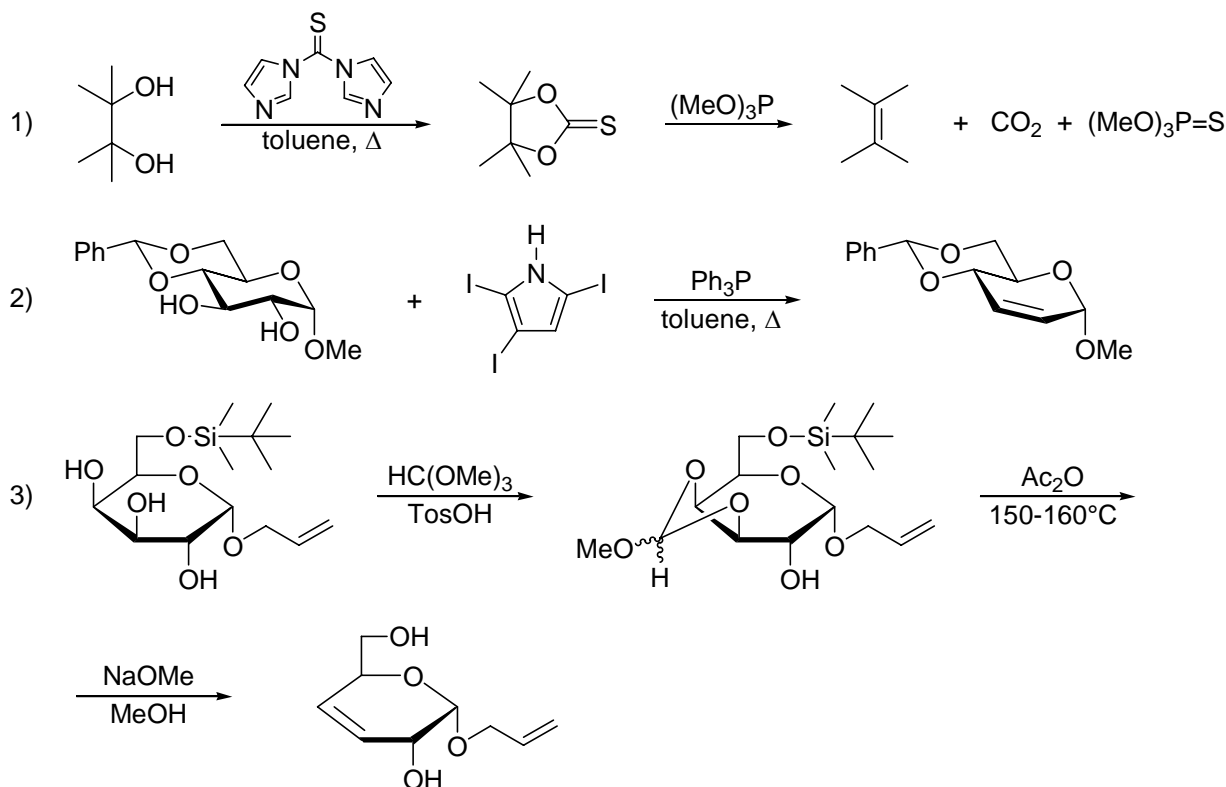


2.4. Synthèse de produits d'intérêt biologique à partir des sucres (chiral pool)

2.4.1. Thromboxane B₂ à partir de D-glucose [Corey, E. J.; Shibasaki, M.; Knolle, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1625].

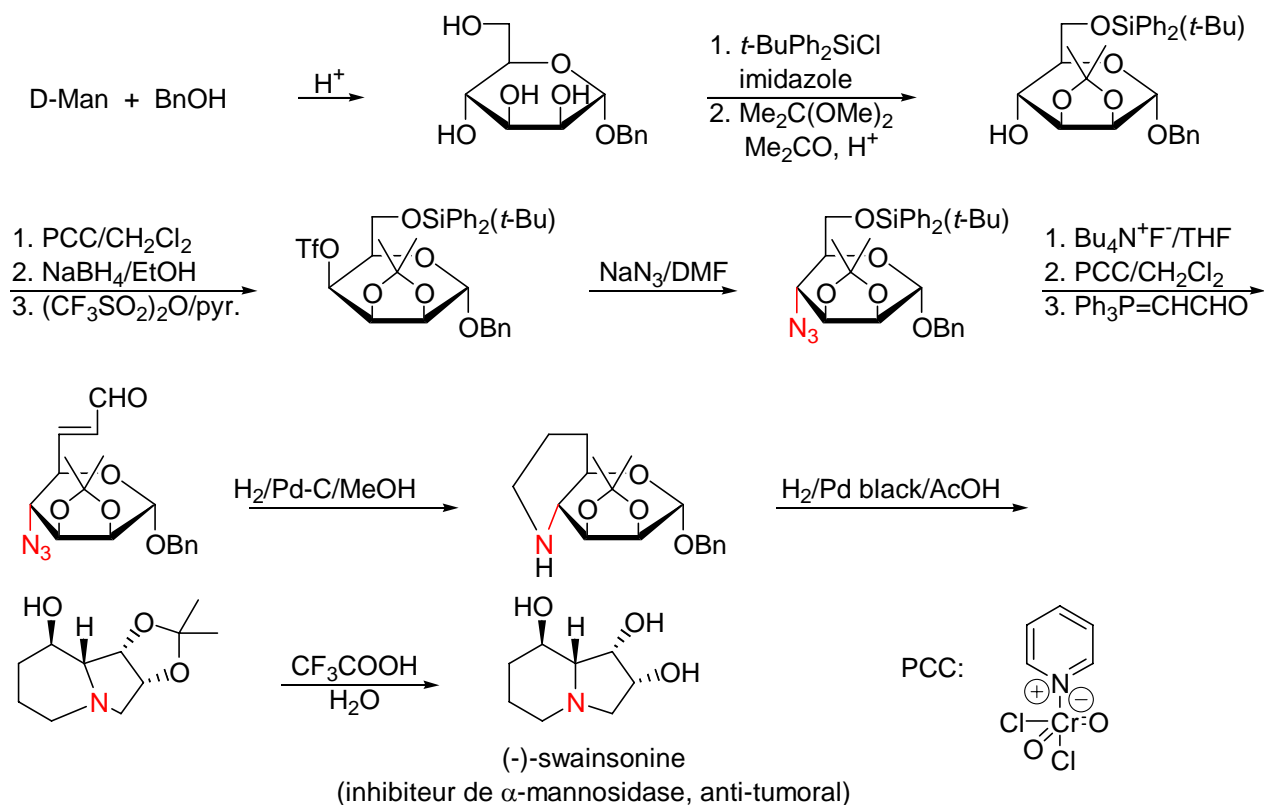


Note: Autres méthodes de synthèse d'alcènes à partir de 1,2-diols



2.4.2. La (-)-swainsonine à partir du D-mannose

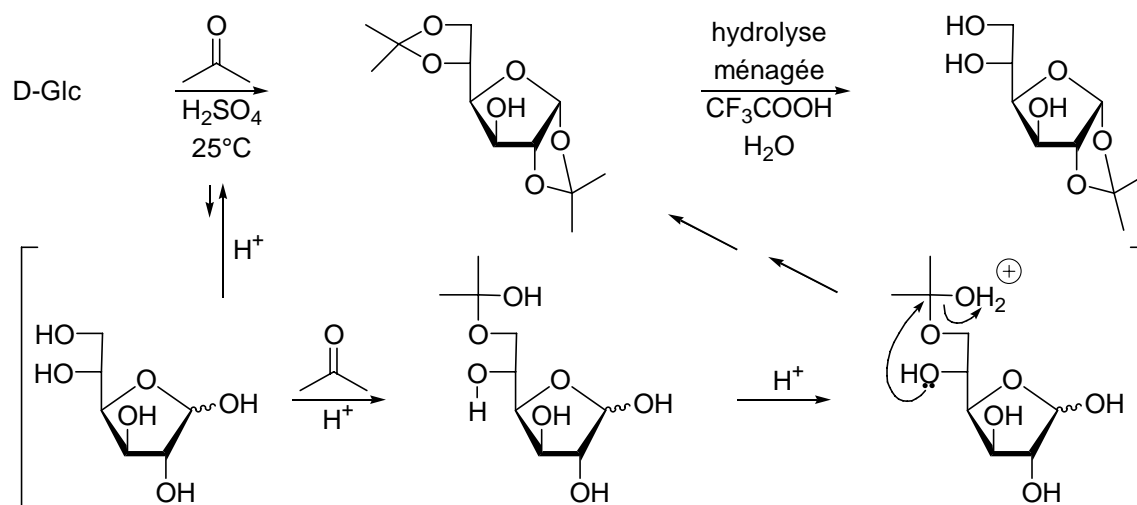
Réf: Yasuda, N.; Tsutsumi, H.; Takaya, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1201. Fleet, G. W. J.; Gough, M. J.; Smith, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1853.



2.4.3. Les "chirons"

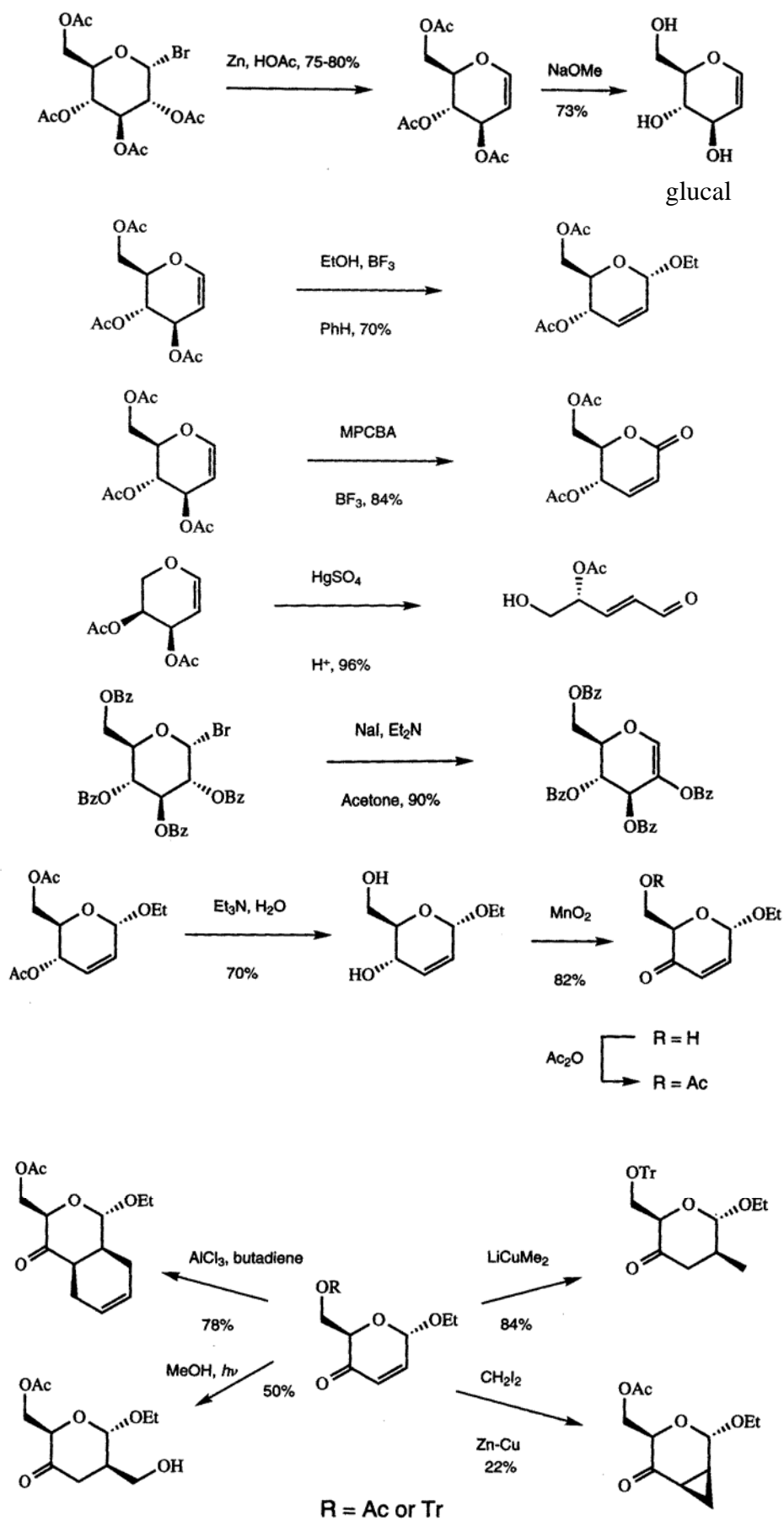
Déf: Intermédiaires de synthèse énantiomériquement purs.

Exemples: acide (+)-tartrique, acide (-)-tartrique, D-glucose, D-mannose, D-galactose, L-rhamnose, L-arabinose, D-arabinose, et dérivés, etc...



Le 1,2-diol acyclique est le plus réactif; pas de contrainte conformationnelle pour s'additionner deux fois sur l'acétone.

2.4.4. Sucres insaturés



Problème 2.1: Dessiner toutes les structures les plus stables des D-pentoses et des D-hexoses.

Problème 2.2: Donner un mécanisme pour la formation du D-arabino-2-hexolosephenylosazone produit de la réaction du D-Glc avec PhNHNH₂.

Problème 2.3: Lequel des hexoses s'équilibre-t-il avec la plus haute proportion en furanose.

Problème 2.4: Le D-allose est le 3-épimère du D-glucose. Proposer une méthode de synthèse qui convertit D-Glc → D-All.

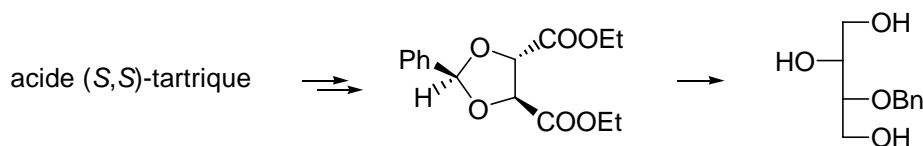
Problème 2.5: Proposer une synthèse du D-Man à partir du D-glucal.

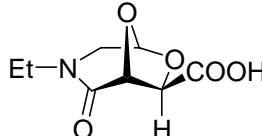
Problème 2.6: Proposer une méthode qui convertit le D-glucose en acide L-idouronique (acide uronique = aldose oxyde en COOH sur le dernier carbone).

Problème 2.7: Donner la configuration absolue de l'acide L-(+)-tartrique.

Problème 2.8: Proposer une voie de synthèse du 4-déoxy-L-thréitol à partir de l'acide (+)-tartrique.

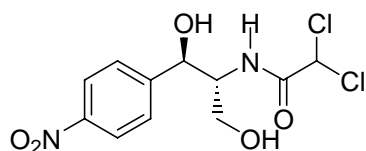
Problème 2.9: Proposer des réactifs pour les transformations suivantes:



Problème 2.10: Proposer une voie de synthèse du chiron RADO(Et): 

3. Résolution optique

La méthode visuelle de Pasteur appliquée à la séparation des tartrates d'ammonium et de sodium (cristaux hemihédriques) ne peut pas être une méthode industrielle. Elle peut, cependant, être utilisée pour obtenir des "semis" de cristaux énantiomériquement purs qui serviront à "inoculer" la cristallisation d'un énantiomère d'une solution sursaturée d'un mélange racémique. C'est la méthode de l'entraînement, très utilisée dans l'industrie, par exemple pour la fabrication de l'acide glutamique (+) et (-), et de la thréonine.¹ Dans le cas des autres acides aminés on applique cette méthode sur leurs dérivés.² Si on ne parvient pas à isoler quelques cristaux d'un énantiomère pur, d'autres composés peuvent induire une cristallisation énantiosélective (par ex.: la résolution du (±)-chloramphénicol, un antibiotique). La microscopie par effet tunnel a été utilisée pour séparer des énantiomères.³ On peut aussi obtenir des "semis" énantiomériquement purs par chromatographie sur phase chirale (p. ex: **cyclodextrines**, cyclodextrines modifiées, silicagel imprégné de brucine, etc...)

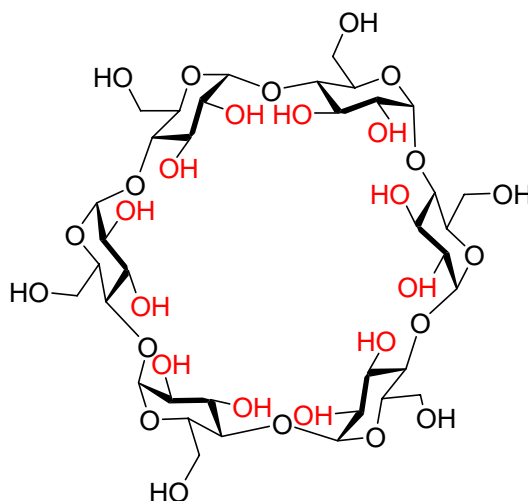


chloramphénicol (antibiotique, large spectre)

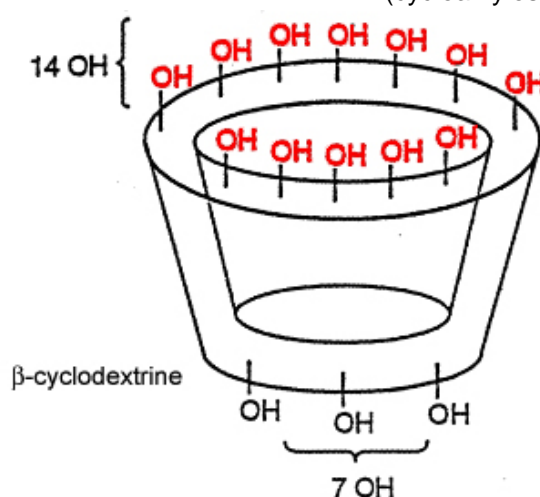
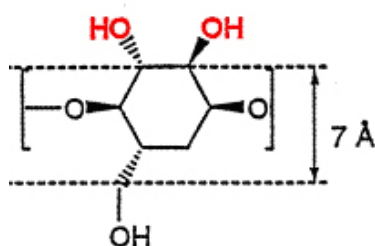
α -cyclodextrine: $[\alpha\text{-D-Glc}(1\rightarrow4)]_6$

β -cyclodextrine: $[\alpha\text{-D-Glc}(1\rightarrow4)]_7$

γ -cyclodextrine: $[\alpha\text{-D-Glc}(1\rightarrow4)]_8$



α -Cyclodextrin
(cycloamylose)



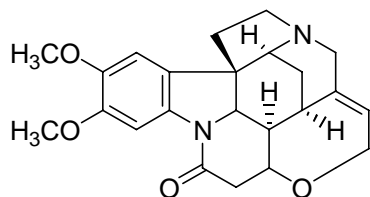
β -cyclodextrine

¹ Profir, V.M.; Matsuoka, M. Processes and phenomena of purity decrease during the optical resolution of DL-threonine by preferential crystallization. *Colloids & Surfaces A-Physicochemical & Engineering Aspects* **2000**, 164, 315-324.

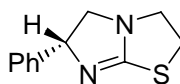
² Izumi, Y.; Chibata, I.; Hoh, T. Herstellung und Verwendung von Aminosäuren. *Angew. Chem.* **1978**, 90, 187-194.

³ Bohringer, M.; Morgenstern, K.; Schneider, W.D.; Berndt, R. Separation of a racemic mixture of two-dimensional molecular clusters by scanning tunneling microscopy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 821-823.

L'industrie pharmaceutique sépare les énantiomères par **chromatographie** très couramment (jusqu'à 1 kg). On peut faire appel à la chromatographie avec fluide supercritique comme sc-CO₂ (SFC).⁴ Par exemple, en utilisant une phase stationnaire faite d'acide (2*R*,3*R*)-O',O'-dibenzoyltartrique on peut séparer les 2 énantiomères du levamisole, un composé contre les vers et qui est aussi immunomodérateur.



brucine: 2,3-dimethoxystrychnidin-10'-one



(-)-levamisole

On utilise aussi la chromatographie de partition entre deux phases, dont au moins l'une est chirale.⁵

3.1. Résolution par la formation de diastéréo-isomères

Pasteur en 1853 prépare des sels en combinant la cinchonine naturelle (énantiomériquement pure) et l'acide (±)-tartrique ((*R,R*)- et (*S,S*)-tartrique). Par cristallisation fractionnée de ces sels on parvient à séparer deux sels diastéréo-isomères. Après acidification, on récupère les acides (+)- et (-)-tartrique et la cinchonine (auxiliaire chiral):

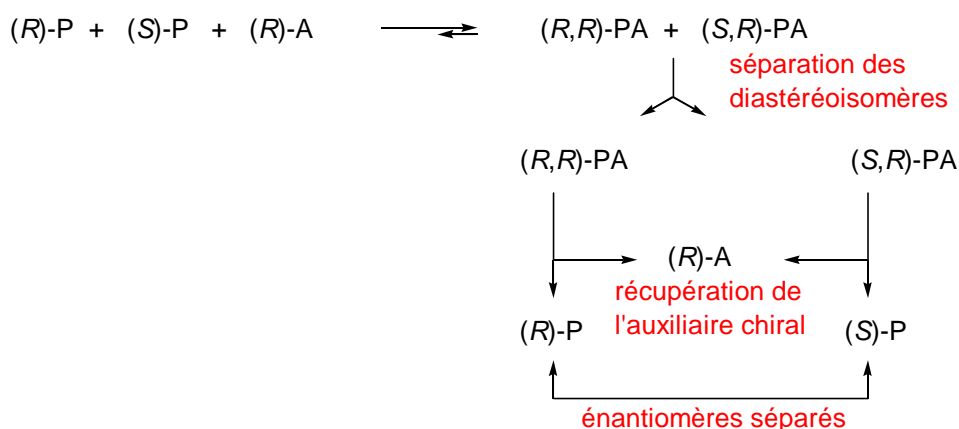


Schéma 3.1: Résolution via la séparation de diastéréo-isomères.

La séparation des diastéréo-isomères peut se faire par distillation (produits volatiles) ou par chromatographie sur une colonne achirale (silicagel, alumine, etc.)

3.1.1. Exemples des "sucres-nus" (dérivés 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yles énantiomériquement enrichis)

La cycloaddition de Diels-Alder du furane sur les (1*R*)-, (1*S*)-camphanates ou SADO(Et) et RADO(Et)-oate de 1-cyanovinyle fournit des mélanges d'adduits diastéréo-isomères dont l'un d'entre eux précipite préférentiellement. Après purification de ces précipités, les autres diastéréo-isomères restés en solution sont convertis en furane +

⁴ Williams, K.L.; Sander, L.C. Enantiomer separation on chiral stationary phases in supercritical fluid chromatography. *J. Chromatogr.* **1997**, *785*, 149-158.

⁵ centrifugeuse: Duret, P.; Foucault, A.; Margraff, R. Vancomycin as a chiral selector in centrifugal partition chromatography. *J. Liq. Chromatogr. Mel. Technol.* **2000**, *23*, 295-312.

diénophile par chauffage (cycloreversion). On ne perd rien! La saponification des adduits-esters fournit la (+)- ou la (-)-7-oxanorbornénone énantiomériquement pure (phase étherée) et l'auxiliaire chiral dans la phase aqueuse (sel de sodium).

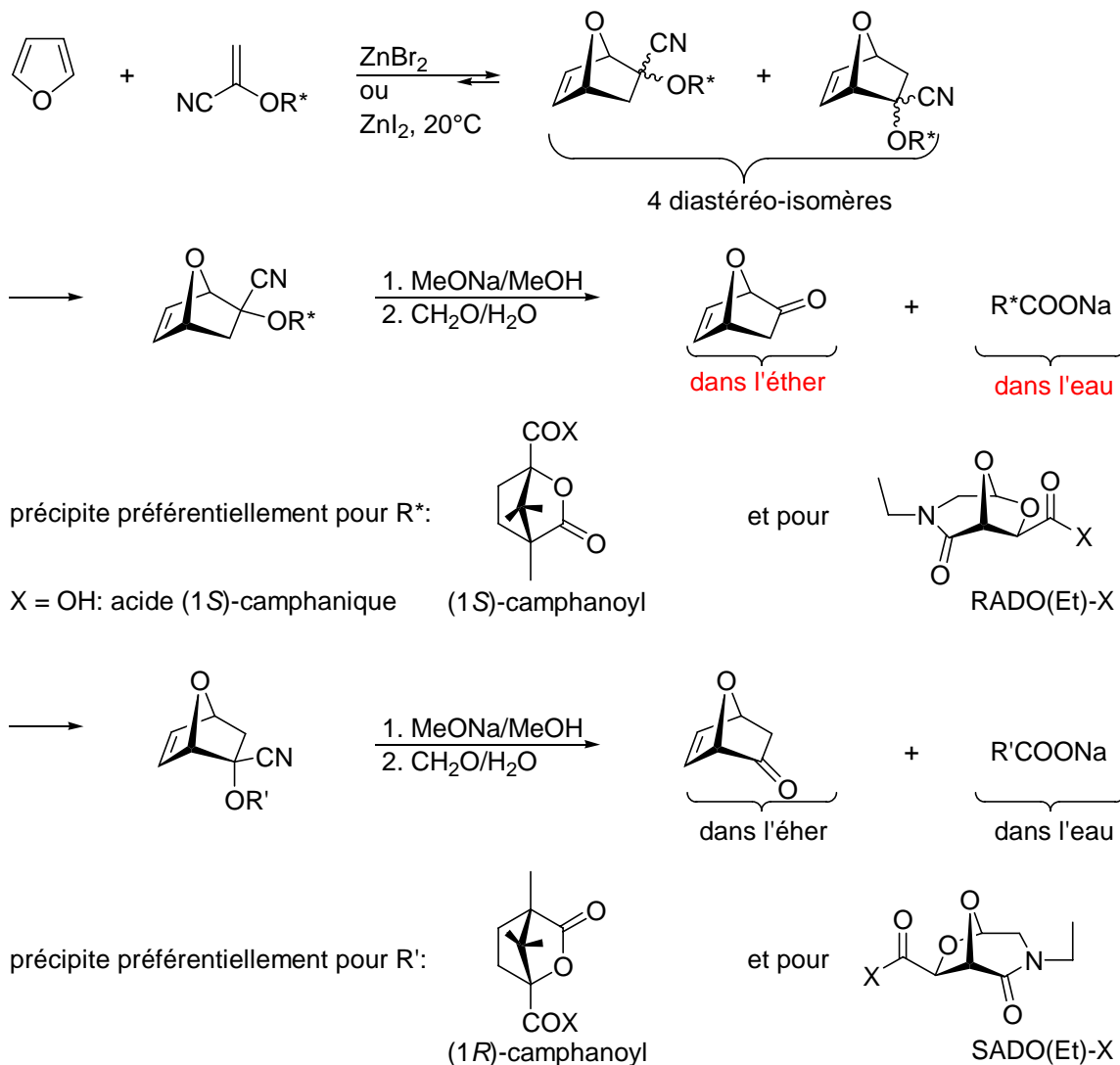


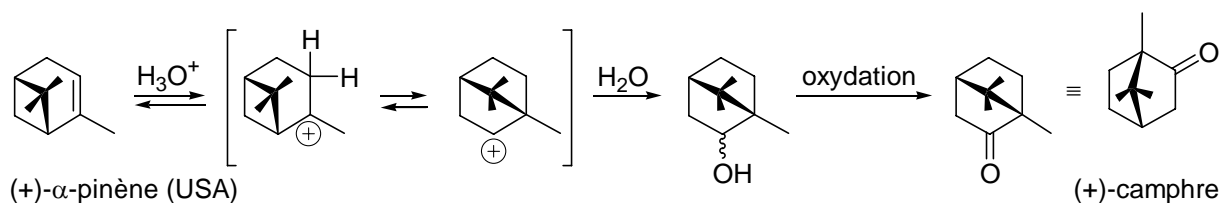
Schéma 3.2: Premières synthèses des "sucres-nus" de la première génération.

Le (+)- et (-)-camphre: source d'auxiliaires chiraux

Le (+)-camphre est tiré de l'arbre: *cinnamon camphora* (Formose, Sud-est asiatique)



On peut le préparer à partir du (+)- α -pinène tiré des pins américains (térébenthine)



En Europe, le (-)- α -pinène est extrait du cèdre ou de la pelure des mandarines.

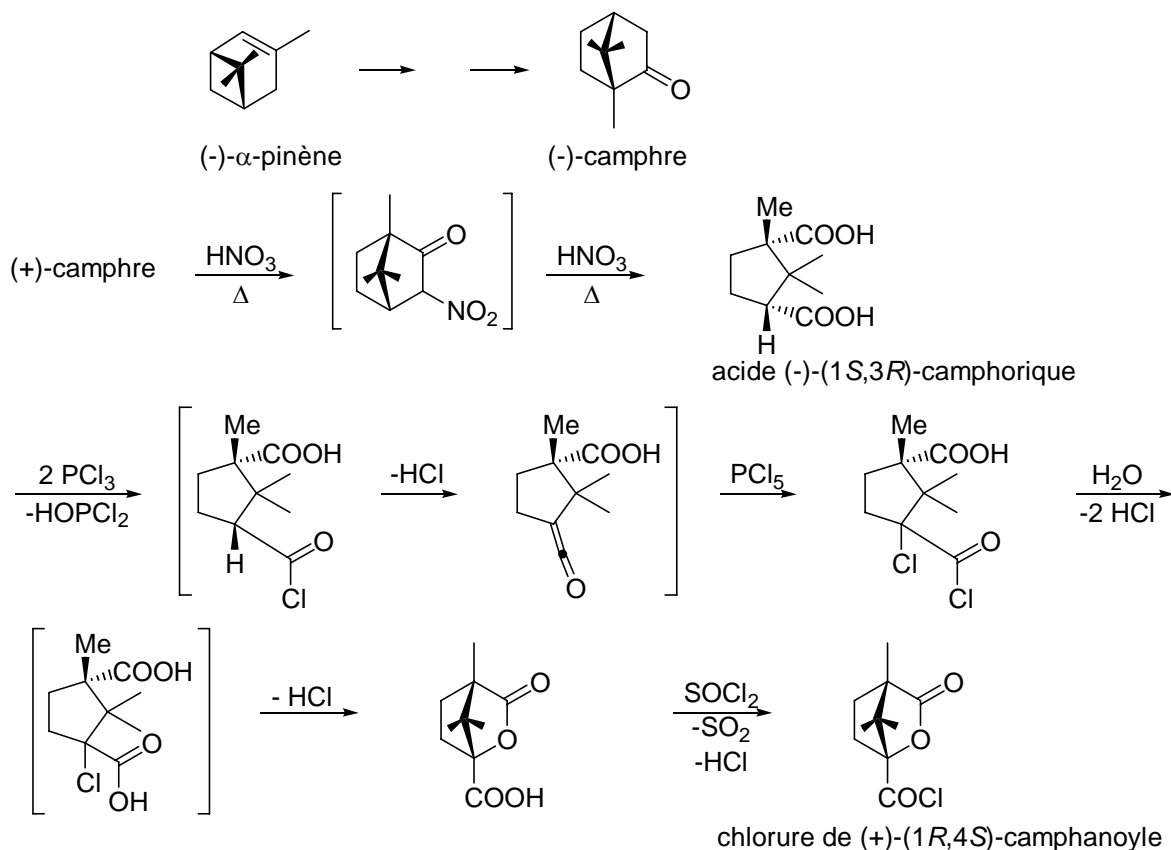


Schéma 3.3: Conversion du (+)-camphre en acide (+)-camphanique

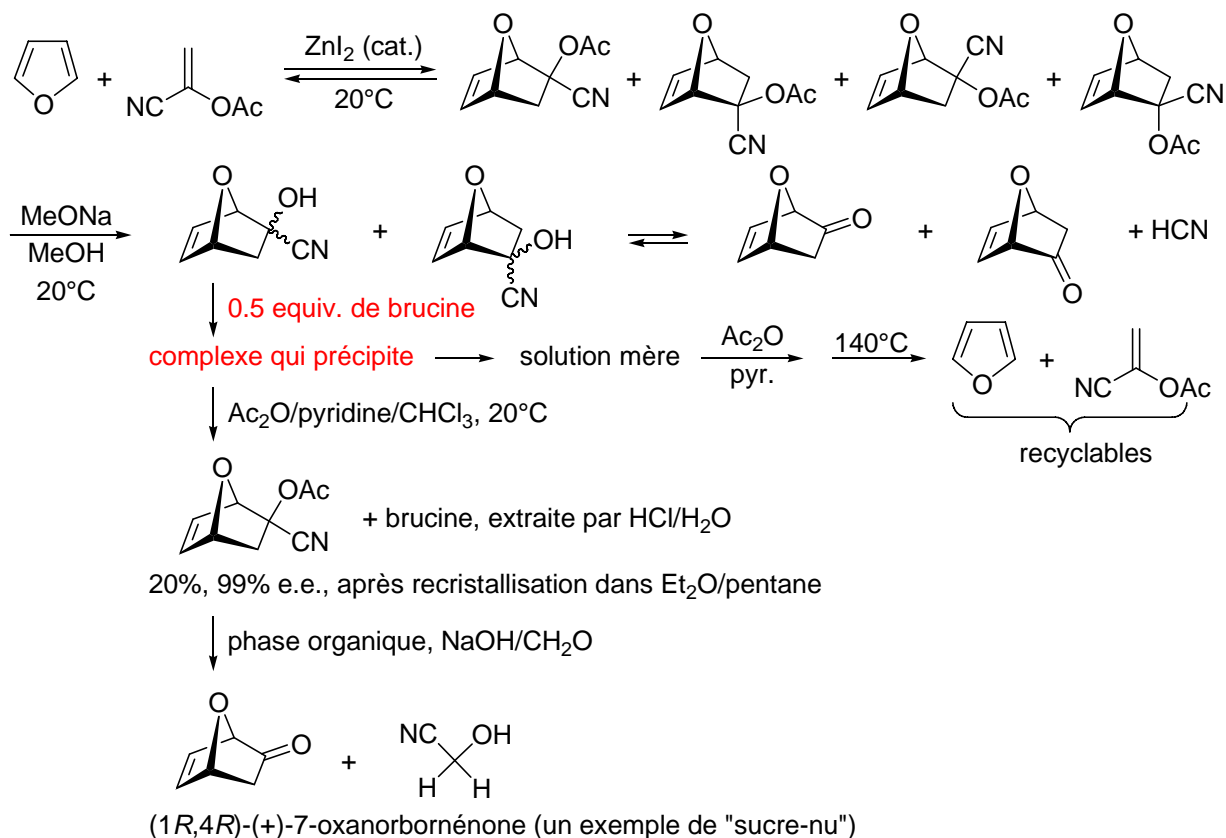


Schéma 3.4: Formation d'un précipité d'un complexe diastéro-isomère

Une méthode de résolution de la (\pm)-7-oxanorbornénone est par formation des **aminals** dérivés de la (*R,R*)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine. Les deux diaminals diastéréoisomères se laissent séparer facilement par **chromatographie flash** sur colonne de silicagel avec des rendements de 46 et 43%. Leur hydrolyse en milieu acide (0.1 M H_3PO_4) fournit les énones (Et_2O) et la diamine (H_2O).⁶

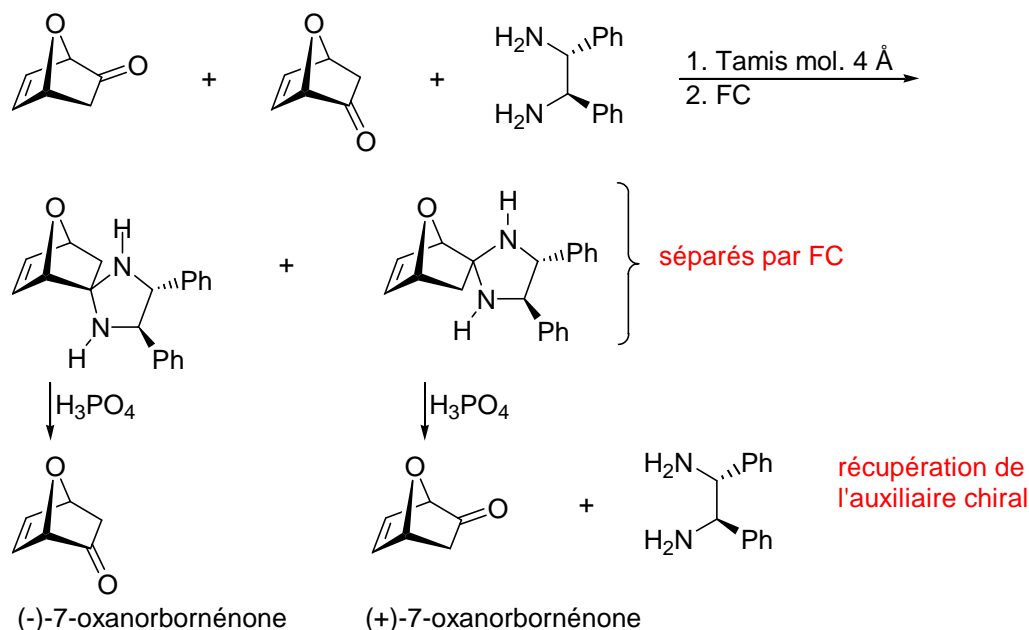


Schéma 3.5: Résolution de la (\pm)-7-oxanorbornénone par formation d'aminals (méthode de Mangeney et Alexakis).

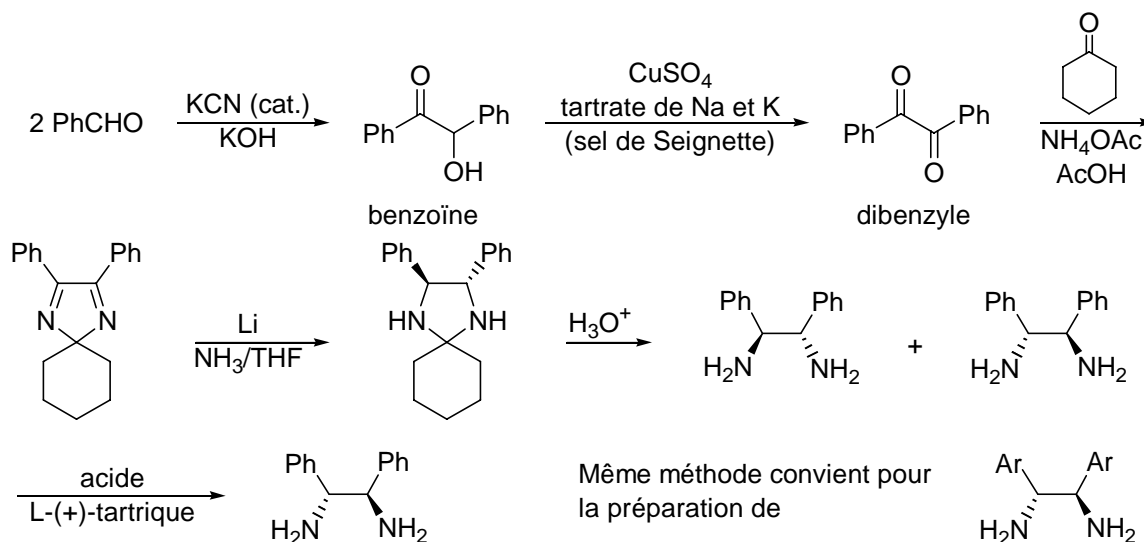


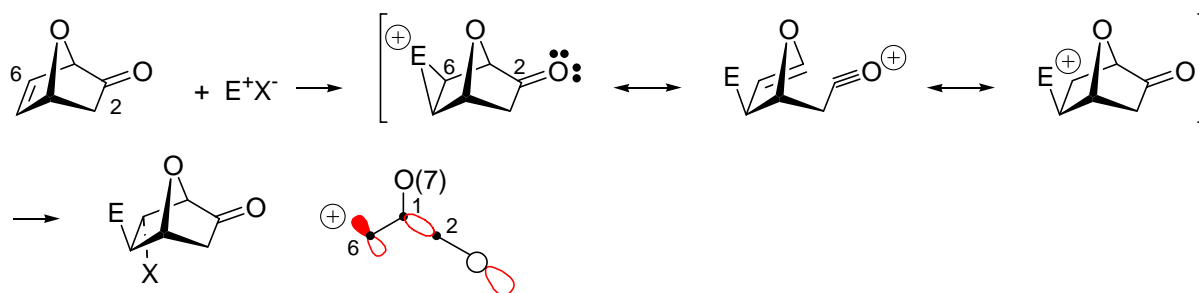
Schéma 3.6: Synthèse des (*1R,2R*) et (*1S,2S*)-1,2-diaryléthane-1,2-diamines.⁷

⁶ Forster, A.; Kovac, T.; Mosimann, H.; Renaud, P.; Vogel, P. Resolution of 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-one via cyclic amins. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *40*, 567-571.

⁷ Corey, E. J.; Lee, D.-H.; Sarohar, S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 3-6.

3.1.2. Chimie des "sucres-nus"

Le groupe carbonyle électro-donneur:



hyperconjugaison $n(\text{CO}) \leftrightarrow \sigma(\text{C1-C2}) \leftrightarrow 2p\text{C}^+(6)$

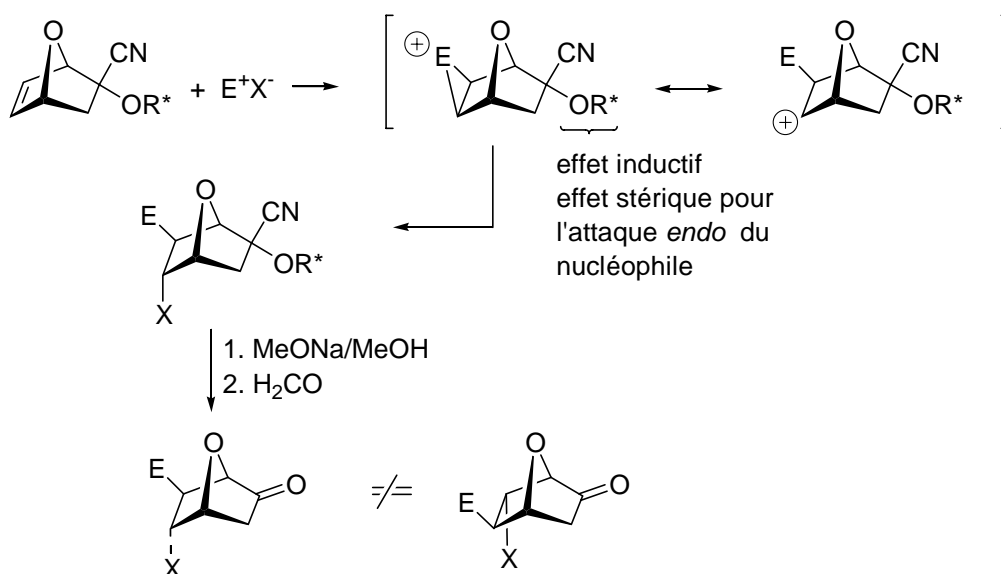


Schéma 3.7: Les additions stéréo- et régiosélectives de "sucres-nus"

Une fois substitués **stéréosélectivement** (la face *exo* des systèmes norbornènes est plus réactive que la face *endo* pour des raisons stériques et électroniques: non-planéité de la double-liaison) et **régiosélectivement** (contrôle par le carbonyle donneur ou par effet inductif et stérique des CN/OR*), on obtient des systèmes qui peuvent encore être fonctionnalisés en C(3). Après une oxydation selon **Baeyer-Villiger** hautement régiosélective à cause du pouvoir donneur d'électrons du pont oxa(7), on obtient des uronolactones, dérivés de hexoses (sucres), d'où l'appellation "**sucres nus**" pour les précurseurs 7-oxanorbornènes (ils possèdent 3 centres carbone non substitués qui se laissent substituer facilement et donne un peu d'étapes des composés du type hexose avec 5 centres asymétriques, comme dans un hexose).

Exemple d'application: synthèse total asymétrique de la L-daunosamine (le sucres des composés antitumoraux comme l'Adriamycine)⁸

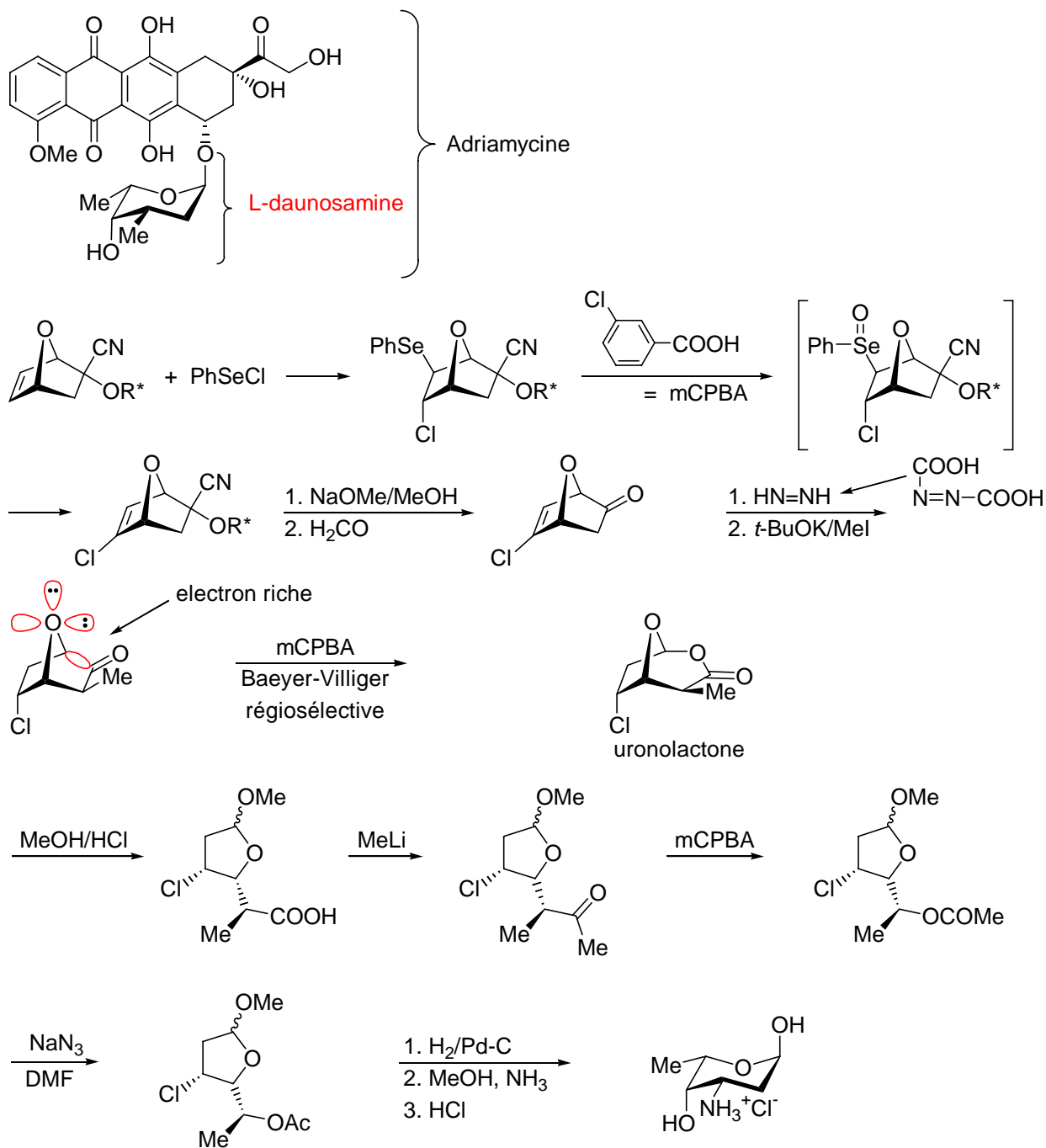


Schéma 3.8: Synthèse totale asymétrique de la L-daunosamine à partir d'un sucre-nu.

⁸ Warm, A., Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5348.

Synthèse comparative de Roche.⁹ Dans ce cas on "sacrifie" deux équivalents d' α -pinène sous forme de **diisopinocampheylborane**.

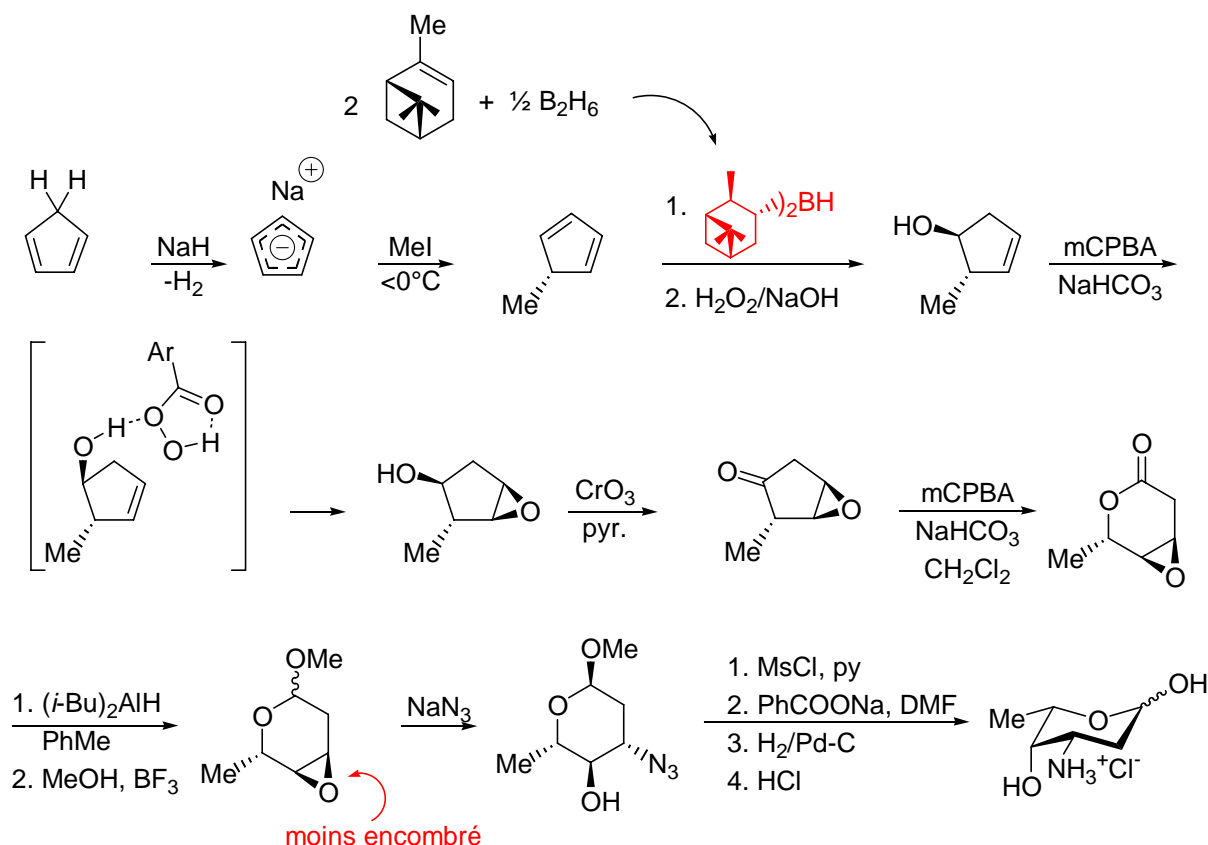
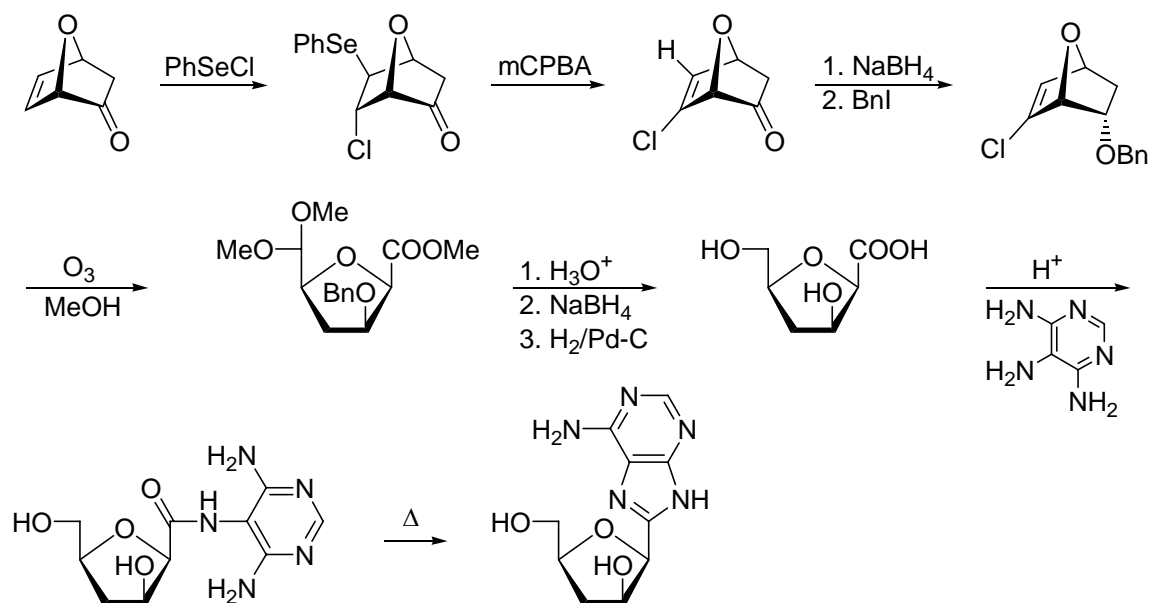


Schéma 3.9: Synthèse totale asymétrique de la L-daunosamine selon Roche

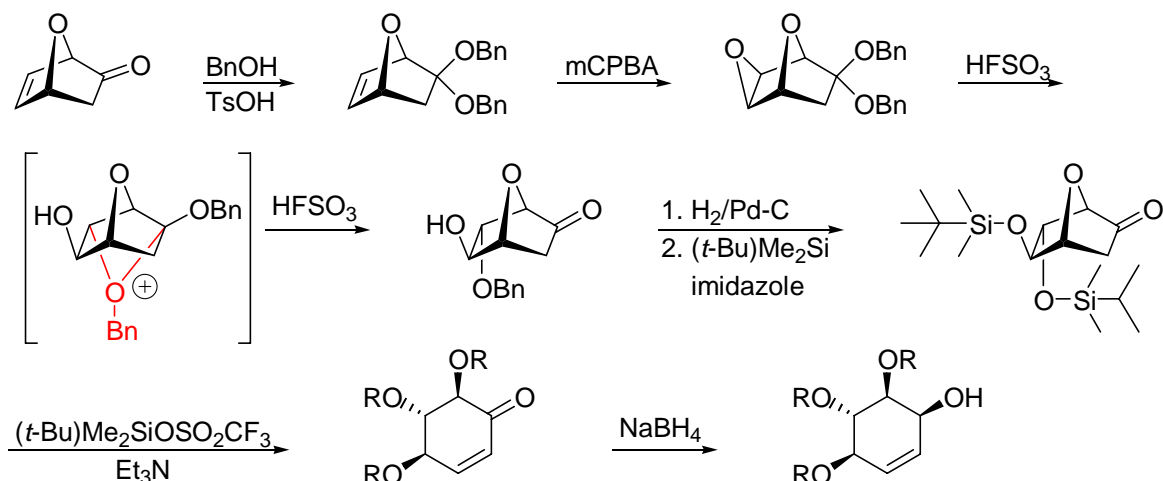
3.1.3. Autres applications des "sucres-nus"

Ex: Synthèse d'un C-nucléoside:



⁹ Grethe, G.; Sereno, J.; Williams, T.H.; Uskokovic, M.R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5315.

Ex: Synthèse totale asymétrique du conduritol-F.

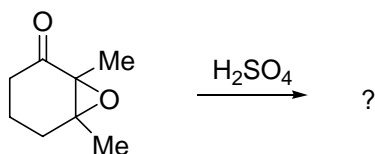


Problème 3.1: Peut-on préparer les bicyclo[2.2.1]hept-5-én-2-ones énantiomériquement pures de la même façon que les 7-oxanorbornénonones? Quelle est la méthode la plus appropriée selon vous?

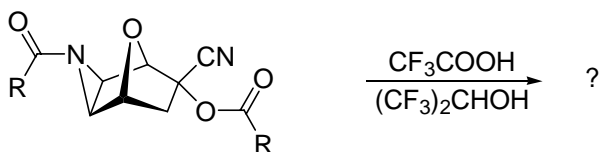
Problème 3.2: La méthylation des cyclopentadiénylate de sodium avec MeI doit se faire au-dessous de 0°C. Que se passe-t-il à 25°C?

Problème 3.3: Connaissez-vous d'autres situations que celle des 7-oxanorbornénonones où le groupement carbonyle joue le rôle d'un substituant électro-donneur?

Problème 3.4: Quel est le produit de la réaction suivante.



Problème 3.5: Quels sont les produits de la réaction suivante?

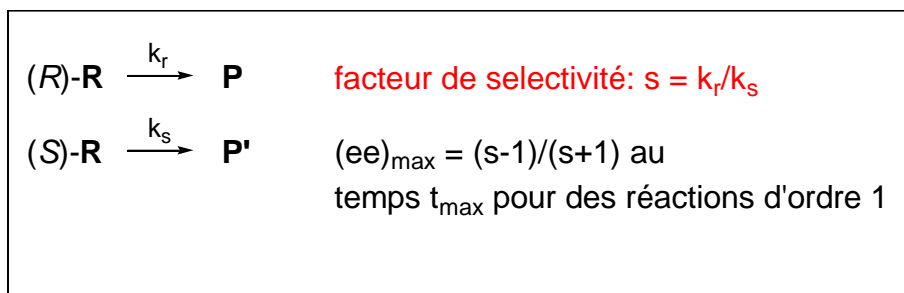


3.2. Résolutions cinétiques simples

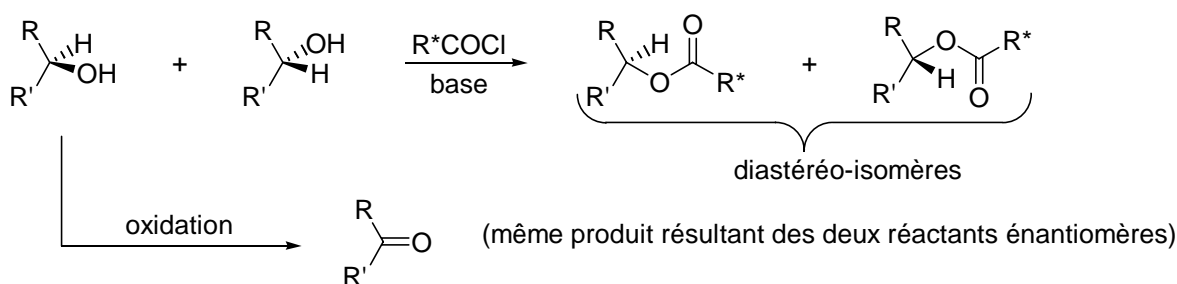
En utilisant un réactif énantiomériquement pur, ou un catalyseur énantiomériquement pur, ou encore un milieu énantiomériquement pur, on peut transformer un mélange 1:1 de deux substrats (*R*)-**R** et (*S*)-**R** en produits **P** et **P'** dans des proportions différentes de 1:1.¹⁰ Dans un cas extrême, tout le réactant (*R*)-**R** est transformé en produit **P** et (*S*)-**R** ne réagit pas du tout. Dans ce cas extrême on peut s'attendre à un rendement maximum de 50% de produit **P**. Les proportions $[P]/[P'] = k_r/k_s = s$ est le **facteur de sélectivité** (deux

¹⁰ Brown, J.M. Directed homogeneous hydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 190-203; Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. Kinetic resolution. *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249-330.

réactions suivant la même loi de vitesse mais avec deux constantes de vitesse différente k_r et k_s).



Les produits \mathbf{P} et \mathbf{P}' peuvent être des diastéréo-isomères, des énantiomères ou des produits identiques selon la nature des réactants $(R)\text{-R}$ et $(S)\text{-R}$ et de la réaction choisie. Par exemple:



Pour des réactions suivant des lois de vitesse d'ordre 1 ou de pseudo-premier ordre on a:

$$[(S)\text{-R}] - [(R)\text{-R}] = \frac{1}{2} (e^{-k_s t} - e^{k_r t}) \quad \text{pour } k_r/k_s > 1$$

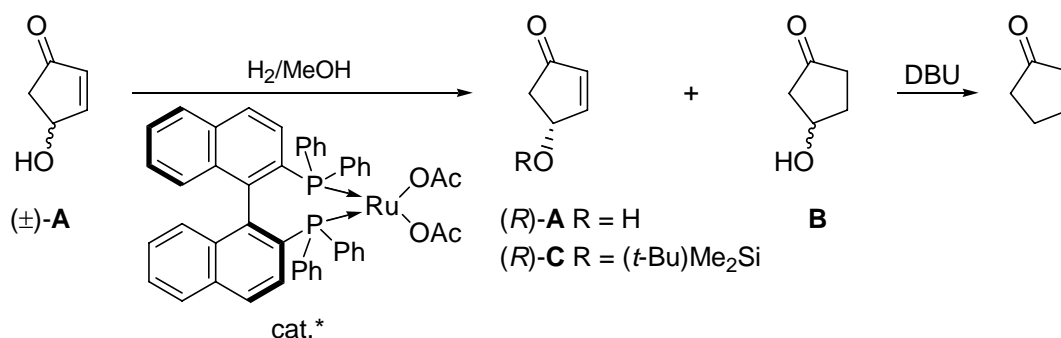
Au temps $t = 0$ et au temps $t = \infty$, $[(S)\text{-R}]_{t_{\max}} - [(R)\text{-R}]_{t_{\max}} = 0$, ce qui revient à dire que $ee = 0$ au temps $t = 0$ et au temps $t = \infty$ pour aussi bien les réactants et les produits \mathbf{P} , \mathbf{P}' , si ces derniers sont énantiomères. Il y a donc un temps t_{\max} où la différence $[(S)\text{-R}] - [(R)\text{-R}]$ atteint un maximum. Au temps t_{\max} on aura $[(S)\text{-R}] - [(R)\text{-R}] = S$ avec $ee_{\max} = (s-1)/(s+1)$. Pour des temps de réaction plus longs, le rendement en $(S)\text{-R}$ diminue. Si \mathbf{P} et \mathbf{P}' sont énantiomères, leur ee' est le plus haut au début de la réaction.

$$ee'_0 = ([\mathbf{P}] - [\mathbf{P}'] / ([\mathbf{P}] + [\mathbf{P}'])) = (s-1)/(s+1)$$

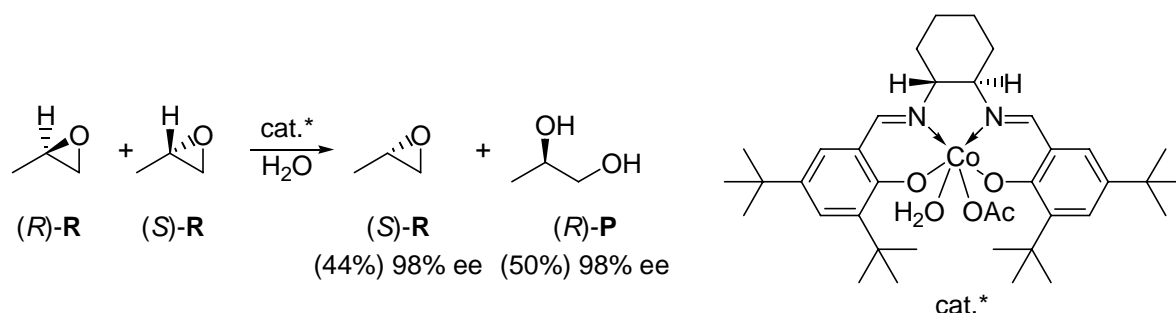
3.2.1. Exemples de résolutions cinétiques chimiques

L'hydrogénation catalytique de la (\pm) -4-hydroxycyclopent-2-én-1-one $(\pm)\text{-A}$ au moyen du catalyseur au ruthénium cat.* (4 atm. de H_2) a lieu avec $k_s/k_r = 11:1$. A 68% de conversion (34% de rendement maximum), l'énantiomère $(R)\text{-A}$, qui réagit le plus lentement, est isolé avec un ee de 98%, à côté du produit d'hydrogénation \mathbf{B} . Après silylation de $(R)\text{-A}$ qui donne $(R)\text{-C}$ et un traitement avec DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) qui élimine H_2O de \mathbf{B} pour donner la cyclopenténone achirale, on obtient, après recristallisation $(R)\text{-A}$ avec $ee \sim 100\%$. $(R)\text{-A}$ est un intermédiaire important (**chiron**) dans la synthèse des prostaglandines.¹¹

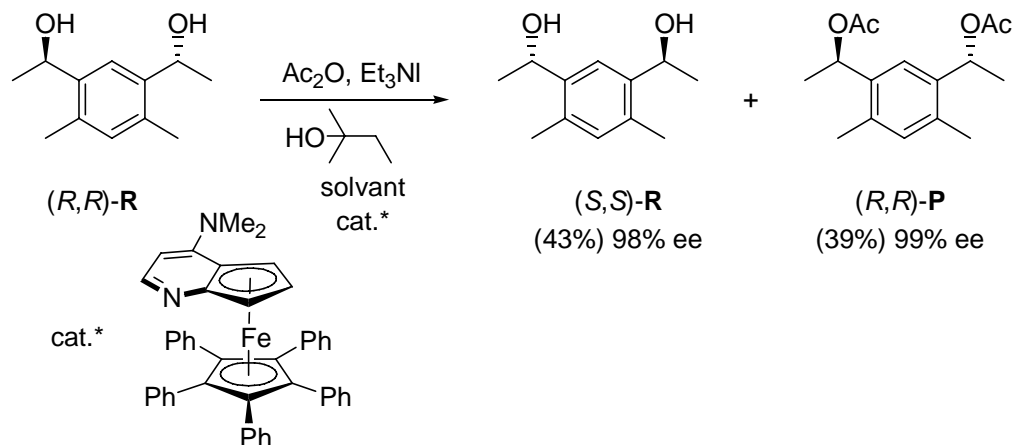
¹¹ Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. Kinetic resolution of racemic allylic alcohols by BINAP-ruthenium(II)-catalyzed hydrogenation. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708-710.



Dans l'exemple suivant développé par Jacobsen,¹² le catalyseur au cobalt hydrolyse le (±)-propylène époxyde avec un facteur de sélectivité $s = 400!$



DMAP (paradiméthylaminopyridine) est un catalyseur bien connu pour l'estérification des alcools par les anhydrides carboxyliques. Fu et collaborateurs¹³ ont inventés des analogues de DMAP énantiomériquement purs et qui permettent l'estérification énantiosélective des alcools secondaires.



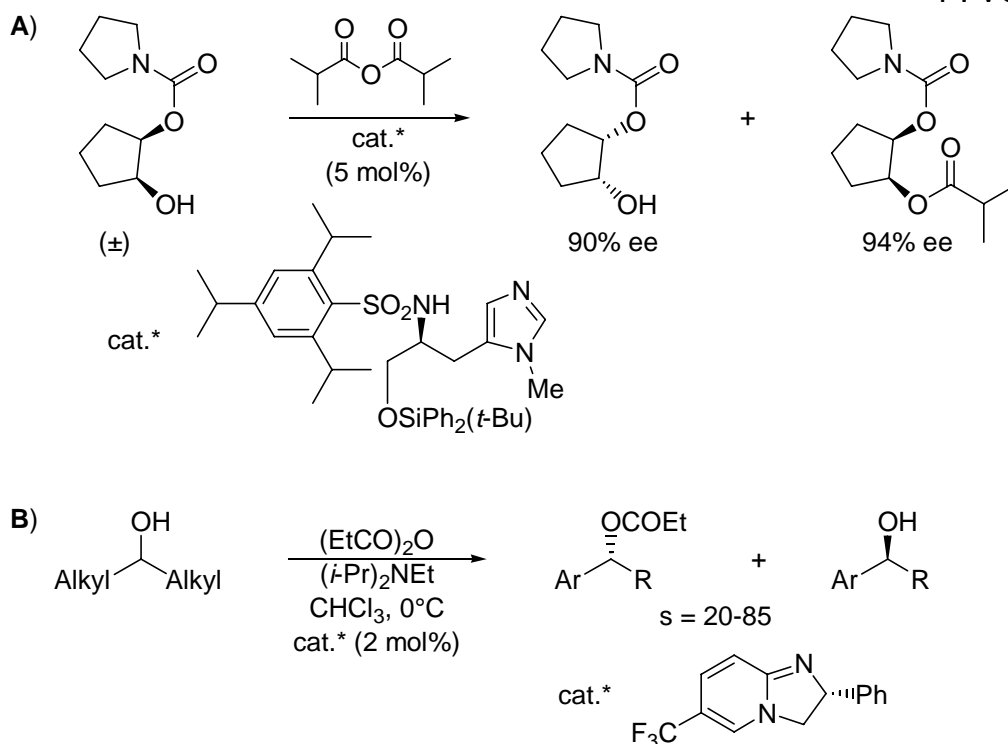
Deux autres exemples d'estérification énantiosélective sont présentés ci-dessous: A,¹⁴ B.¹⁵

¹² Tokunaga, M.; Larrow, J.F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E.N. *Science* **1997**, *277*, 937-938.

¹³ Ruble, J.C.; Latham, H.A.; Fu, G.C. Effective kinetic resolution of secondary alcohols with planar-chiral analogue of 4-(dimethylamino)pyridine. Use of the $\text{Fe}(\text{C}_5\text{Ph}_5)$ group in asymmetric catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493; Ruble, J.C.; Tweddel, J.; Fu, G.C. Kinetic resolution of arylalkylcarbinols catalyzed by a planar-chiral derivative of DMAP: a new benchmark for non-enzymatic acylation. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2794-2795.

¹⁴ Ishihara, K.; Kosugi, Y.; Akakura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12212.

¹⁵ Birman, V. B.; Uffman, E. W.; Jiang, H.; Li, X.; Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1226.



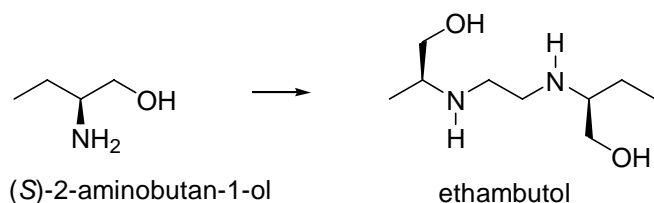
3.3. Résolution cinétique biochimique

Cette méthode fut appliquée la première fois en 1858 par Pasteur¹⁶ pour la **résolution cinétique de l'acide (±)-tartrique au moyen de la levure de bière**. La levure contient un organisme appelé *Penicillium glaucer* qui détruit (consomme) beaucoup plus rapidement le D-tartrate d'ammonium que son énantiomère L. La plupart des résolutions optiques industrielles utilisent des hydrolases (lipases provenant de *Candida cylindracea*, *Candida antarctica* B, *Pseudomonas* sp. (= *aeruginosa*), *Pseudomonas fluorescens* (= *cepacia*), *Mucor miehei*, *Humicola lanuginosa*, *Aspergillus niger*, *Geotrichum caudatum*, *Rhizopus delemar*, du pancréas de porc; estérases provenant du foie de porc, du foie de cheval; acétyl estérase provenant des oranges *flavado*; protéases comme la α -chymotrypsine, la papaïne, la substilisine A (provenant du *Bacillus licheniformis*), la thermolysine B (provenant de *thermoproteolyticus*), la protéase provenant d'*Aspergillus oryzae*, l'acétyl estérase provenant du foie de porc, d'*Aspergillus* sp; la pénicilline acylase provenant de *E. Coli*; la D- ou L-hydantoinase (dihydropyrimidinases) provenant d'*Agrobacterium radiobacter* ou de *B brevis*; la nitrilase et la nitrile hydratase provenant de *Brevibacterium* ou de *Rodococcus* pp. Ces enzymes sont disponibles en grand quantité car elles sont produites par l'industrie des détergents et de l'alimentaire. Ces enzymes "travaillent" sur plusieurs substrats (peu sélectives) et tolèrent les solvants organiques. Un grand nombre d'alcools ont été résolus cinétiquement par hydrolyse énantiosélective de leurs esters (acétates, propionates, butyrates, etc.) catalysée par de lipases pures ou non, par exemple en utilisant directement les microorganismes (fermentation) qui les contiennent.¹⁷

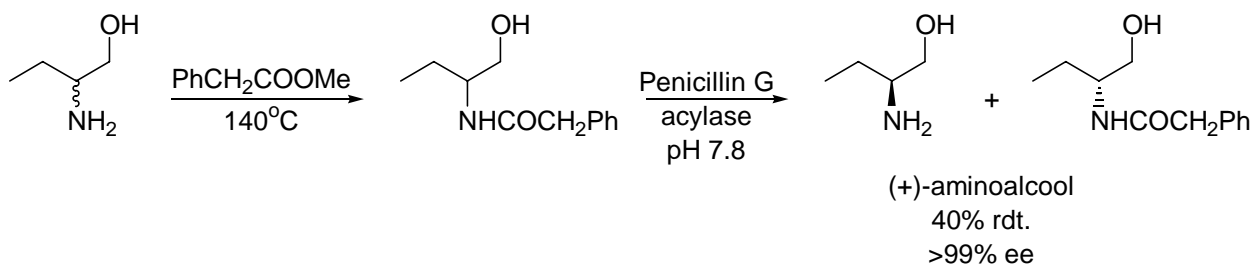
L'éthambutol est un antibiotique utilisé dans le traitement de la tuberculose.

¹⁶ Pasteur, L. *CR. Acad. Sci.* **1848**, 26, 535.

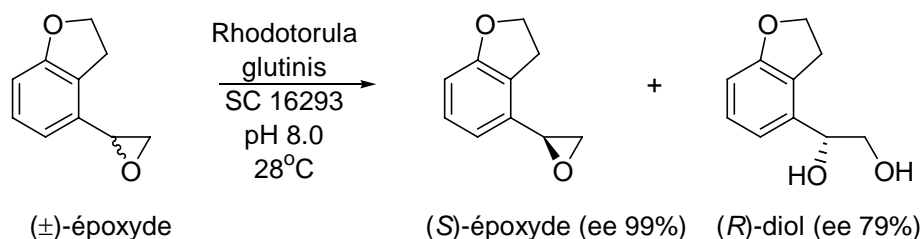
¹⁷ Azerad, R. Application of biocatalysts in organic synthesis. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 17-51 and references cited.



Il est obtenu à partir du (S)-2-aminobutan-1-ol¹⁸ dont la résolution peut de faire par hydrolyse énantiosélective de son N-phénylacétate catalysée par la pénicilline G-acylase immobilisée sur de la Eupergite C. La pénicilline G acylase est utilisée dans la production de l'acide 6-aminopénicillanique; c'est donc une enzyme bon marché.¹⁹



Les **époxydes** sont des intermédiaires très importants dans la synthèse de composés d'intérêt biologique. On peut réaliser leur résolution cinétique au moyen d'époxyde hydrolases du foie, enzymes responsables de la détoxification, destruction des xénobiotiques. Exemples d'enzymes: hydrolases de *Aspergillus niger*, de *Breueria sulfurescens*, de *Rhodococcus*, de *Nocardia* ou de la levure *Rhodotorula glutinis*.²⁰ Par exemple:²¹



Les deux énantiomères de la **cétone de Wieland-Miescher** sont obtenables par résolution cinétique au moyen de réduction catalysée par la levure *Torulaspora delbrueckii* IFO 10921. Ces cétones sont des produits de départ (**chirons**) dans la synthèse d'un grand nombre de produits naturels ou d'analogues d'intérêt biologique. Comme les terpènes et les stéroïdes.²²

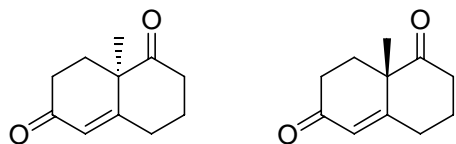
¹⁸ Wilkinson, T.G.; Shepherd, R.G.; Thomas, J.P.; Baughn, C. Stereospecificity in a new type of synthetic antituberculous agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2212-2213.

¹⁹ Fadnavis, N.W.; Sharfuddin, M.; Vadivel, S.K. Resolution of racemic 2-amino-1-butanol with immobilised penicillin G acylase. *Tetrahedron Asymmetry* **1999a**, *10*, 4495-4500.

²⁰ Weijers, C.A.G.M. Enantioselective hydrolysis of aryl, alicyclic and aliphatic epoxides by *Rhodotorula glutinis*. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 639-647 and references cited.

²¹ Goswami, A.; Mirfakhrae, K.D.; Patel, R.N. Deracemization of racemic 1,2-diols by biocatalytic stereoinversion. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4239-4244

²² Fuhshuku, K.-i.; Funa, N.; Akeboshi, T.; Ohta, H.; Hosomi, H. Ohba, S.; Sugai, T. Access to Wieland-Miescher ketone in an enantiomerically pure form by a kinetic resolution with yeast-mediated reduction. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 129-135.



cétones de Wieland-Miescher

Inconvénients des enzymes et des microorganismes:

- spécificité pour les substrats
- haute dilution (coût de purification, déchets volumineux)
- peuvent s'empoisonner
- travaillent dans l'eau, pH 5-8.5, parfois dans des solvants organiques.

Avantages

- catalyseurs relativement bon marché, très bien quand ils peuvent être fixés sur un solide
- ne contiennent pas de métaux lourds toxiques

Que faire avec une enzyme, un microorganisme peu performant? Réponse: le muter et sélectionner un ou des mutants plus performants.²³

3.4. Résolutions cinétiques parallèles

Pour une bonne résolution cinétique, le rdt. maximum est de 50%. Pour un ee >99% il faut $s = k_r/k_s > 200$.²⁴ Des sélectivités aussi élevées sont très rares, même avec les enzymes et les microorganismes.²⁵ Une façon d'éviter que la réaction de "**l'énantiomère lent**" ne contamine le produit provenant de la réaction de "**l'énantiomère rapide**", phénomène qui s'accroît en s'approchant des 50% de conversion, est d'enlever de la réaction "l'énantiomère lent" dans une réaction parallèle énantiosélective. Une situation idéale est réalisée lorsque les deux réactions énantiosélective ont la même vitesse.²⁶ Un exemple de résolution cinétique parallèle due à Vedejs et Chen²⁷ est présenté ci-dessous: La méthode utilise deux catalyseurs "quasi-énantiomères" **cat.*1** et **cat.*2**. **Cat.*1** réagit avec le chlorure d'acyle R*COCl énantiomériquement pur donnant **I1** alors que **cat.*2** ignore R*COCl. Il réagit (plus lentement que **cat.*1**) avec le chlorure d'acyle Cl₃CC(Me)₂OCOCl donnant **I2**. Les intermédiaires énantiomériquement purs **I1** et **I2** réagissent sélectivement avec les alcools (*R*)-**A** et (*S*)-**A**, respectivement, donnant les esters **B** (49%, >95% de) et **C** (46%, 88% ee) qui peuvent être séparés par chromatographie. Après traitement du mélange **B** + **C** ou Zn/AcOH on récupère l'alcool (*S*)-**D** et l'ester **B**, facilement séparables.

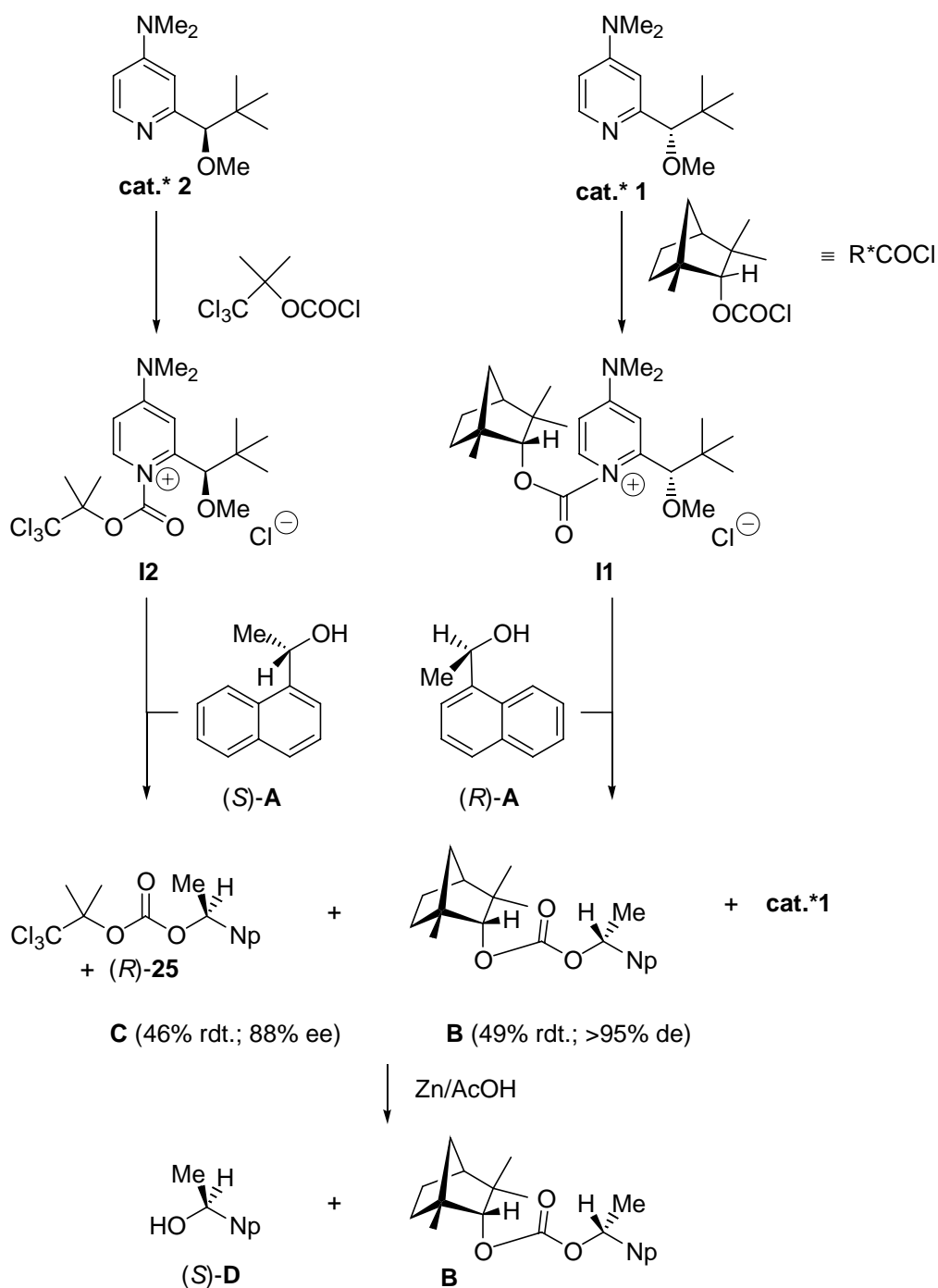
²³ Reetz, M.T.; Jaeger, K.E. Enantioselective enzymes for organic synthesis created by directed evolution. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 407-412.

²⁴ Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. Kinetic resolution. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249-330.

²⁵ Sih, C.J.; Wu, S.S. Resolution of Enantiomers via biocatalysis. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63-125.

²⁶ Eames, J. Parallel kinetic resolution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 885-888 and references cited.

²⁷ Vedejs, E. Chen, E. Parallel kinetic resolution. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584-2585.

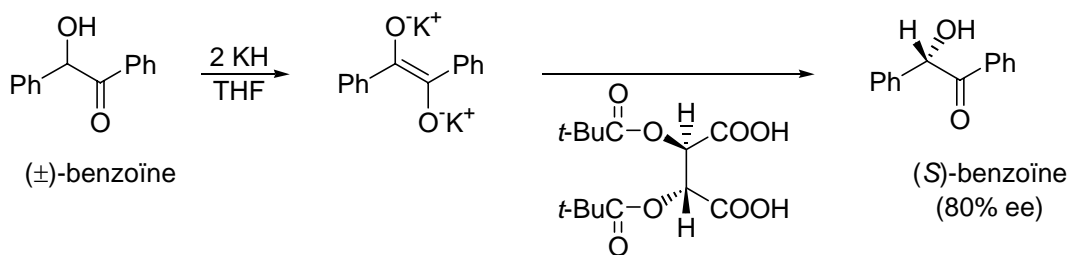


3.5. Deracémisation, résolution cinétique dynamique

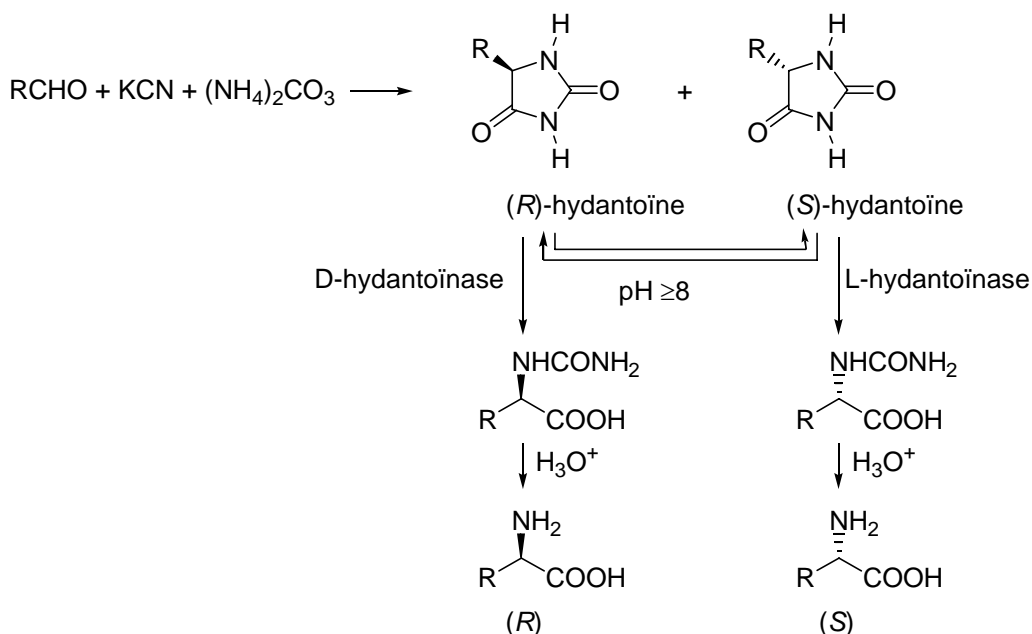
La déracémisation consiste à convertir un mélange racémique en un des ses énantiomères.²⁸ Une illustration est présentée par la conversion de la (\pm)-benzoïne en (*S*)-benzoïne via la protonation énantiosélective de l'énolate-alcoolate de dipotassium au moyen de l'acide (2*R*,3*R*)-*O,O*-dipivaloyltartrique. Duhamel obtient la (*S*)-benzoïne avec un ee de 80%.²⁹

²⁸ Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. Stereoselective organic synthesis via dynamic kinetic resolution. *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56; Ward, R.S. Dynamic kinetic resolution. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490.

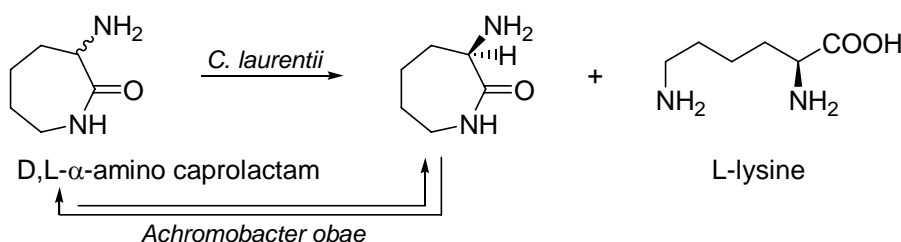
²⁹ Duhamel, L.; Duhamel, P.; Launay, J.C.; Plaquevent, J.C. Asymmetric protonations. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1984**, *11*, 421-430.



Les acides aminés non-naturels D- et naturels L- sont dérivables des hydantoïnes préparées sous forme racémique selon la méthode de Bucherer et Berg. Les hydantoïnases catalysent l'ouverture hydrolytique des hydantoïnes avec la formation des N-carbamoyl- α -amino acides correspondants selon le type de microorganismes utilisé comme source de l'enzyme. Les hydantoïnes 5-substituées sont racémisées rapidement à $\text{pH} \geq 8$.³⁰ Il s'en suit qu'une hydantoïne racémique peut être convertie en l'un ou l'autre des énantiomères avec un rendement proche de 100%. La maison Kanegafuchi produit la D-parahydroxyphénylglycine de cette manière.



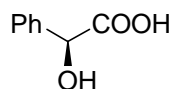
La maison Toray produit la L-lysine en combinant une hydrolyse énantiosélective du D,L- α -amino ϵ -caprolactame catalysée par une levure (*Cryptococcus laurentii*) avec une épimérisation du D-caprolactame catalysée par une bactérie appelée *Achromobacter obae*. Ce procédé, qui utilise deux types de microorganismes, conduit à 100% de L-lysine avec ee >99%.³¹



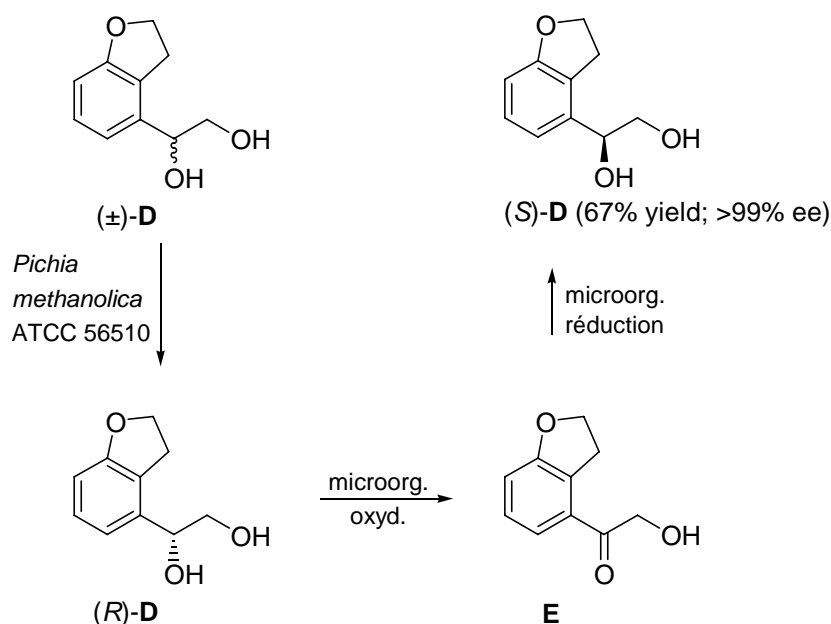
³⁰ Ebbers, E.J.; Ariaans, G.J.A.; Houbiers, J.P.M.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. Controlled racemization of optically active organic compounds: prospects for asymmetric transformation. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417-9476.

³¹ El Gihami, M.T.; Williams, J.M.J. Dynamic kinetic resolution. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 11-15.

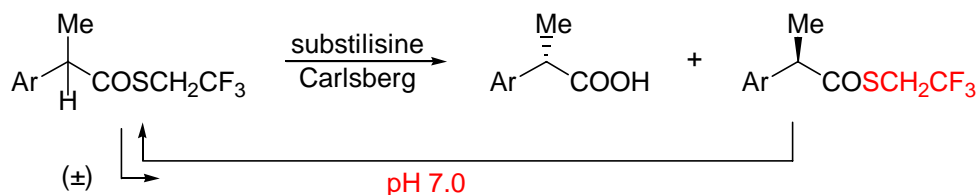
La déracémisation de l'acide (\pm)-mandélique est réalisée par l'emploi de deux enzymes. La première, une lipase *Pseudomonas sp.* catalyse la O-acylation de l'acide (\pm)-mandélique (dans $(i\text{-Pr})_2\text{O}$). Une deuxième enzyme, la mandelateracémase, catalyse la racémisation de l'acide (*R*)-mandélique. En répétant cette séquence de réactions 4 fois, l'acide (*S*)-mandélique est isolé avec un rendement de 80% et un ee >99%.³²

acide (*S*)-mandélique

La déracémisation du 1,2-diol (\pm)-**D** par un microorganisme appartenant au *Candida* et *Pichia* permet d'obtenir (*S*)-**D** avec un rendement de 70% et un ee 90-100%. Dans cette méthode, le diol (*R*)-**D** est oxydé en hydroxycétone **E** qui est ensuite réduite en (*S*)-**D**.³³



La résolution dynamique des α -arylpromionates de $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SH}$ est possible avec l'estérase *substilisine* Carlsberg car l'acidité du thioesters est suffisante pour son **isomérisation à pH 7.0** et à 30°C. Les acides α -arylpromioniques sont des anti-inflammatoires important comme le Naproxène (acide α -2-naphthyl)promionique).³⁴

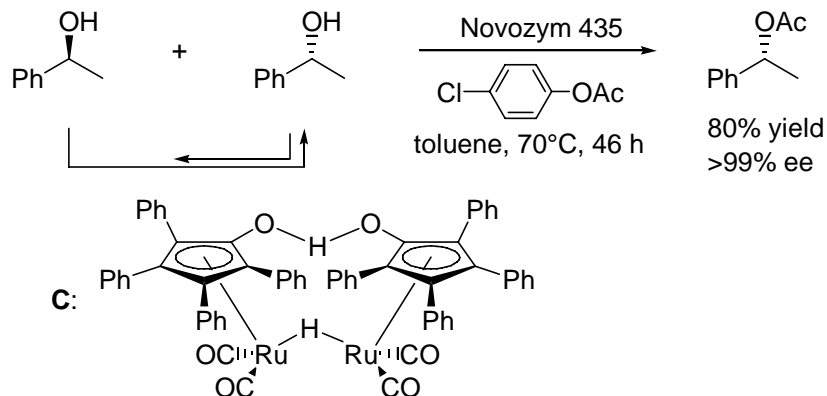


³² Strauss, U.T.; Faber, K. Deracemization of (\pm)-mandelic acid using a lipase-mandelate racemase two-enzyme system. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4079-4081.

³³ Goswami, A.; Mirfakhrae, K.D.; Patel, R.N. Deracemization of racemic 1,2-diols by biocatalytic stereoinversion. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 4239-4244.

³⁴ Um, P.J.; Drueckhammer, D.G. Dynamic Enzymatic Resolution of thioesters. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5605-5610.

Les enzymes et les complexes de métaux de transition peuvent être utilisés en tandem pour la résolution dynamique.³⁵ Par exemple, le (\pm)-phényléthanol est converti en acétate de (*R*)-1-phényléthyle avec un rendement de 80% et ee >99%. On utilise la lipase *Candida antarctica* (Novozym 435) comme catalyseur asymétrique du transfert d'acyle à partir de l'acétate de 4-chlorophényle et 2 mol% du complexe **C** que racémise l'alcool, mais pas l'ester.



La méthode est utilisée pour la résolution dynamique des alcools benzyliques et les alkyl alcools.³⁶ En combinant l'emploi de lipase Novozym 435 immobilisée et du Pd/C on parvient à faire la résolution dynamique de la 1-phényléthylamine, sous forme de son acétamide ($\text{PhCH}(\text{Me})\text{NH}_2 \rightarrow \text{PhCH}(\text{Me})\text{NHAc}$).³⁷

La déracémisation de composés contenant un centre stéréogène implique un processus d'épimérisation couplé avec une réaction énantiosélective (résolution cinétique dynamique).³⁸ La plupart des méthodes utilisent une protonation énantiosélective des énolates,³⁹ ou d'autres carbanions,⁴⁰ ou encore une séquence d'oxydation/réduction pour les alcools et les amines secondaires,⁴¹ ou encore un réarrangement allylique.⁴²

³⁵ Allen, J.V.; Williams, J.M.J. Dynamic kinetic resolution with enzyme and palladium combination. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859-1862; Stürmer, R. Enzymes and transition metal complexes in tandem – a new concept for dynamic kinetic resolution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173-1174.

³⁶ Persson, B.A.; Larsson, A.L.E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. Ruthenium- and enzyme-catalyzed dynamic kinetic resolution of secondary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645-1650.

³⁷ Reetz, M.T.; Schimossek, K. Lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution of chiral amines: use of palladium as the racemization catalyst. *Chimia* **1996**, *50*, 668-669.

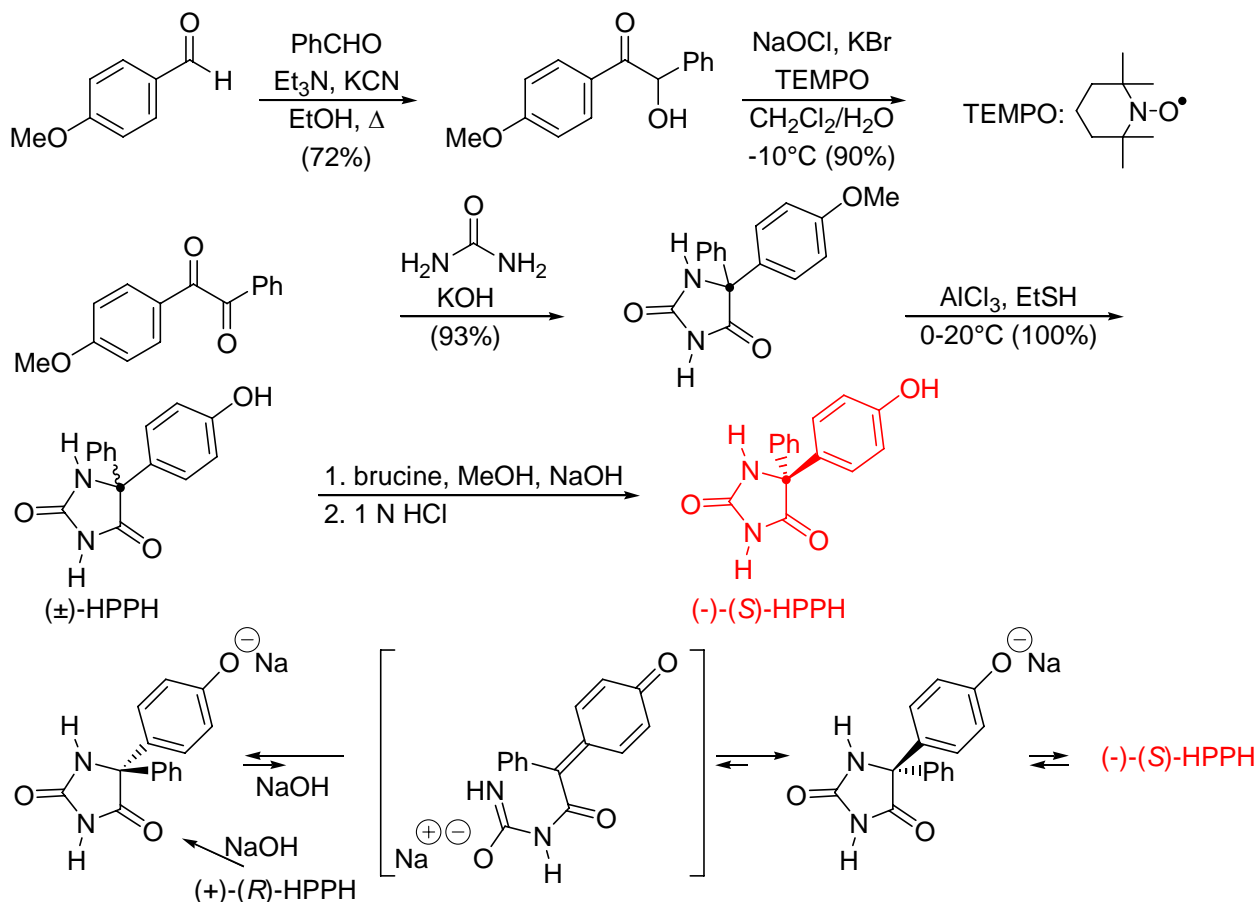
³⁸ Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Soc. Chim. Jpn.* **1995**, *68*, 36-56; Ward, R. S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1995**, *6*, 1475-1490; El Gihami, M. T.; Williams, J. M. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *10*, 4079-4081; Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Baekvall, J.-E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321-331; H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291-8327; Andraos, J. J. *Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2374-2387.

³⁹ Voir p. ex.: Duhamel, L. Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *26*, 2285-2288; Gerlach, U.; Hünig, S. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1323-1325; Vedejs, E.; Lee, N.; Sakata, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2175-2176; Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2566-2587 et ref. citées; Camps, P.; Gimenez, S. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 1227-1234; Toke, L.; Bako, P.; Keseru, G. M.; Albert, M.; Fenichel, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213-222; Um, P. J.; Drucekhammer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5605-5610; Burton, A. J.; Graham, J. P.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2000**, 1640-1642; Vedejs, E.; Kruger, A. W.; Lee, N.; Sakata, S. T.; Stec, M.; Suna, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4602-4607; Calmes, M.; Glot, C.; Michel, T.; Rolland, M.; Martinez, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 737-741; Allan, G. R.; Carnell, A. J.; Kroutil, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5959-5962; Soladié-Cavallo, A.; Sedy, O.; Salisova, M.; Schmitt, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3042-3049; Kato, D.; Mitsuda, S.; Ohta, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 371-373; Clericuzio, M.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R. *Tetrahedron:Asymmetry* **2003**, *14*, 119-125; Kaku, H.; Okamoto, N.; Nakamura, A.; Tsunoda, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 516-517.

⁴⁰ Voir p. ex.: Schlosser, M.; Limat, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12342-12343; Prat, L.; Mojovic, L.; Levacher, V.; Dupas, G.; Queguiner, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 2509-2516; Prat, L.; Dupas, G.; Duflos, J.; Queguiner, G.; Bourguignon, J.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4515-4518.

⁴¹ Voir p. ex.: Reetz, M. T.; Schimossek, K. *Chimia* **1996**, *50*, 668-669; Goswami, A.; Mirfakhrae, K. D.; Patel, R. N. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 4239; Persson, B. A.; Larsson, A. L. E.; Le Ray, M.; Bäckvall, J.-E. *J. Am. Chem.*

La (-)-(*S*)-5-(4-hydroxyphényl)-5-phénylhydantoïne ((*S*)-HPPH) est un anticonvulsant utilisé depuis 1938 dans le traitement de l'épilepsie. Sa synthèse est indiquée ci-dessous. Le (*R*) et (*S*)-HPPH s'épimérisent en milieu alcalin. Ainsi en traitant (\pm)-HPPH avec un équivalent de brucine dans le méthanol contenant du NaOH on obtient un précipité (sel de HPPH + brucine). Après extraction de la brucine avec HCl 1N 59% de (*S*)-HPPH est isolé avec un ee >99.5%.⁴³

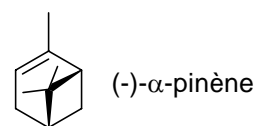


Problème 3.6: Quelles réactions pour convertir le (*S*)-2-aminobutane-1-ol en éthambutol?

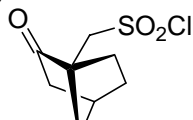
Problème 3.7: Proposer une méthode de synthèse de la (\pm)-benzoïne.

Problème 3.8: Donner le nom IUPAC de l'acide (*S*)-mandélique.

Problème 3.9: Proposer une méthode de résolution cinétique du (\pm)-1,3-diméthylallène à l'aide de (-)- α -pinène et de B₂H₆.



Problème 3.10: Proposer une méthode d'obtention des (-)- et (+)-1,3-di(*tertio*-butyl)allène à partir de (\pm)-*t*-Bu-C \equiv C(OH)H-*t*-Bu utilisant le chlorure de sulfonyl suivant:



Soc. **1999**, 121, 1645-1650; Dijkstra, A.; Elzinga, J. M.; Li, Y.-X.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Tetrahedron:Asymmetry* **2002**, 13, 879-884; Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 14, 401-406; Turner, N. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 114-119 and ref. cited therein; Comasseto, J. V.; Andrade, I. H.; Omori, A. T.; Assis, L. F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B. Enzym.* **2004**, 29, 55-61.

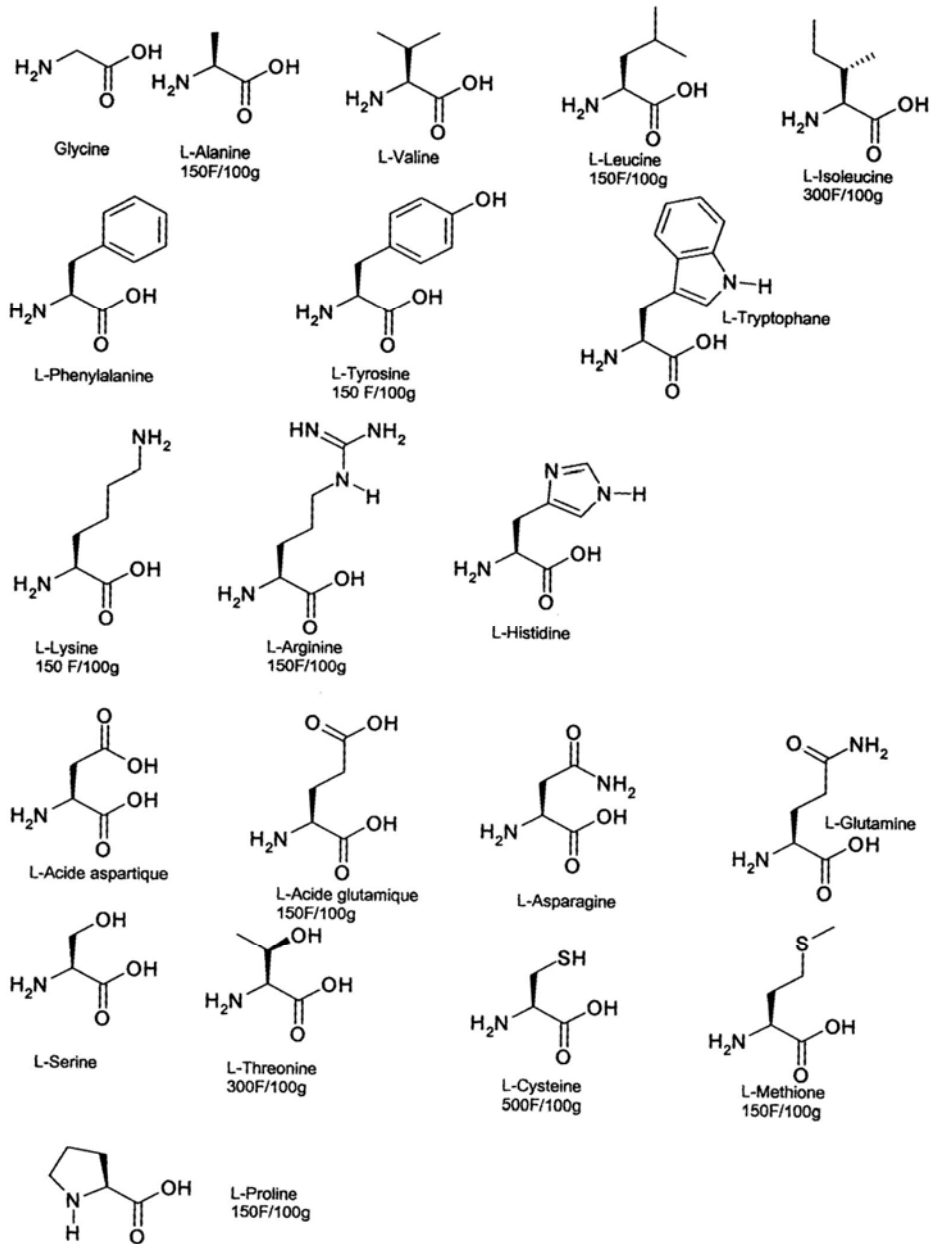
⁴² Voir p. ex.: Luessen, B. J.; Gais, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6066-6067; Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6520-6521; Trost, B. M.; Tsui, H.-C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3534-3535.

⁴³ Riedner, J.; Vogel, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 2657.

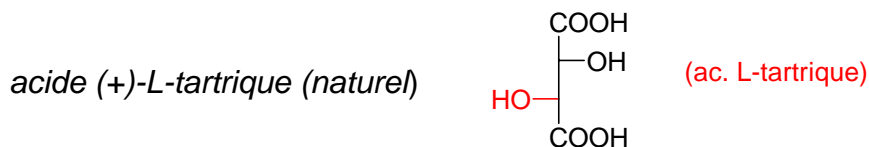
4. Le fonds chiral (chiral pool)

4.1.1. Les carbohydrates, voir Chapitre 2.3

4.1.2. Les acides α -aminés



4.1.3. Les acides hydroxylés naturels

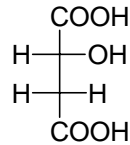


sous forme libre ou de sels de K, Ca, Mg dans les fruits.

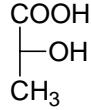
Le tartre de vin: (+)-L-tartrate de potassium $\xrightarrow{\text{CaOH}}$ tartrate de Ca $\xrightarrow{\text{H}_2\text{SO}_4}$ acide (+)-L-tartrique + CaSO_4 .

acide (-)-D-tartrique (dit "non-natural", mais se trouve aussi dans la Nature)

Acide (-)-L-malique (naturel: pommes)

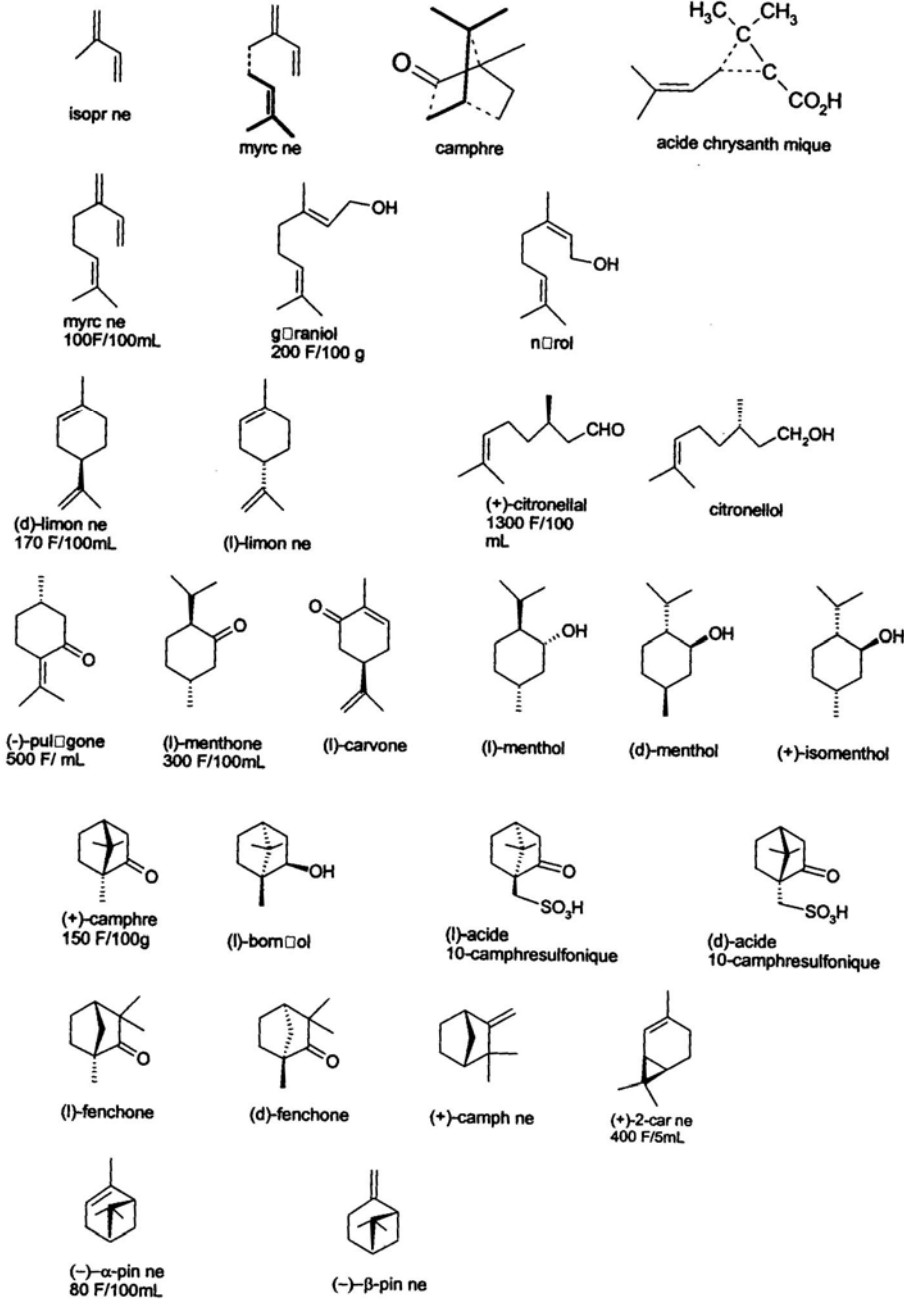


Acide (+)-L-lactique (par résolution de l'acide (±)-lactique, par fermentation du D-Glc par *Lactobacillus delbrueckii*)



4.1.4. Les monoterpènes

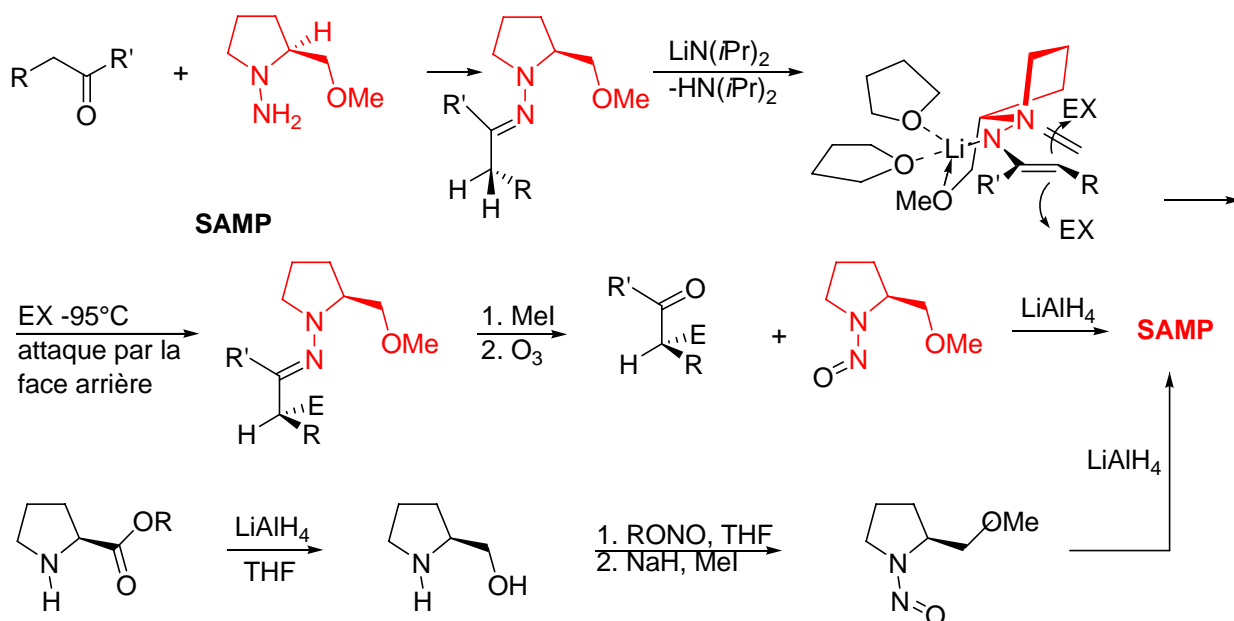
Règle de l'isoprène



4.1.5. La synthèse asymétrique

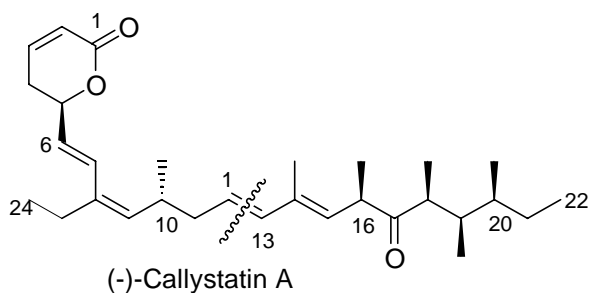
- transformation de produits naturels ⇒ **chirons**
- catalyse énantiosélective (**induction asymétrique**)

4.2. Emploi d'auxiliaires chiraux récupérables

4.2.1. Les dérivés de la proline SAMP et RAMP (Enders)⁴⁴

Application: Synthèses de la (-)-callystatine A

1997, isolement d'une éponge marine par Kobayashi: cytotoxique, première synthèse totale⁴⁵

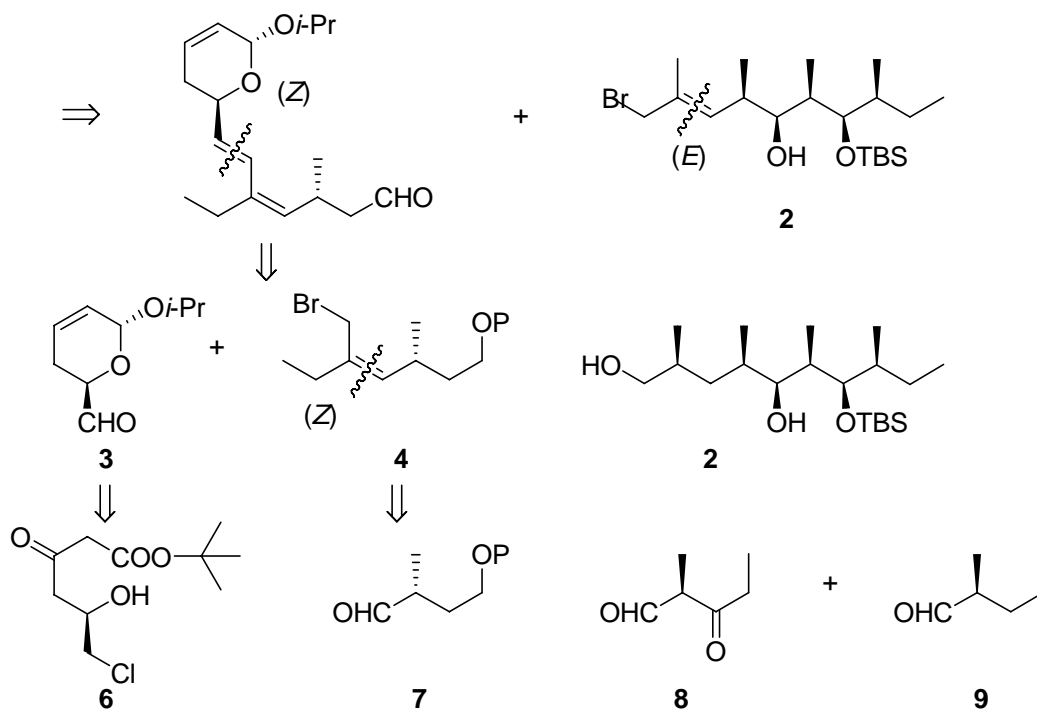
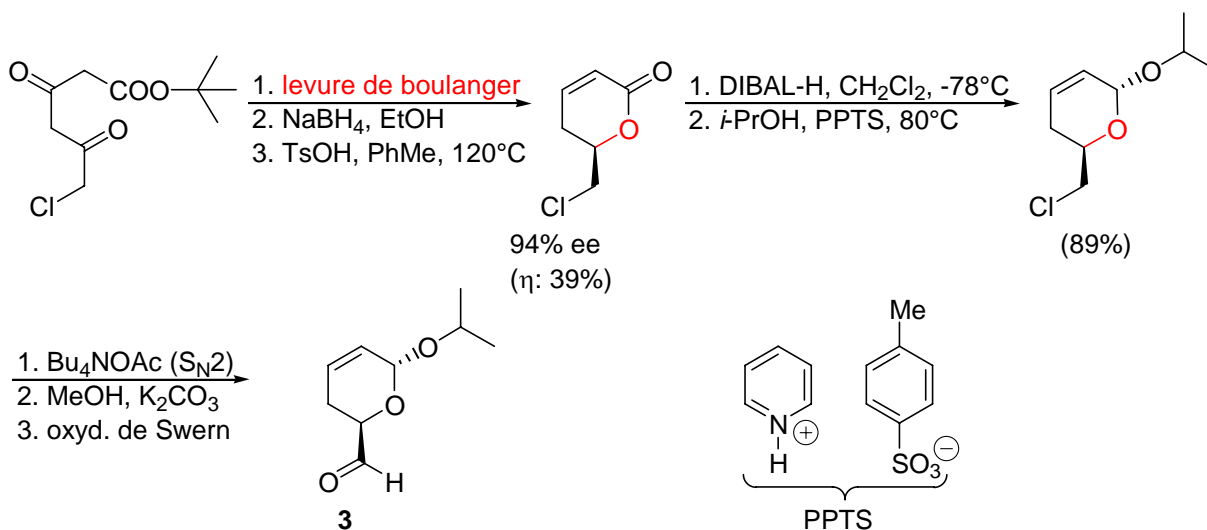
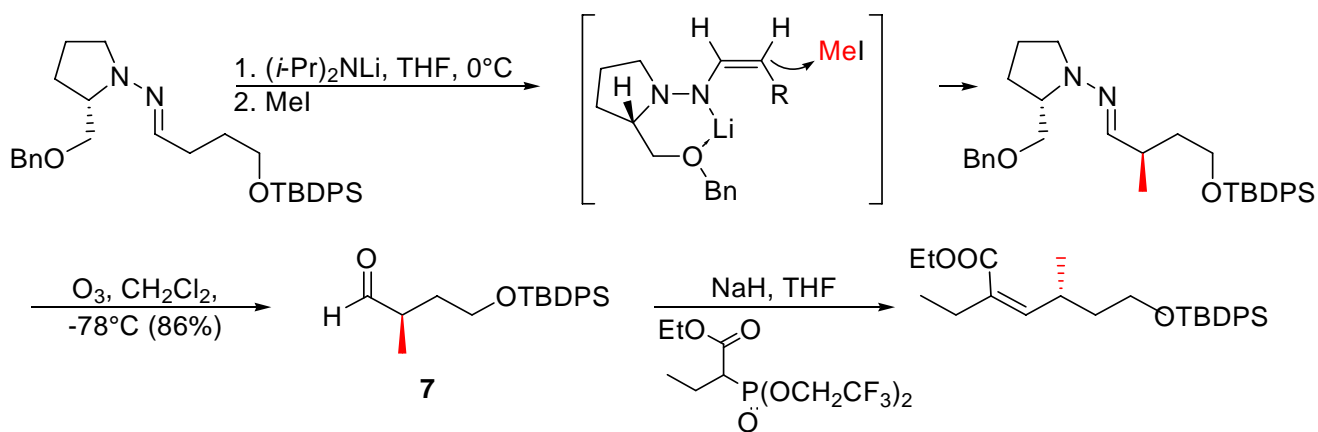
Deuxième synthèse totale⁴⁶

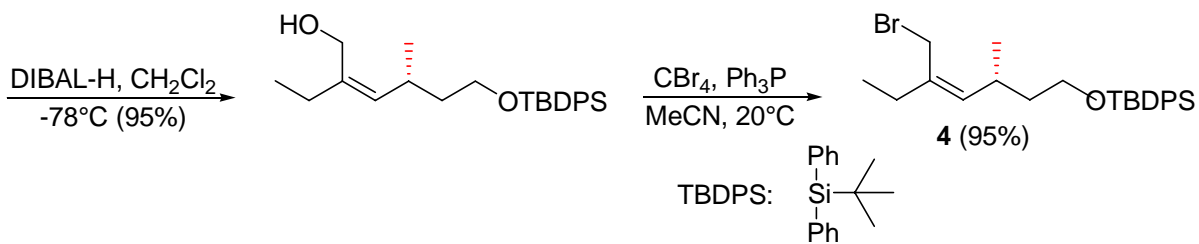
Plan rétro-synthétique:

⁴⁴ Enders, D. Alkylation of chiral hydrazones. In: *Asymmetric Synthesis*, Morisson JD (ed), Academic Press, Orlando FL, USA, **1984**, Vol 3, pp 275-339; Job, A.; Janeck, C.F.; Betray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.

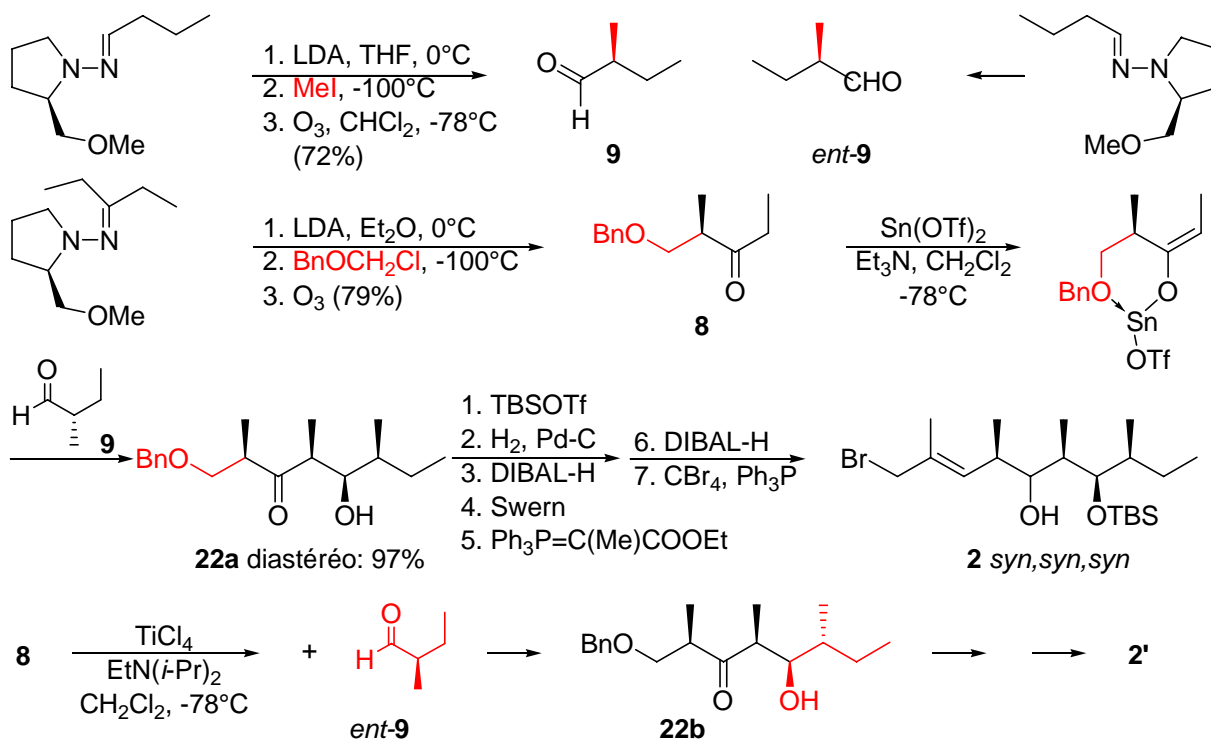
⁴⁵ Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, M.; Tsutsui, Y.; Sugimoto, M.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2349-2352.; Analogues: Kobayashi et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2651; **2001**, *9*, 57-67.

⁴⁶ Enders, D.; Viacario, J. L.; Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 4272-4284.

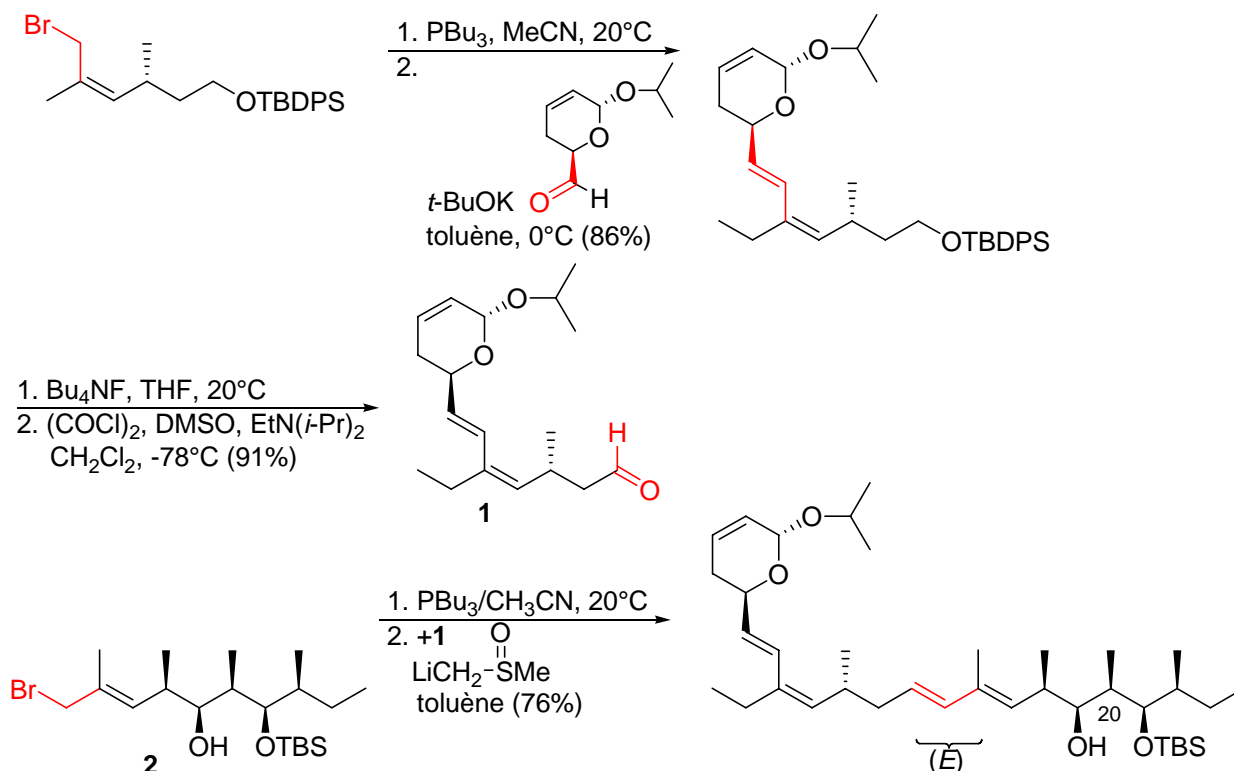
**Aldéhyde 3****Aldéhyde 7; bromure d'allyle 4**

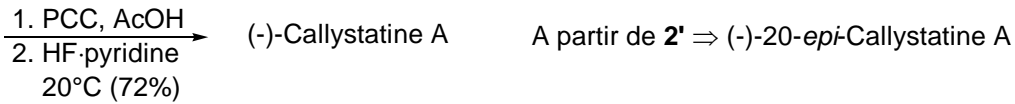


Bromure d'allyle 2

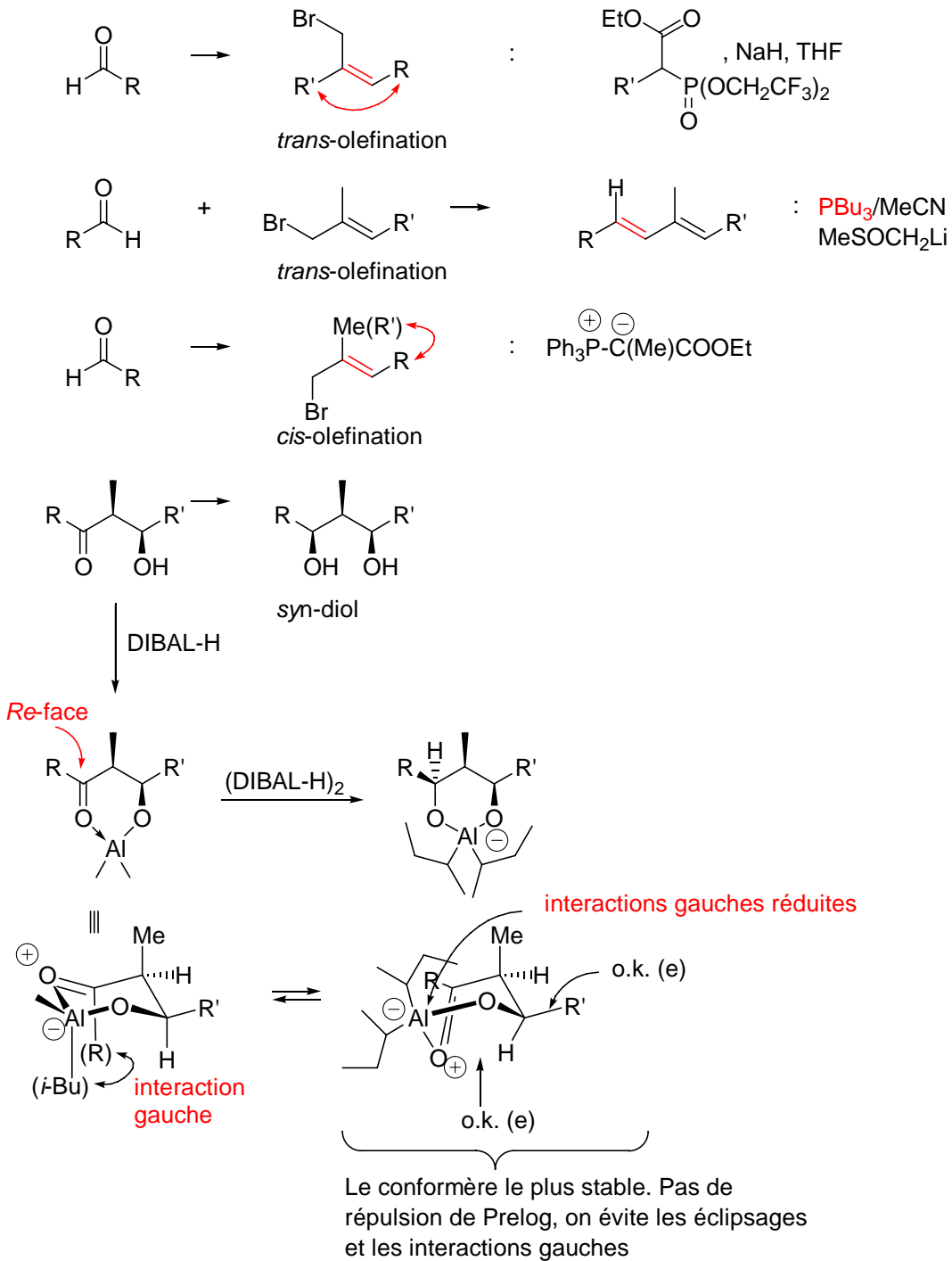


Assemblage final

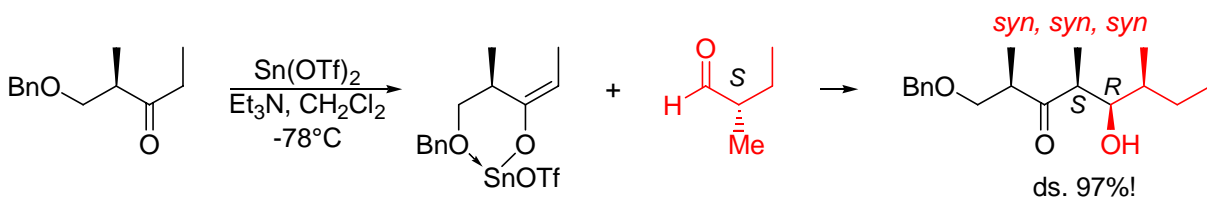


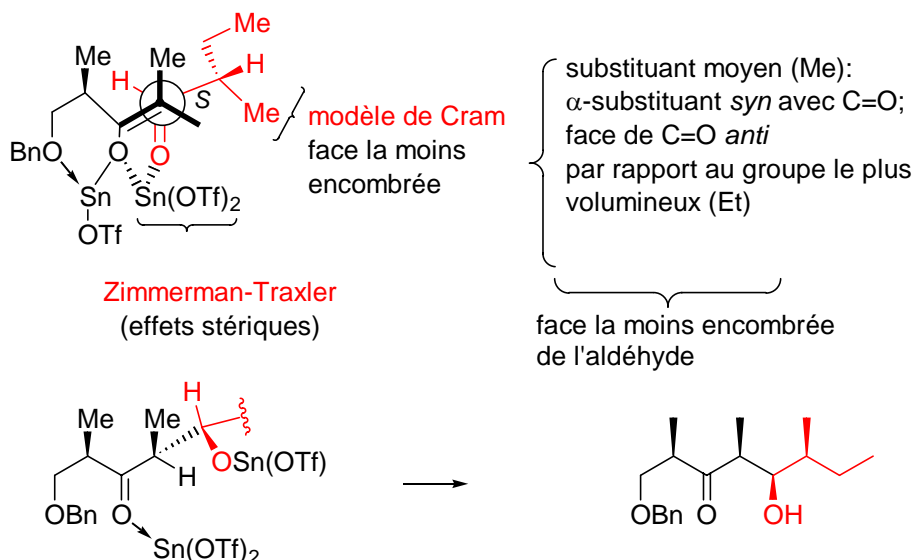


Aspects stéréochimiques de la synthèse d'Enders



Double diastéréosélection dans la réaction aldol (*syn, syn, syn*)





Problème 4.1: Donner la configuration absolue des acides (+)-L-tartrique, (-)-L-malique et (+)-L-lactique. Donner les noms IUPAC de ces composés.

Problème 4.2: Donner le mécanisme de l'ozonolyse des alcènes.

Problème 4.3: Donner un mécanisme pour la substitution $\text{ROH} + \text{Ph}_3\text{P} + \text{CBr}_4 \rightarrow \text{R-Br} + \text{HCBR}_3 + \text{Ph}_3\text{PO}$.

Problème 4.4: donner un mécanisme pour l'oxydation selon Swern (Me_2SO , ClCOCOCl , Et_3N).

Problème 4.5: Pourquoi utilise-t-on Bu_4NF pour cliver les éthers de silyles?

4.2.2. Les N-acyloxazolidinones

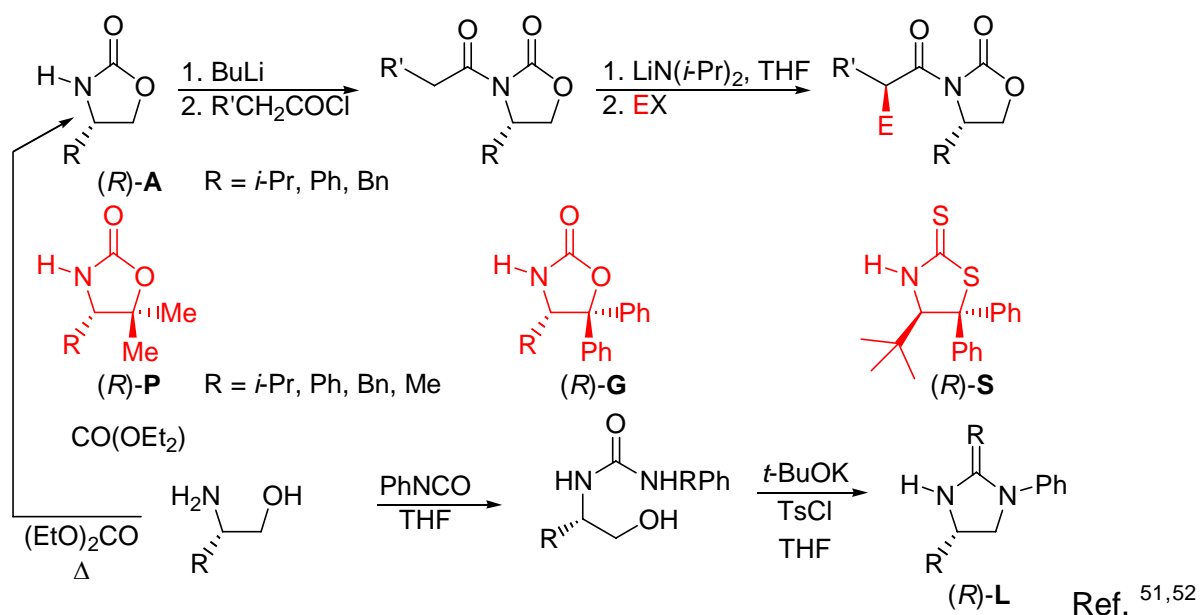
Les **oxazolidin-2-ones d'Evans** (par ex. (*R*)-**A**) obtenus par réaction des 1,2-aminoalcools correspondants avec le carbonate de diéthyle⁴⁷ sont très utiles pour le contrôle diastéréosélectif des fragments acyles fixés sur eux. C'est le cas pour les alkylations en α , via les énolates correspondants, les aminations de ces mêmes énolates par $\text{ROOCN}=\text{NCOOR}$, la bromation, l'hydroxylation, la condensation aldolique, les addition hétéro-Diels-Alder et les additions conjuguées (Michael).⁴⁸ Le **super Quat R-Q** de **Davies**,⁴⁹ l'analogue **R-G** de **Gibson**⁵⁰ sont parfois plus sélectifs que les oxoxazolidinones d'Evans. D'autre part ils sont plus faciles à récupérer et fournissent des produits qui cristallisent mieux, ce qui est utile pour obtenir des diastéréomères purs.

⁴⁷ Evans, D.A.; Takacs, J.M.; McGee, L.R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartoli, J. Chiral enolate design. *Pure Appl Chem* **1981**, *53*, 1109-1127.

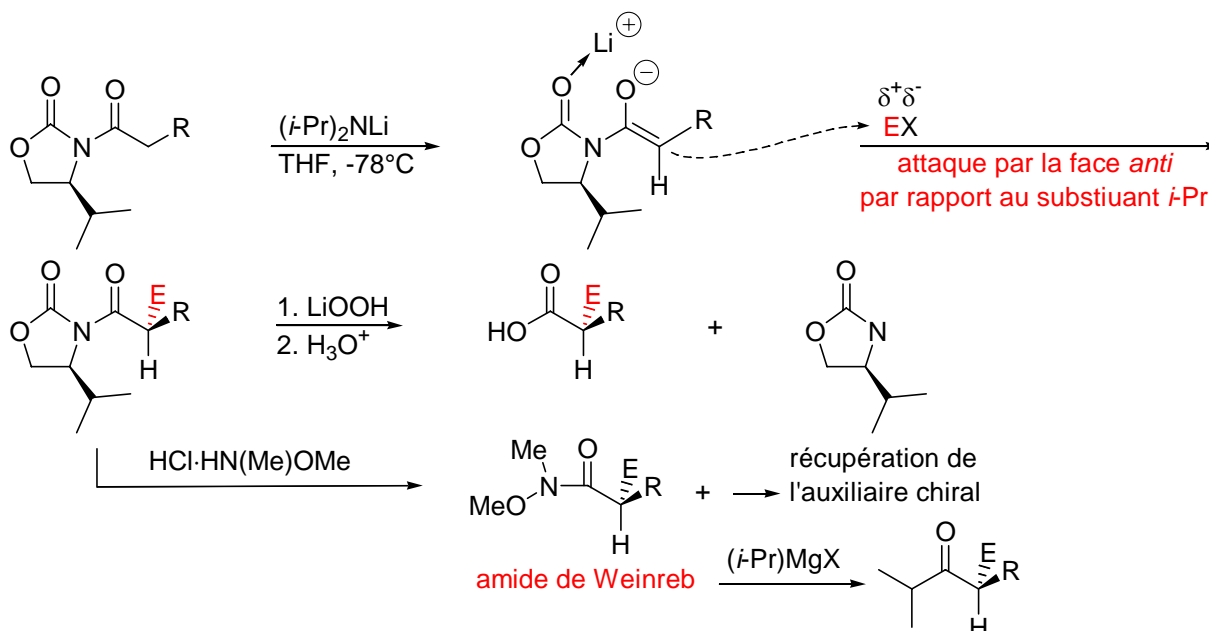
⁴⁸ Ager, D.J.; East, M.B. *Asymmetric Synthetic methodology*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **1996**.

⁴⁹ Davies, S.G.; Sanganee, H.J. 4-Substituted-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-ones as effective chiral auxiliaries for enolates alkylations and Michael additions. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 671-674; Bull, S.D.; Davies, S.G.; Jones, S.; Polywka, M.E.C.; Prasad, R.S.; Sanganee, H.J. A practical procedure for the multigram synthesis of SuperQuat chiral auxiliaries. *Synlett* **1998**, 519-521.

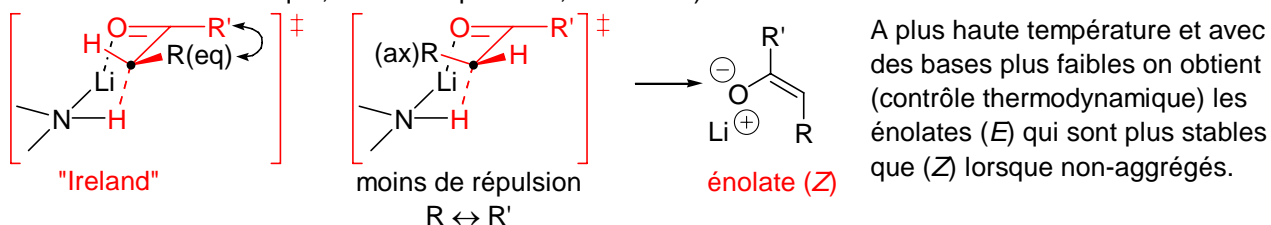
⁵⁰ Gibson, C.L.; Gillon, K.; Cook, S. A study of 4-substituted 5,5-diaryl-oxazolidin-2-ones as efficacious chiral auxiliaries. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6733-6736.



4.2.3. Alkylations énantiosélectives



Remarques: 1. Modèle d'Irlande (méthode mémnotéchnique) pour la formation d'énolate (*Z*) (contrôle cinétique, basse température, base forte).



2. LiOOH plus nucléophile que LiOH (ou NaOH) à cause de l'effet α

($\text{H}\ddot{\text{O}}\ddot{\text{O}}\text{:}^-$: les électrons n se poussent!)

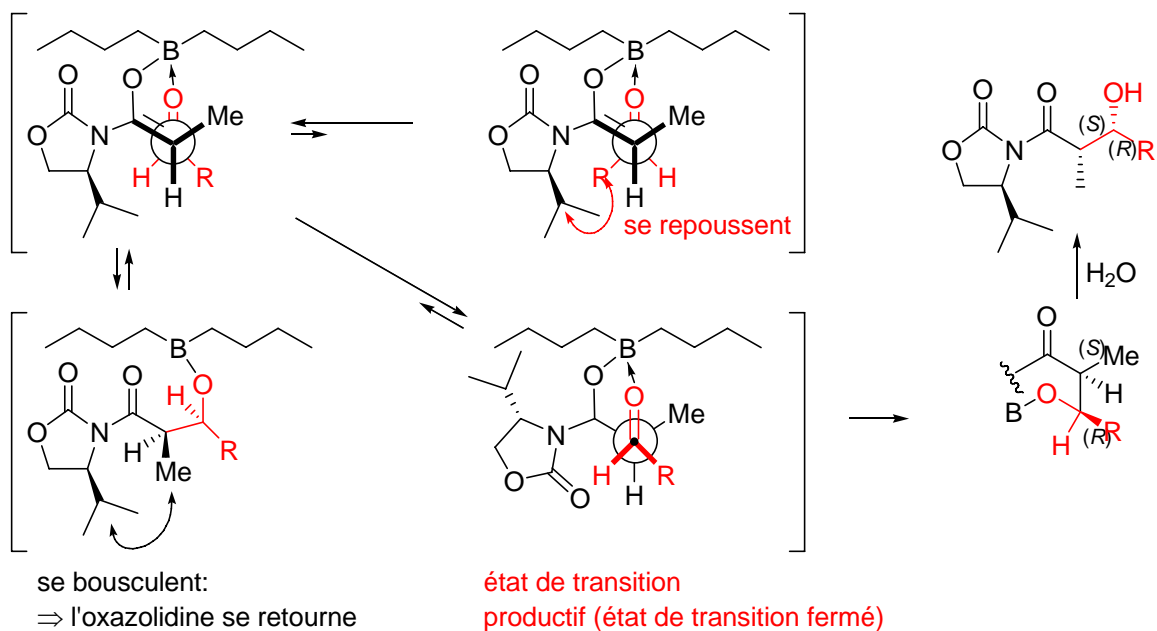
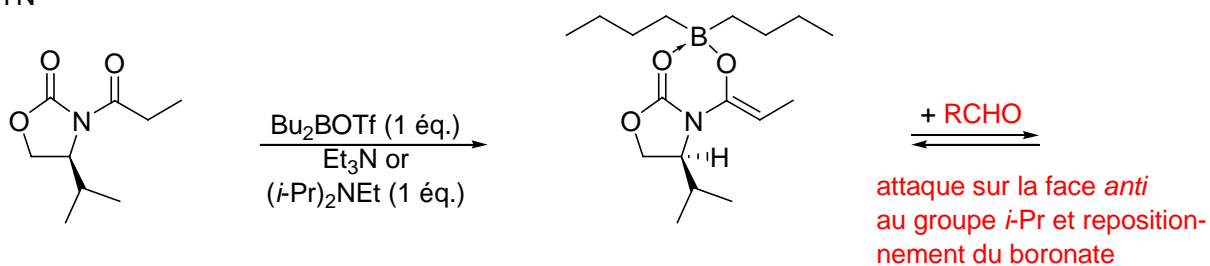
3. Effet α rend $\text{HN}(\text{Me})\ddot{\text{O}}\text{Me}$ plus nucléophile qu'une amine secondaire

⁵¹ Zhang, Y.; Phillips, A. J.; Sammakia, *Org. Lett.* **2004**, 6, 23.

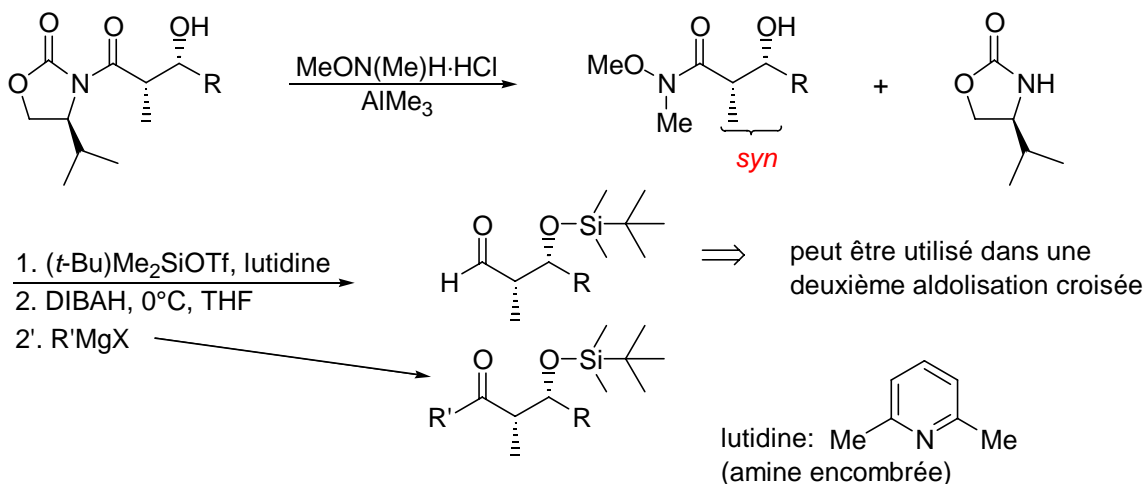
⁵² Kim, T. H.; Lee, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1500.

4.2.4. Enolates de bore des N-acyloxazolidines. Aldolisation croisée énantiosélective

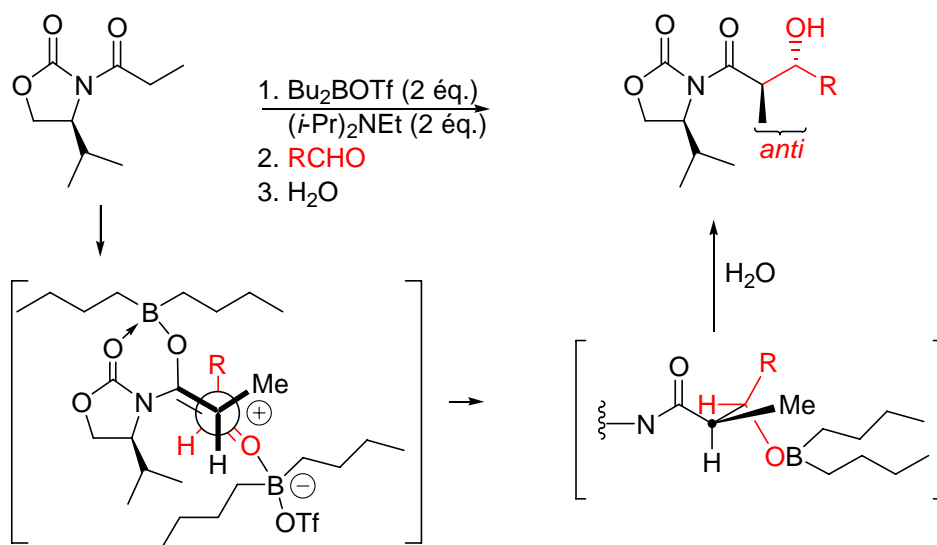
SYN



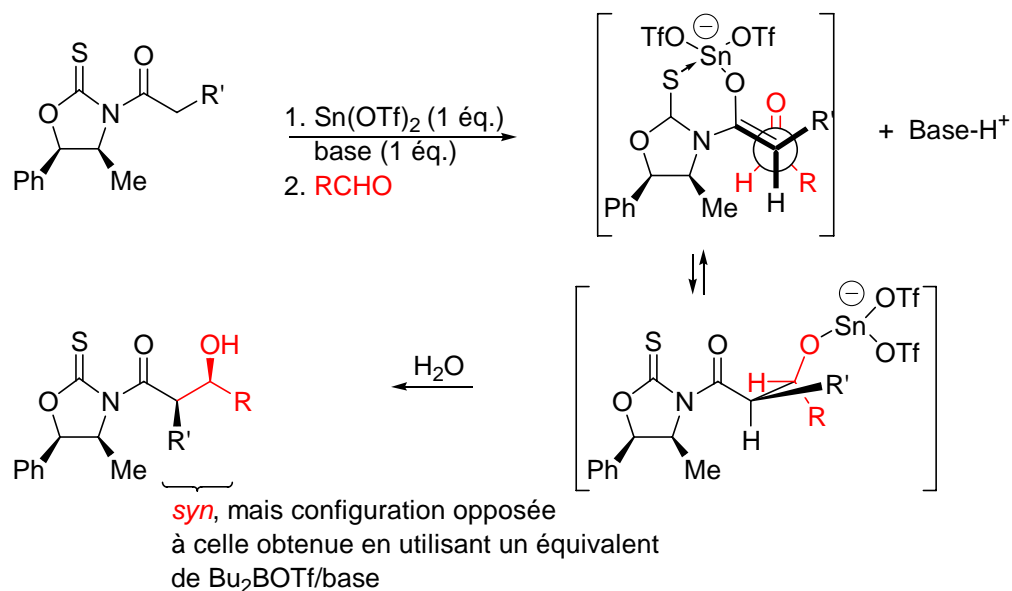
Libéralisation de l'auxiliaire chiral



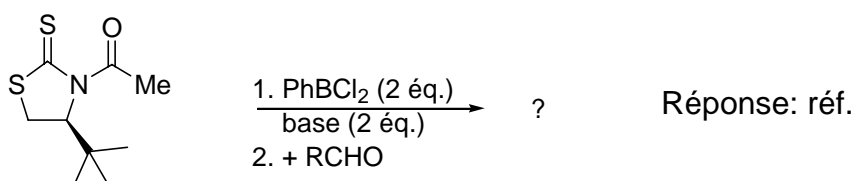
Conditions de Heathcock: 2 équivalents de $\text{Bu}_2\text{BOTf}/(i\text{-Pr})_2\text{NEt} \Rightarrow$ états de transition ouvert (Noyori): \rightarrow *anti*



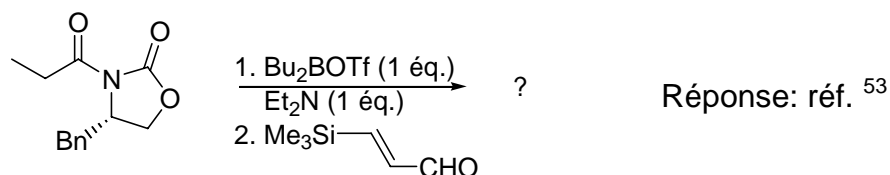
Conditions de Nagao-Fujita:



Problème 4.6: Quel est le produit majoritaire de la réaction suivante?



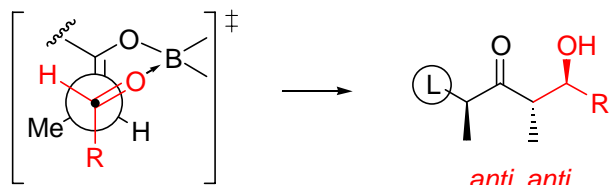
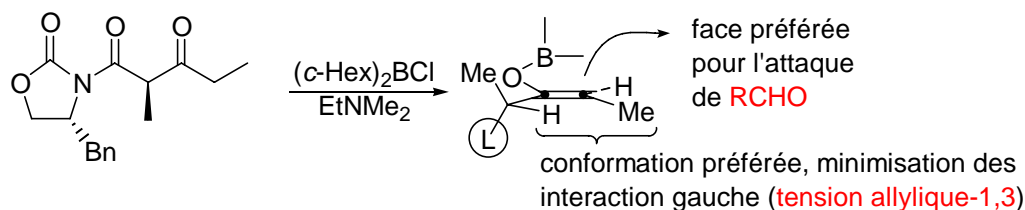
Problème 4.7: Quel est le produit majoritaire de la réaction suivante?



⁵³ Paquette, W. D.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 103-106.

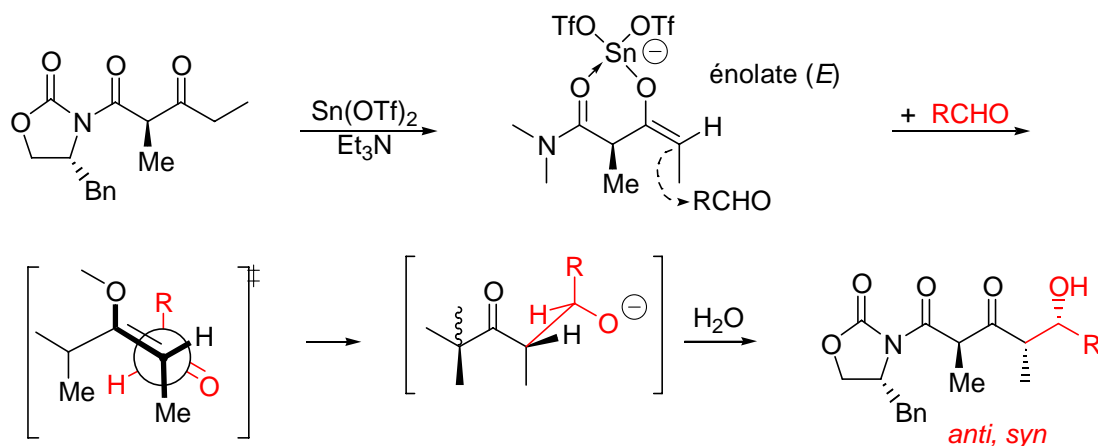
4.2.5. Synthèse de polypropionates selon la méthode de Evans⁵⁴

A) Enolate de bore:



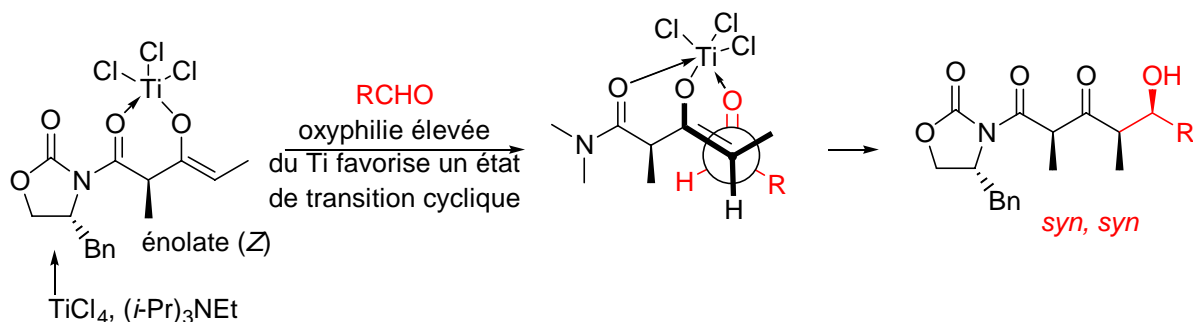
état de transition cyclique Zimmerman-Traxler
optimisation des répulsion stériques

B) Enolate d'étain:



(l'étain n'est pas assez oxyphile pour un état de transition cyclique).
L'état de transition ouvert (Noyori) est favorisé.

C) Enolate de titane

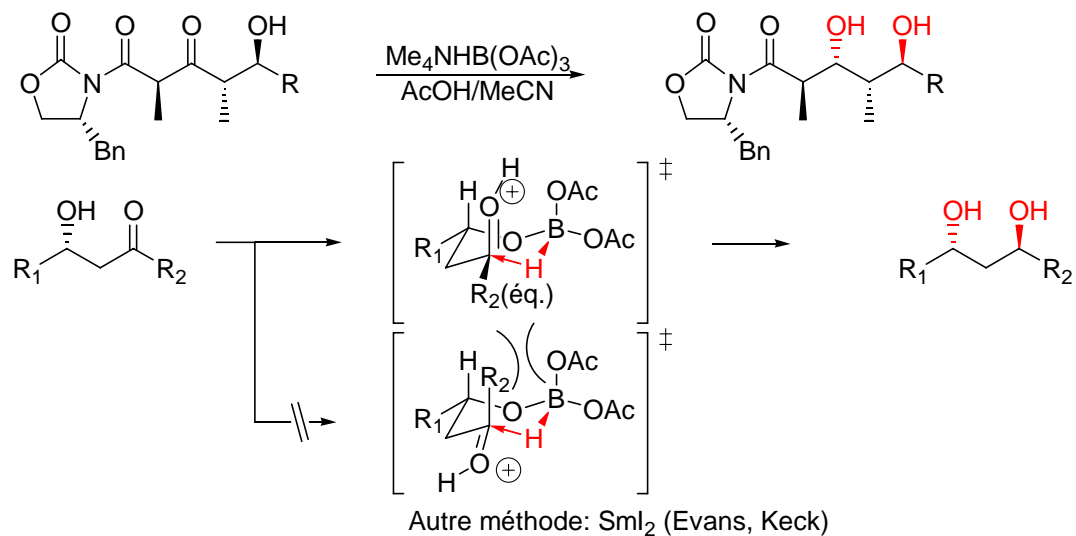


La réduction diastéréosélective des aldols fournit des précurseurs de polypropionates⁵⁵

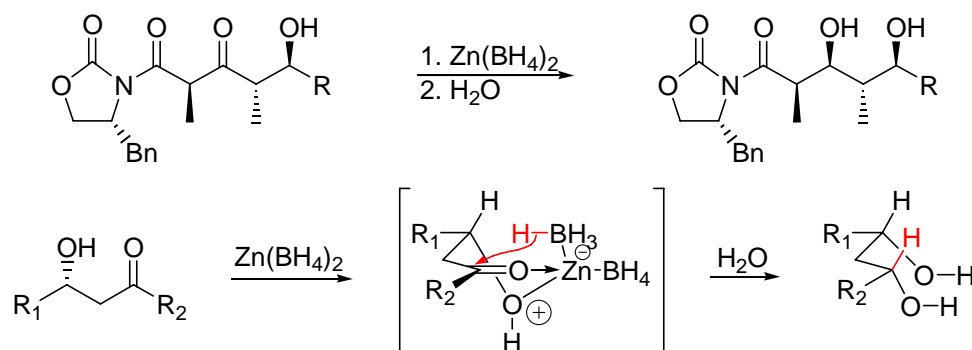
⁵⁴ Evans, D. A.; Ng, H. P.; Clark, J. S.; Rieger, D. L. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2127-2142.

⁵⁵ Keck, G.E.; Wager, C.A.; Sell, T.; Wager, T.T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2172.

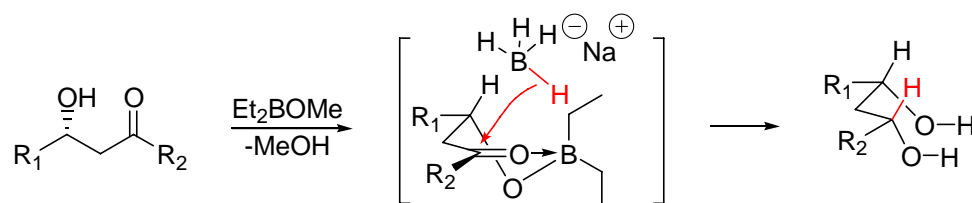
Réduction *anti* de Evans-Hoveyda



Réduction *syn* avec $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

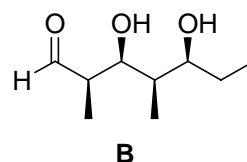
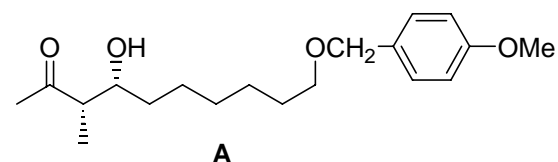


Réduction *syn* avec $\text{MeOEt}_2/\text{THF}/\text{MeOH} + \text{NaBH}_4$ (Narasaka)



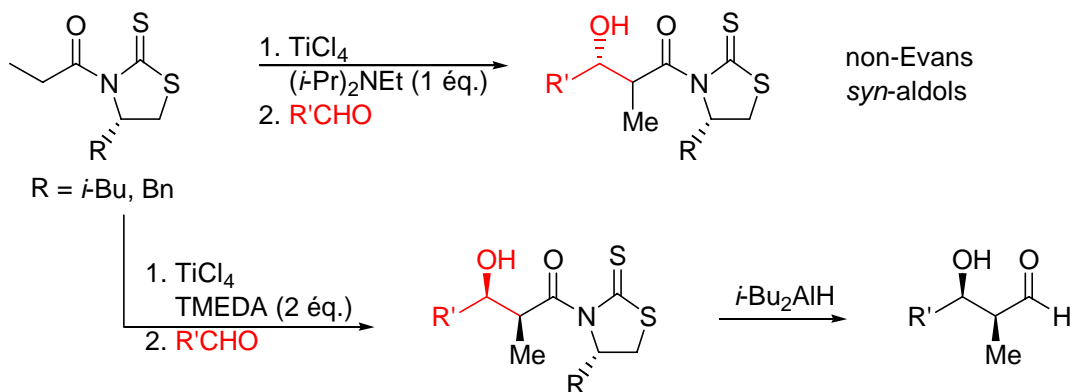
Autres méthodes: $\text{TiCl}_4 + \text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (DiMare); aldolate de bore + LiBH_4 (Patterson)

Problème 4.8: A l'aide de la méthode d'Evans (N-acyloxazolidines homochirales) proposer une voie d'accès aux produits suivants:



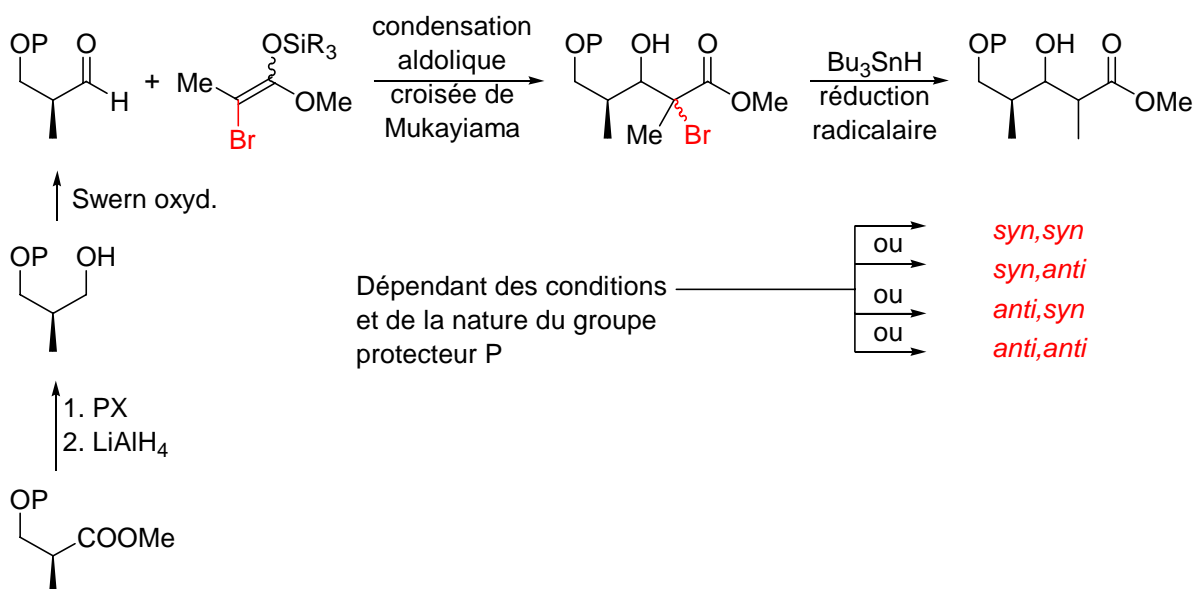
Problème 4.9: Expliquer les stéréosélectivités rapportées ci-dessous.⁵⁶

⁵⁶ Crimmis, M.T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775-777.



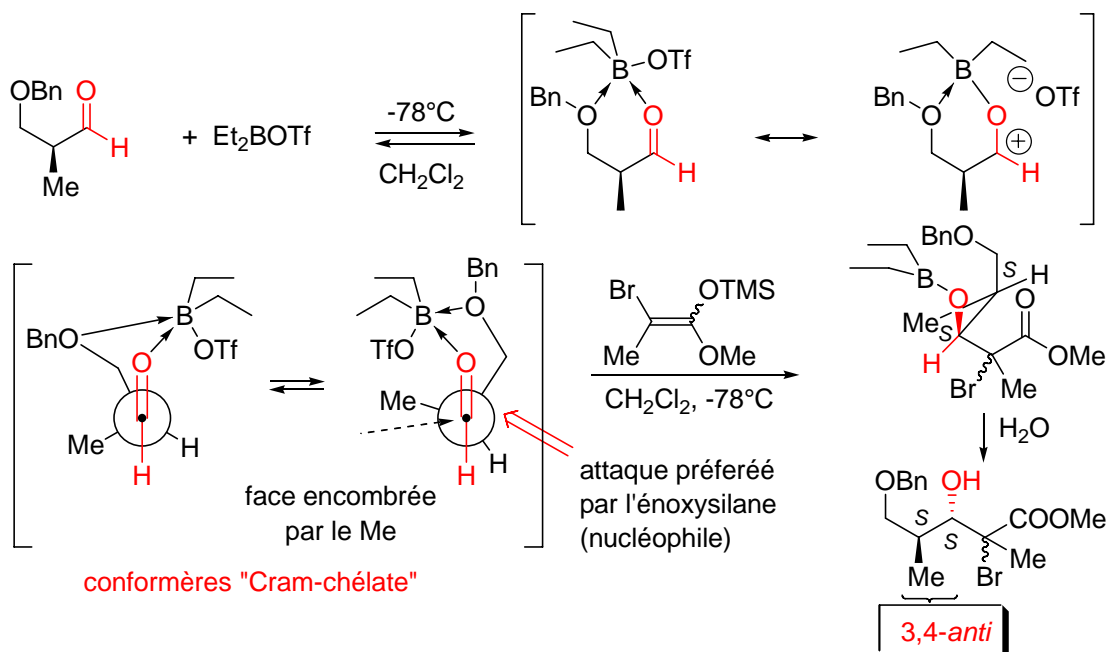
4.3. Synthèse de fragments polypropionates (stéréotriades) par condensation aldolique selon Mukaiyama et réduction radicalaire (Yvan Guindon).⁵⁷

Concept:

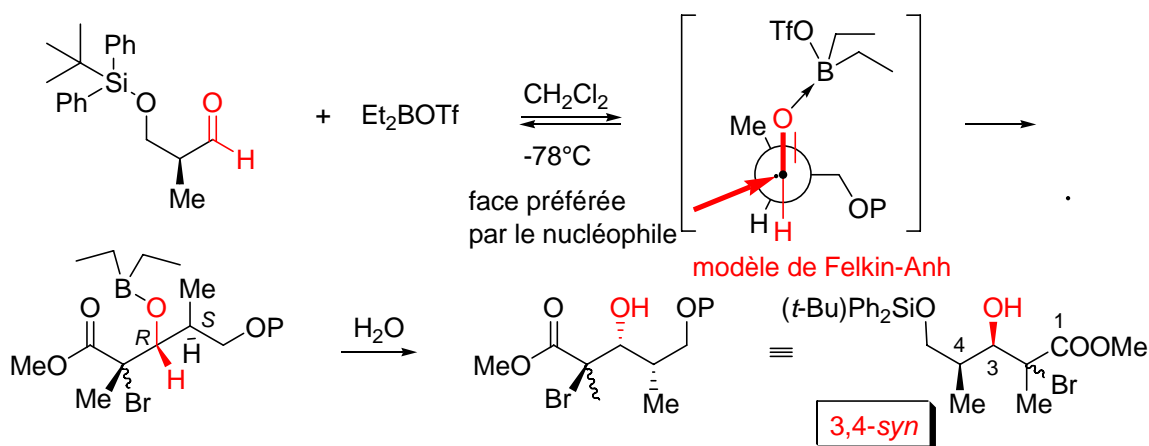


⁵⁷ Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7067-7071; Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1019-1022; Guindon, Y.; Brazeau, J.-F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2599-2602.

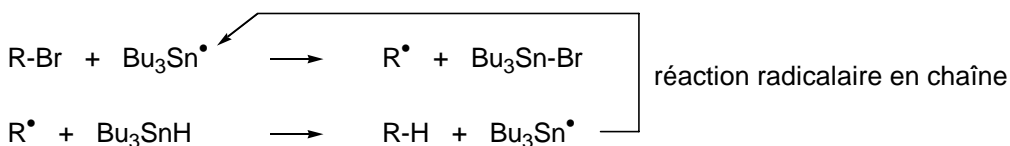
Avec un petit P, p. ex: PhCH₂=Bn, l'activation de l'aldéhyde par un acide de Lewis permet au conformère "**Cram-chélate**" de se voir attaqué sur sa face la moins encombrée par l'énoxysilane:



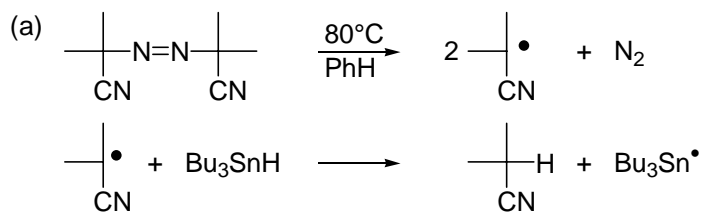
Avec un gros groupe protecteur P = *t*-BuPh₂Si (TBDPS), le conformère "**Cram chélate**" ne se forme pas, c'est le conformère "**Felkin-Anh**" qui subit l'attaque de l'énoxysilane sur sa face la moins encombrée:



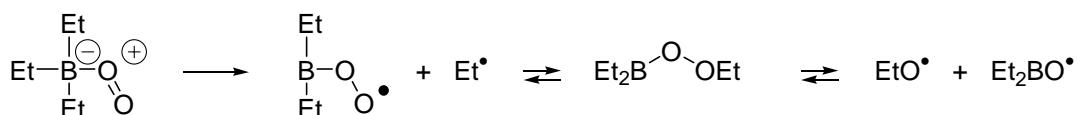
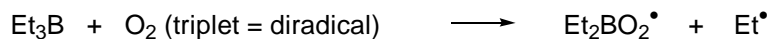
La réduction radicalaire du bromure par Bu₃SnH s'effectue de la façon suivante:



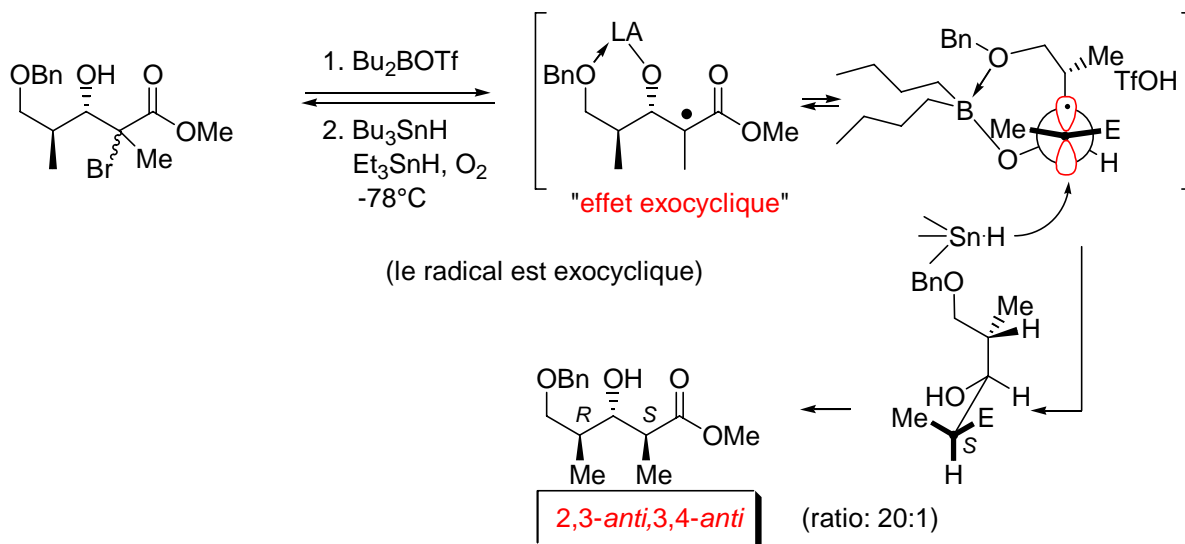
L'initiation (formation de Bu₃Sn[•]) peut se faire de diverses manières



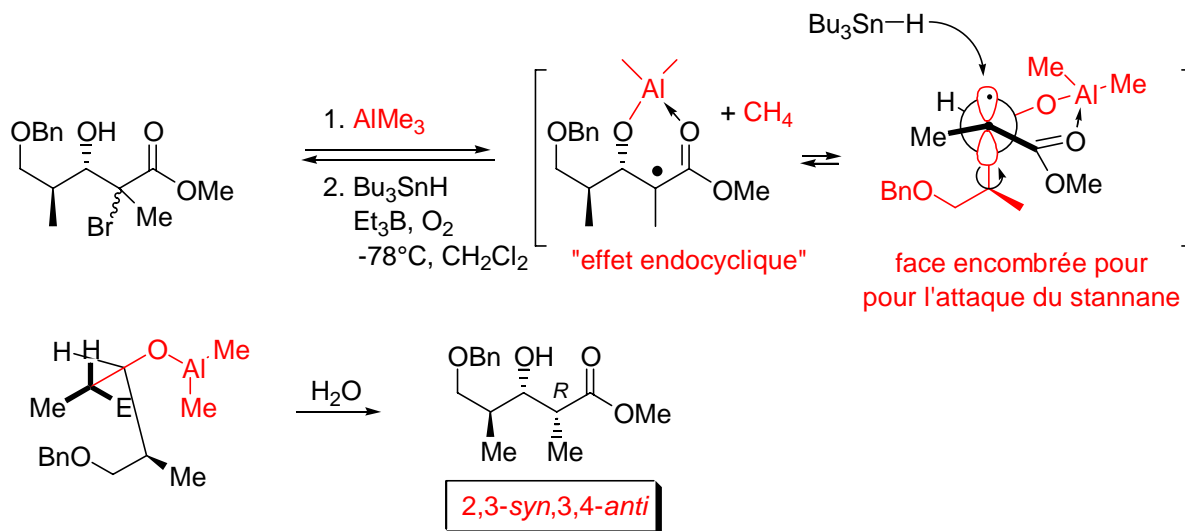
(b) Mieux, à basse température (-78°C):



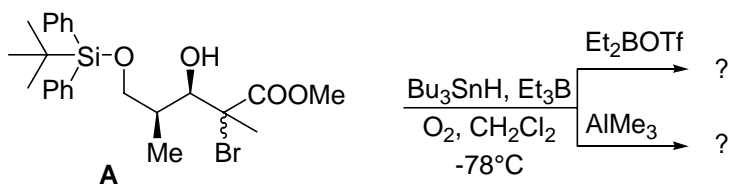
Selon la nature de l'acide de Lewis utilisé pour coordonner l'aldol bromé différentes diastéréosélectivités sont observées pour la réduction de l' α -bromoester. Guindon parle d'**effet exocyclique** ou d'**effet endocyclique**. Par exemple:



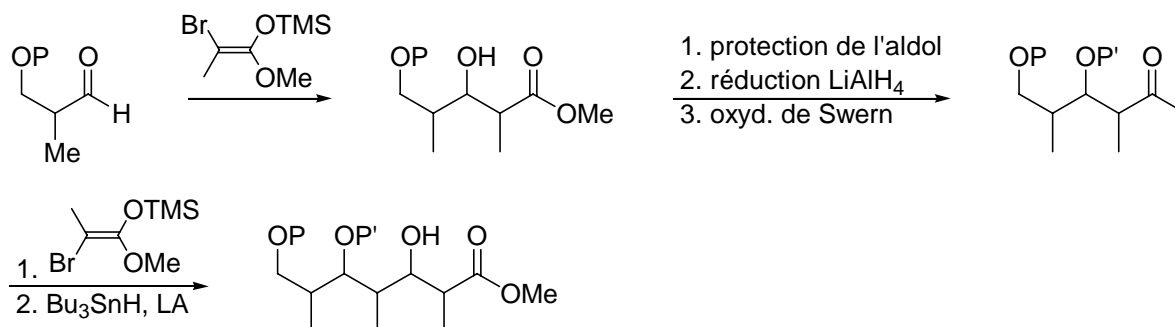
En utilisant un acide de Lewis plus oxyphile; par exemple:



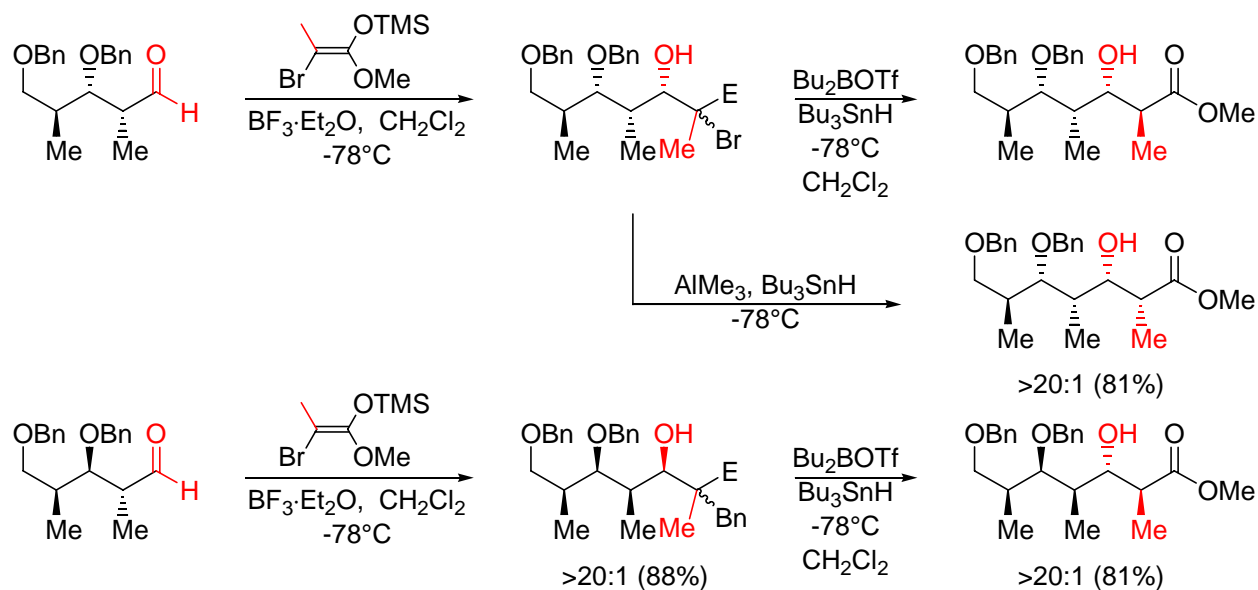
Problème 4.10: Quels sont les produits de réduction par $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ (-78°C) de l'aldol 3,4-*syn* suivant (**A**) en présence (a) de Et_2BOTf (1.2 équivalent) et (b) de Me_3Al (3 équivalents).



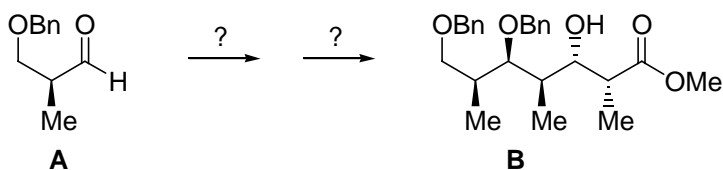
La méthode de Guindon peut être effectuée en itération:



Par exemple:

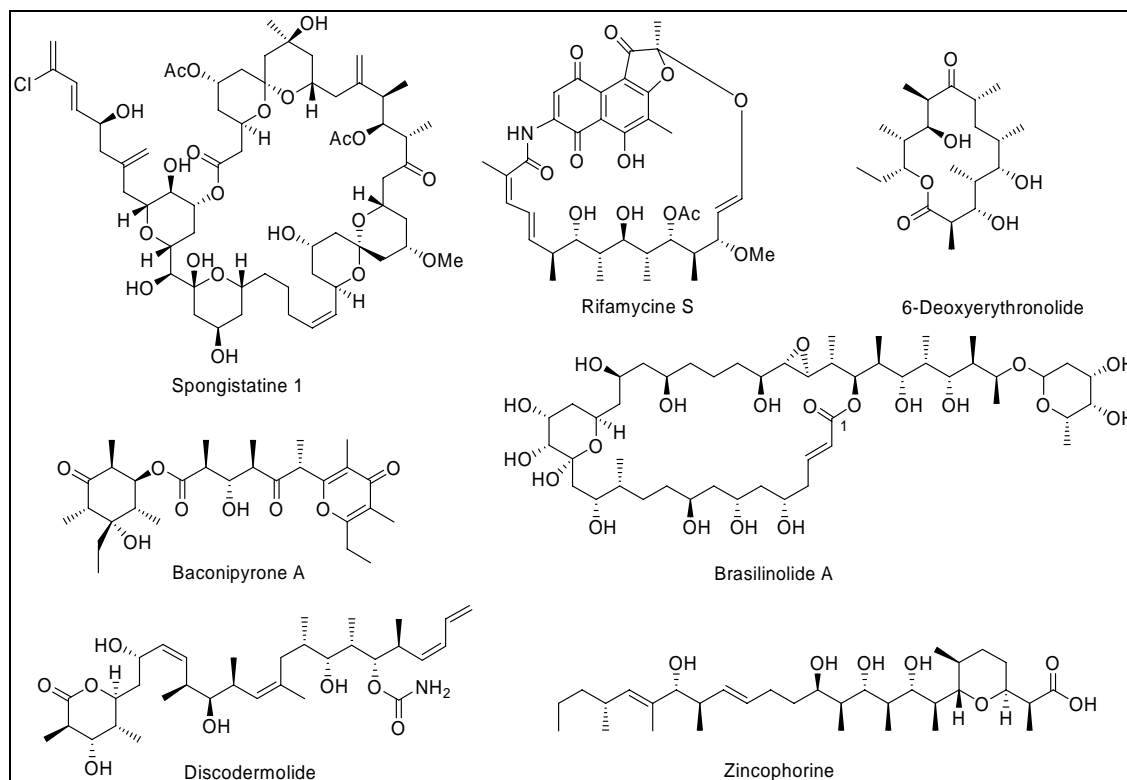


Problème 4.11: Proposer une voie de synthèse de **B** à partir de **A**.

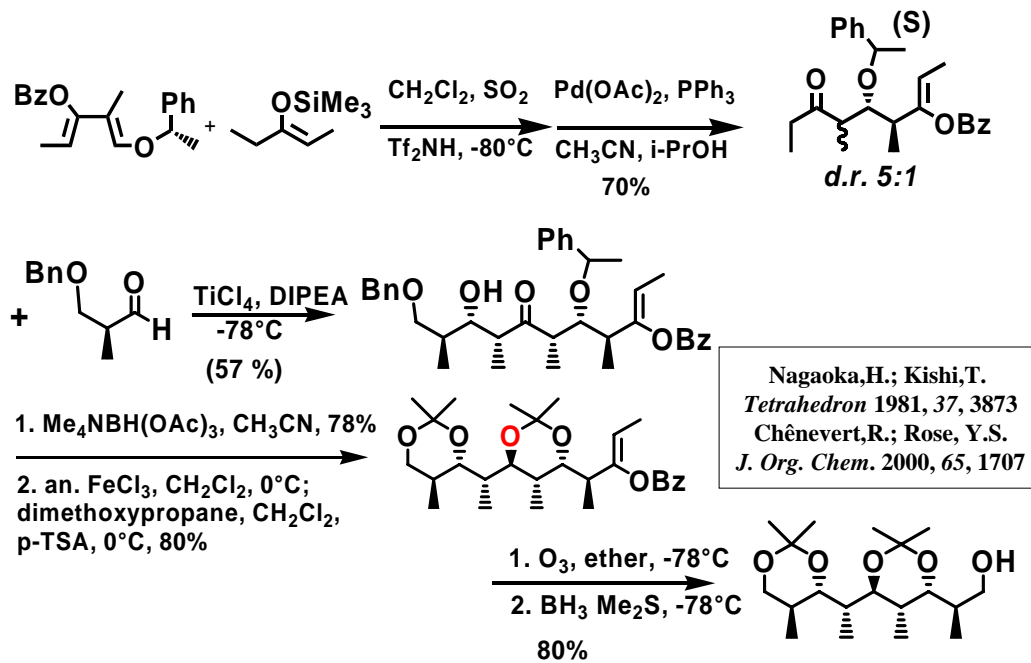
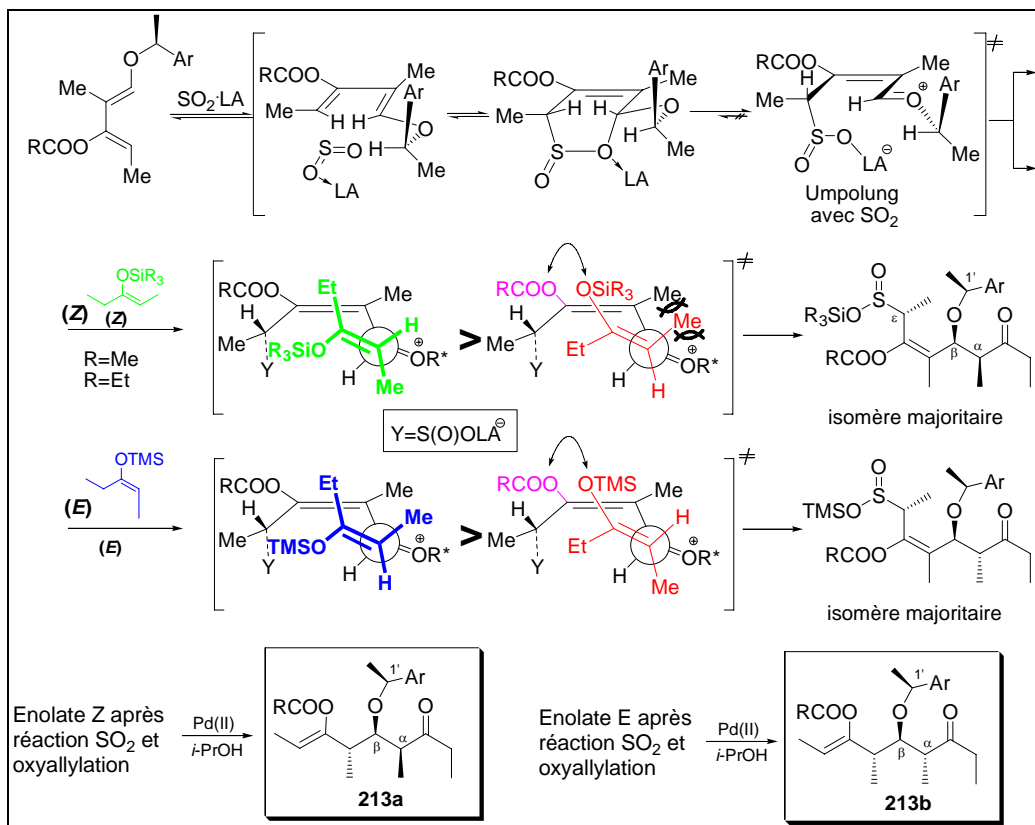


4.4. Polypropionates par la cascade de Vogel.

Les polypropionates sont constitués par une classe de molécules possédant un profil d'activité biologique exceptionnelle. Leurs structures sont relativement diverses, de composés comportant huit atomes de carbone, jusqu'à des composés tels que la brevixine B, qui contient 50 atomes de carbones dans sa chaîne. Quelques exemples représentatifs sont donnés ci-dessous :



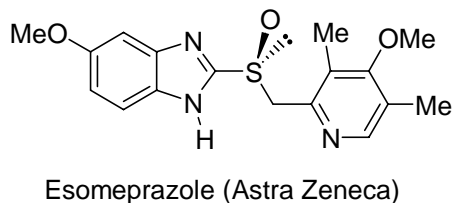
La cascade de Vogel (addition hétéro-Diels-Alder du SO_2 , ionisation en zwitterion de la sultine intermédiaire (Umpolung), réaction du zwitterion (électrophile) avec un énoxysilane (nucléophile) ce qui forme une liaison C-C, desulfurylation de l'intermédiaire sulfinate β,γ -insaturé par réaction retro-ene) produit des stéréotriades en une seule étape dont la configuration relative *syn,anti* et *anti,anti* dépend de la configuration (*Z*)- et (*E*)- de l'énoxysilane. Le nucléophile peut aussi être un allylsilane ou un 2-méthylidènepropa-1,3-diyl disilane. Dans ce dernier cas, des polycétides sont obtenus par double élongation de la chaîne. Des fragments polycétides et polypropionates énantiomériquement purs sont obtenus en utilisant le (1*R*)- ou le (1*S*)-phényléthanol comme auxiliaire chiral (1-alkoxydiènes).



Polypropionate de la
Ryfamicine S

4.5. Les sulfoxides chiraux⁵⁸

Le (±)-omeprazole (Losec, Prisolet) et son (S)-énantiomère (Nexium) sont les agents anti-ulcère les plus vendus dans le monde (6.2·10⁹ US\$ en 2000).

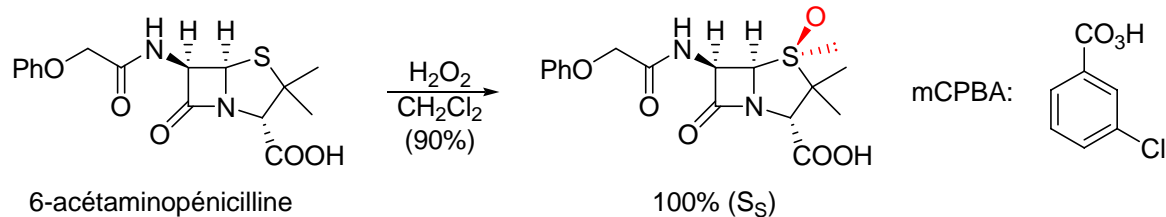
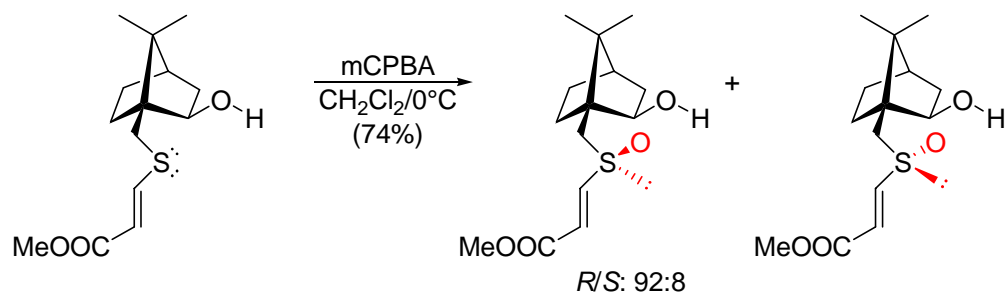
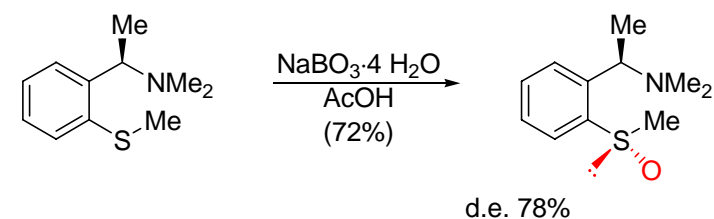


stéréomutation est lente à 25°C

$$\Delta H^\ddagger = 35\text{-}42 \text{ kcal/mol}$$

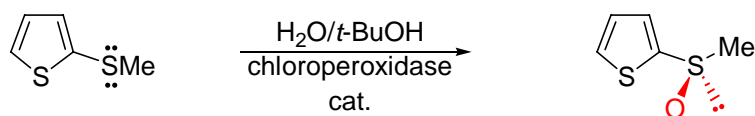
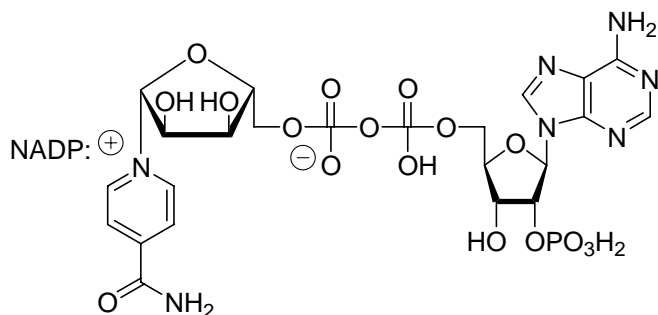
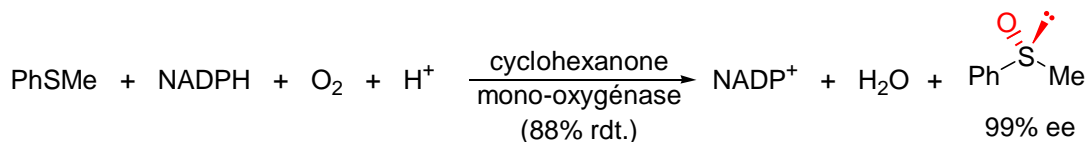
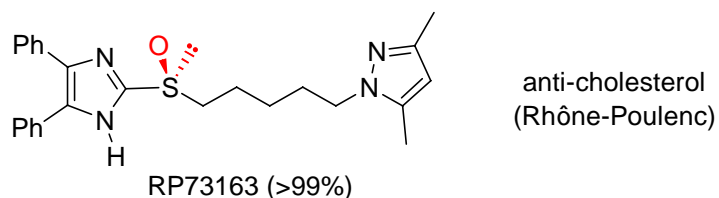
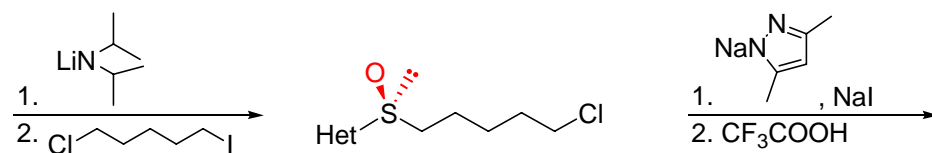
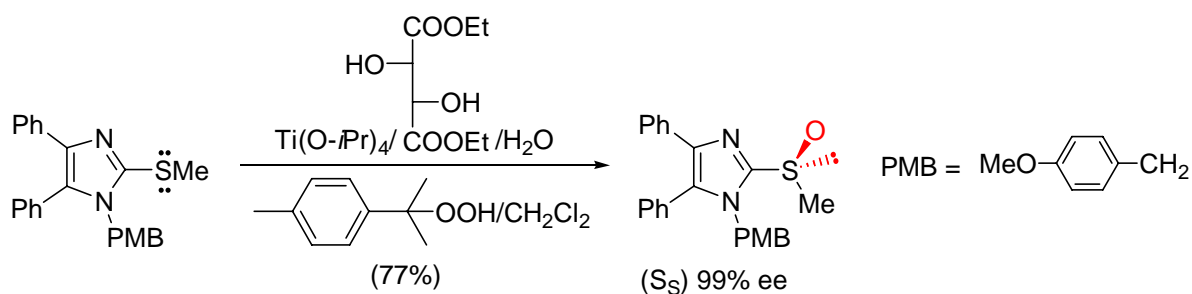
$$\Delta S^\ddagger = -8 \text{ à } +4 \text{ u.e.}$$

4.5.1. Sulfoxidations diastéréosélectives



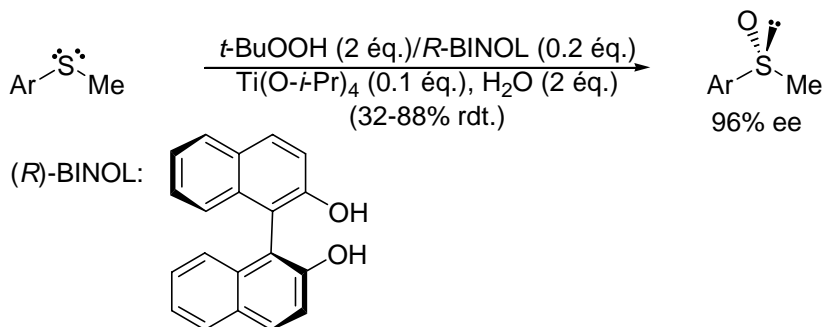
⁵⁸ Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705.

4.5.2. Sulfoxydations énantiosélectives

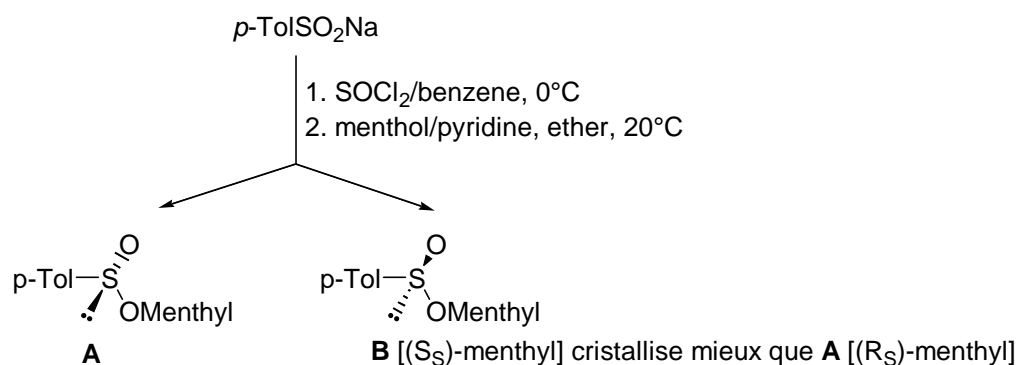
**Méthode Kagan:**

La même méthode permet de préparer l'isomeprazole (>94% ee) à partir du sulfure correspondant.

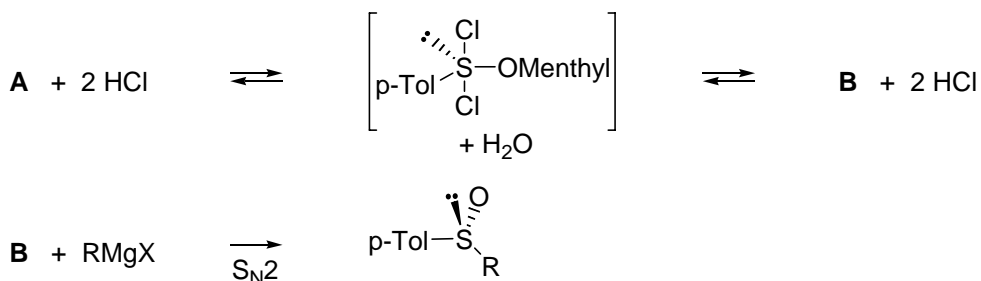
Méthode Uemura



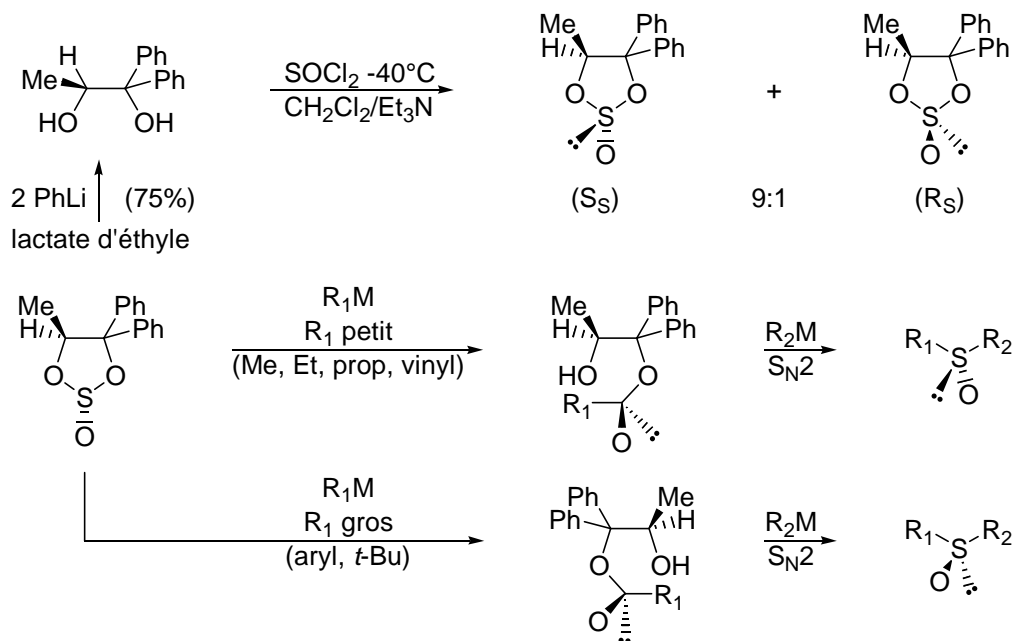
4.5.3. Méthode Mioskowski et Soladié/Andersen



En traitant le mélange de ces deux diastéréomères **A** + **B** dans l'acétone/HCl à -20°C , **B** cristallise avec 80% de rendement. **A** est équilibré avec **B** via

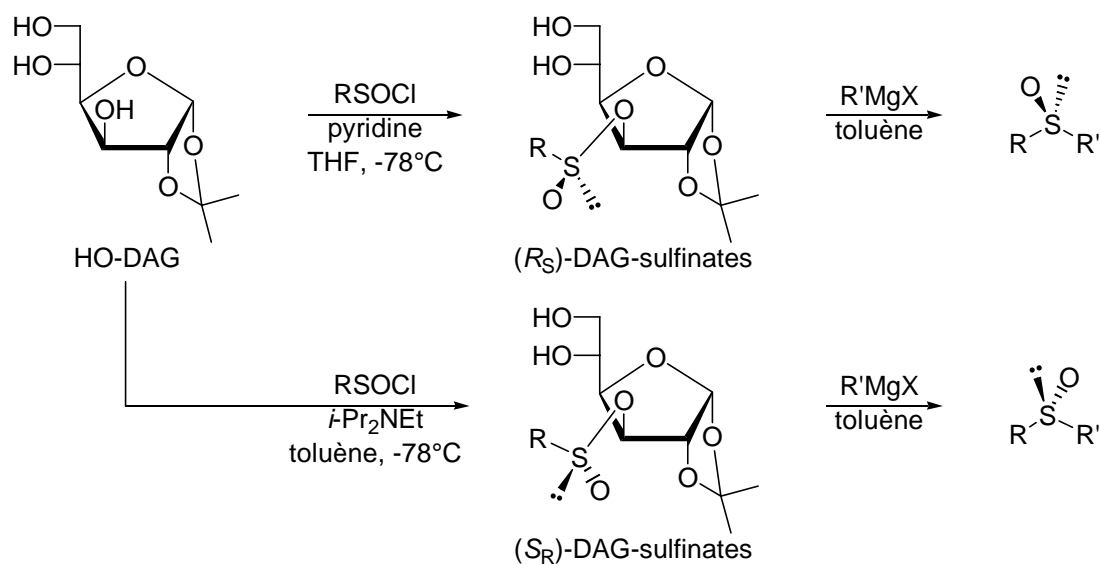


4.5.4. Méthode des sulfites cycliques (Kagan)

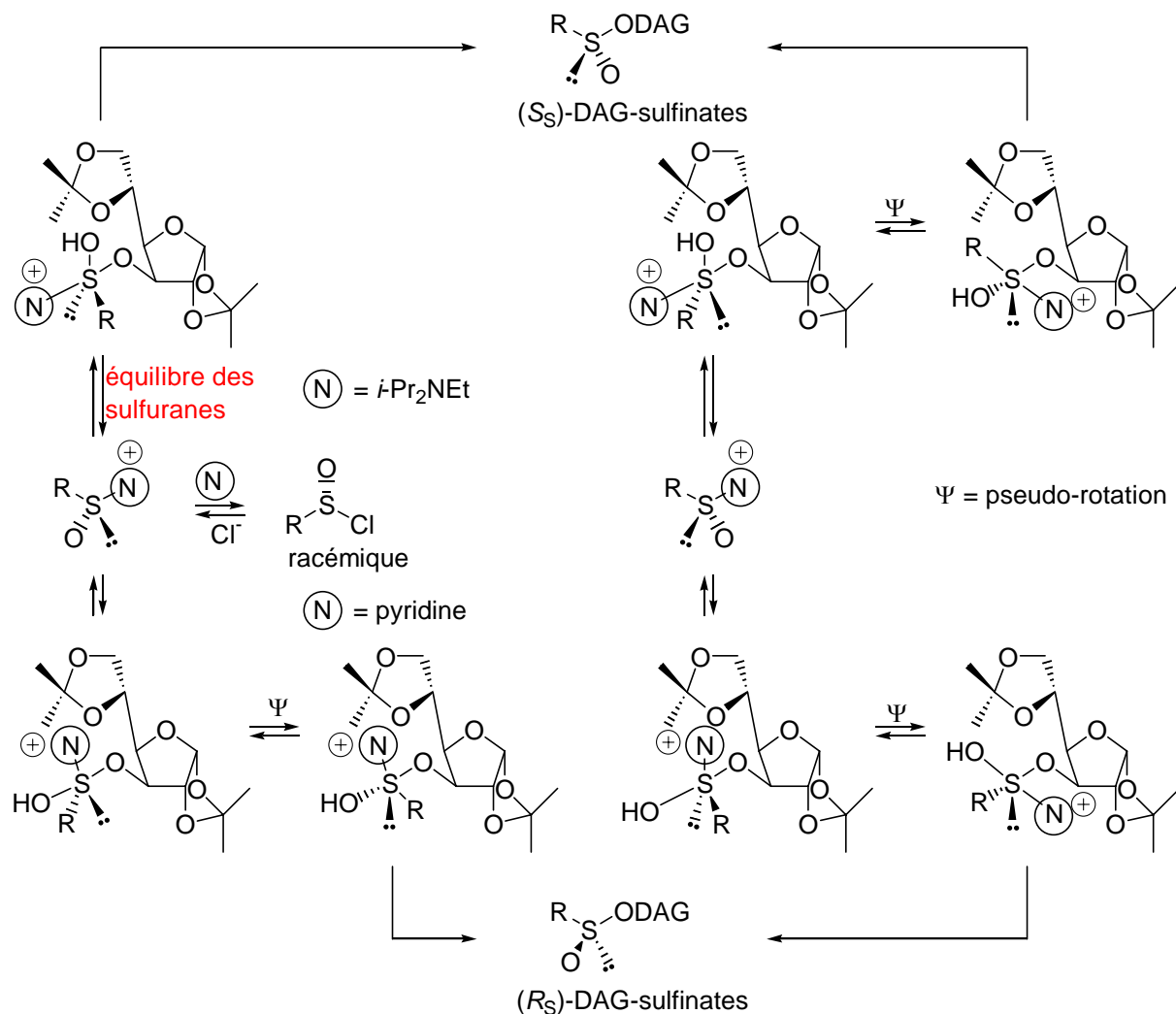


4.5.5. La méthode du diacétone-glucose

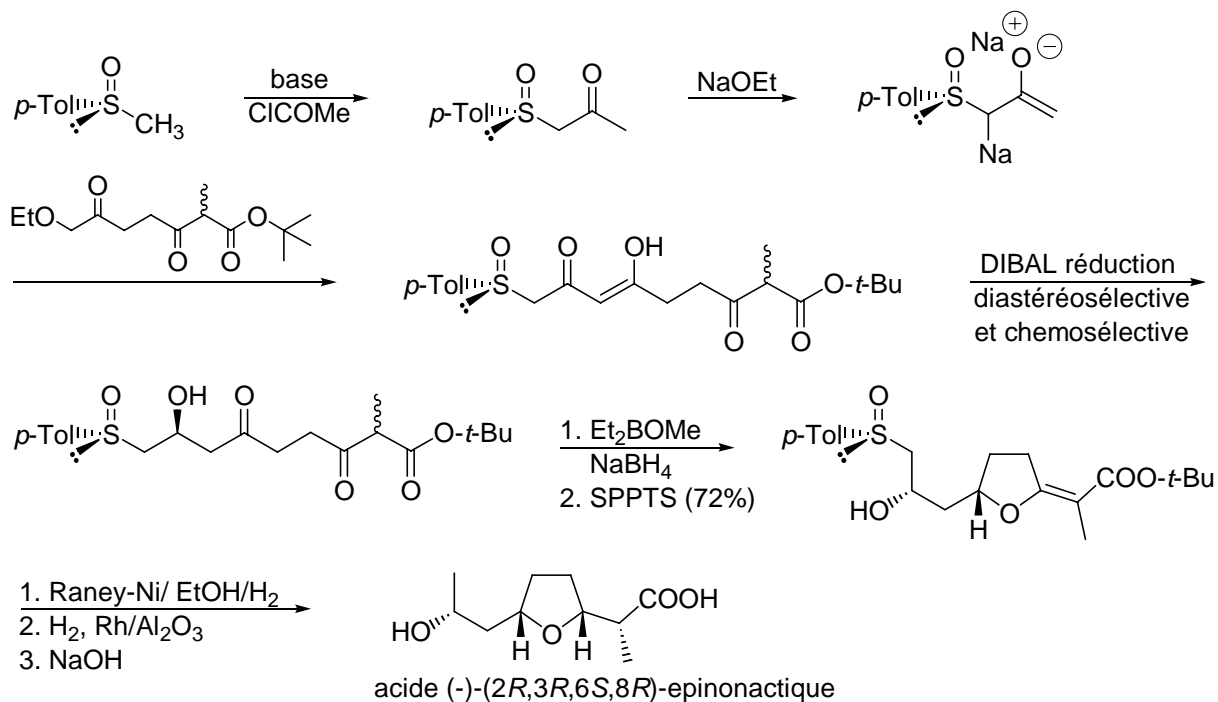
→ un seul auxiliaire chiral fournit les deux sulfonides énantiomères

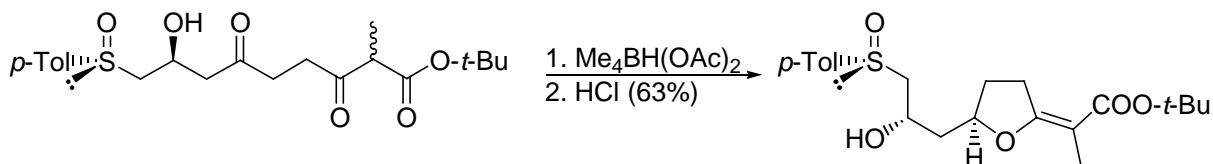


Mécanisme

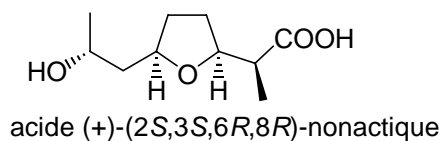


4.5.6. Synthèse asymétrique avec sacrifice du sulfoxide chiral

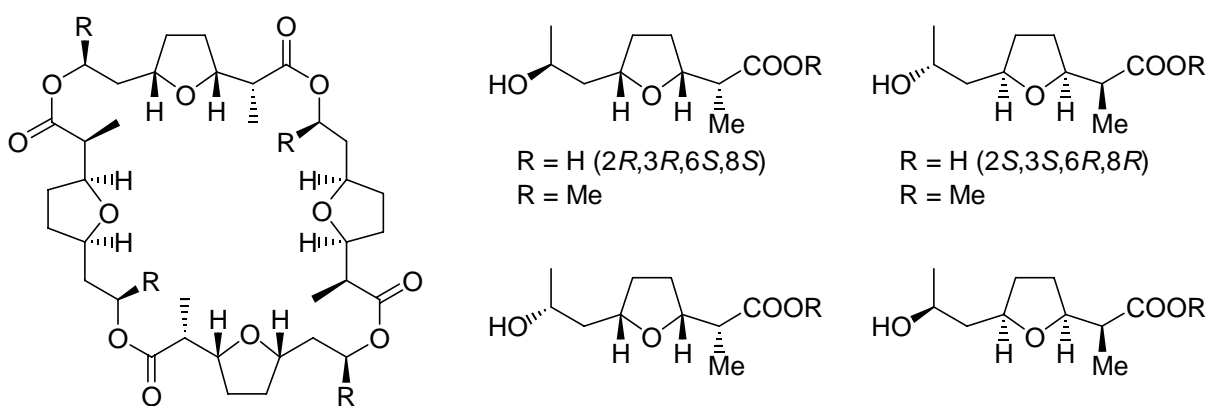




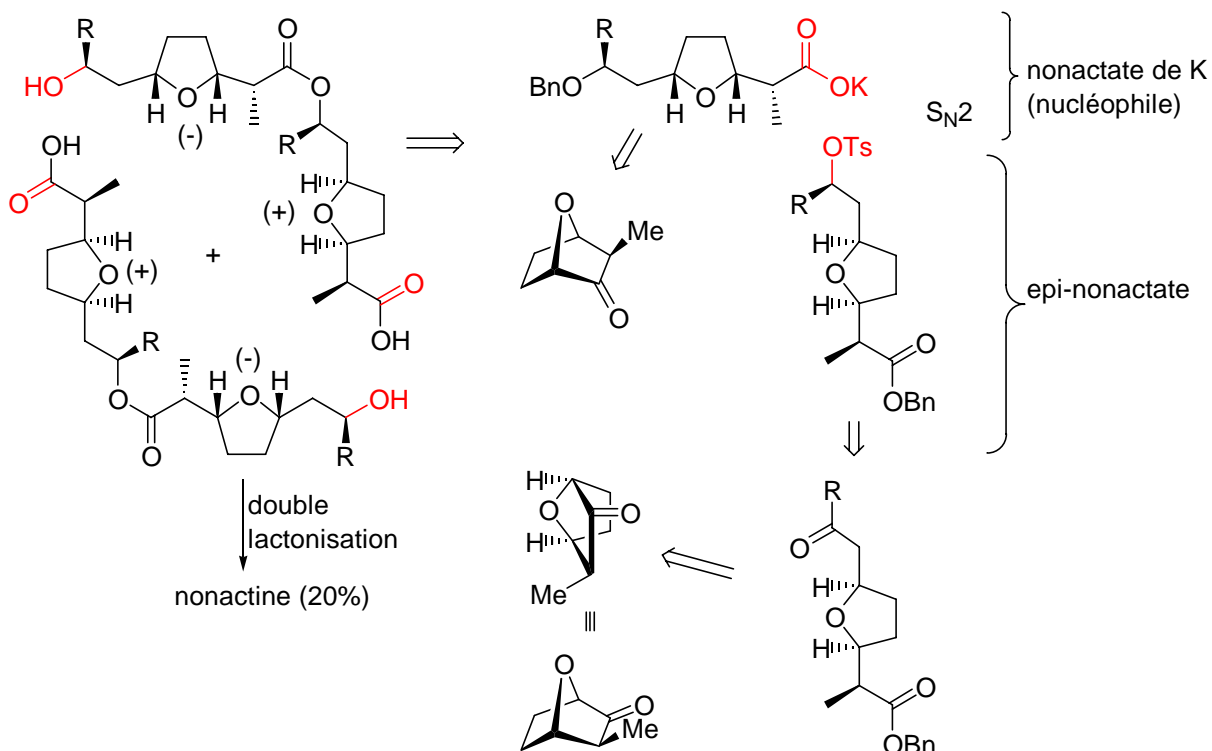
1. desulfurization
2. hydrogénation
3. saponification



Les énantiomères de ces produits sont obtenus de la même façon en utilisant (S_S)- p -TolSOMe. On peut ainsi préparer la nonactine selon la méthode de Schmidt.⁵⁹ La nonactine (**1**) est l'homologue du plus petit des antibiotiques de la famille des actines isolées de *Streptomyces*. Elle se compose de deux unités acide (-)-nonactique et de deux unités acide (+)-nonactique, arrangées selon la symétrie S_4 (Prelog).

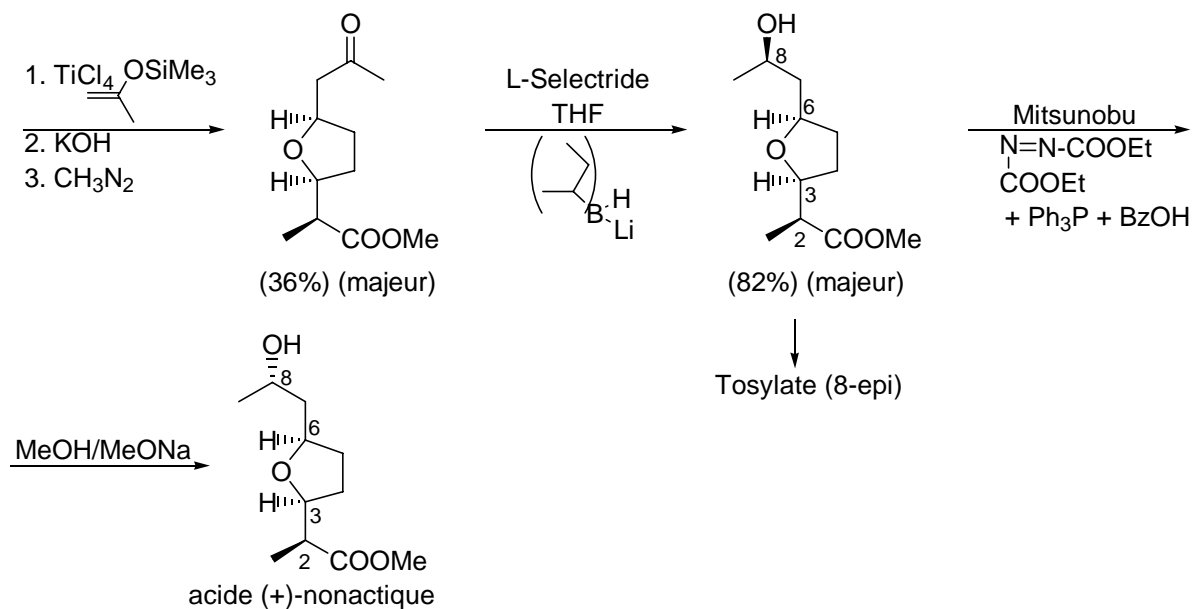
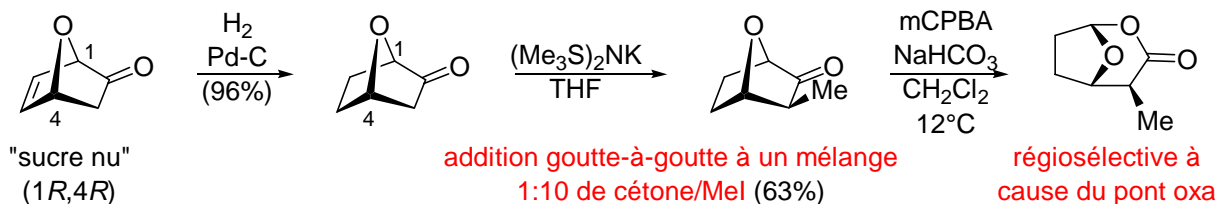


Synthèse selon Schmidt:

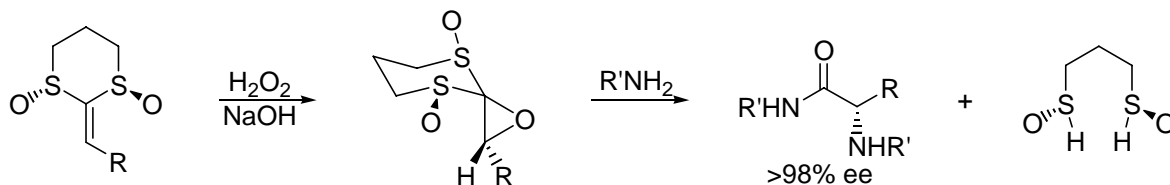
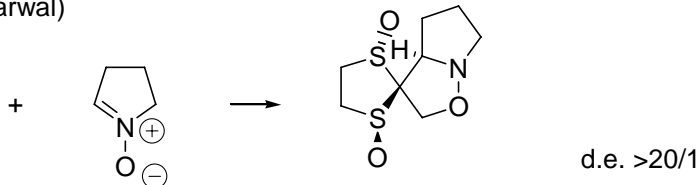
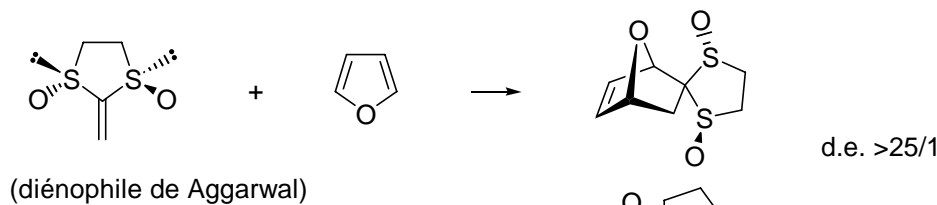
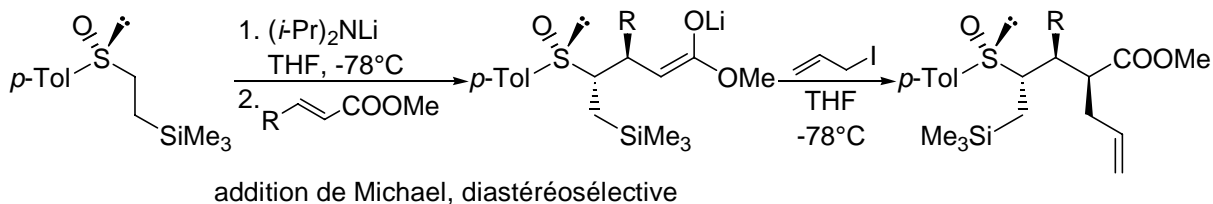


⁵⁹ Schmidt, U.; Werner, J. *Synthesis* **1986**, 986.

Autre synthèse des acides (+)- et (-)-nonactique et epinonactique:⁶⁰

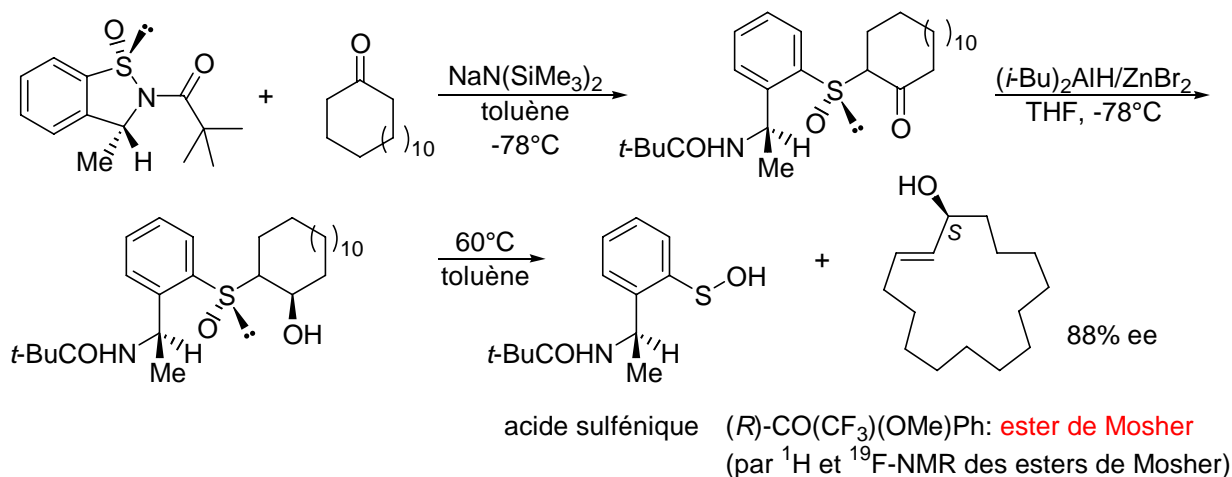


Autres exemples d'application de sulfoxydes homochiraux:⁶¹

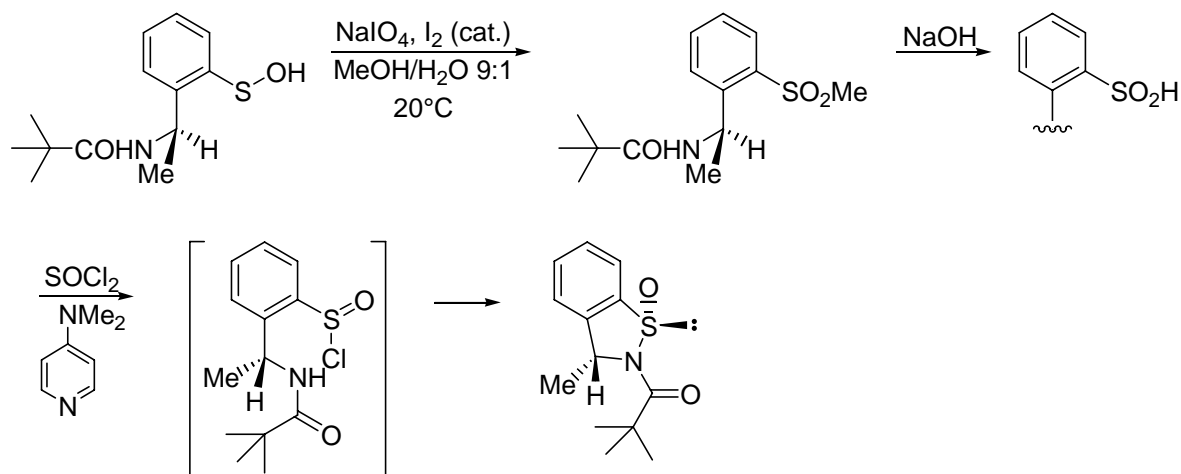


⁶⁰ Warm, A.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 690.

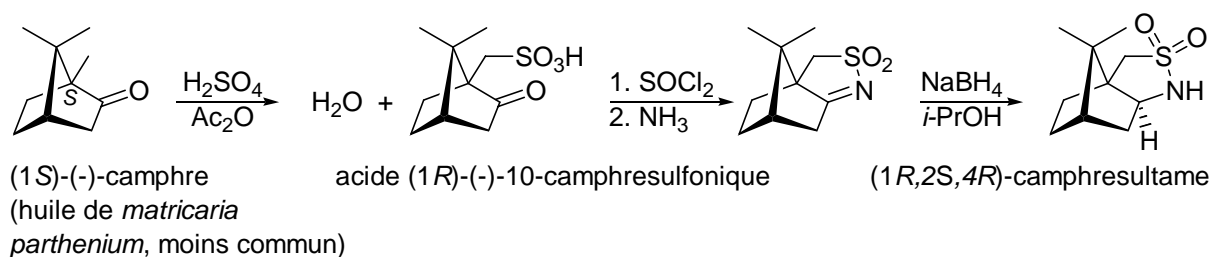
⁶¹ Aggarwal, V. K. et al. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3481; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2771; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7128.

4.5.7. Synthèse asymétrique avec récupération du sulfoxyde chiral⁶²

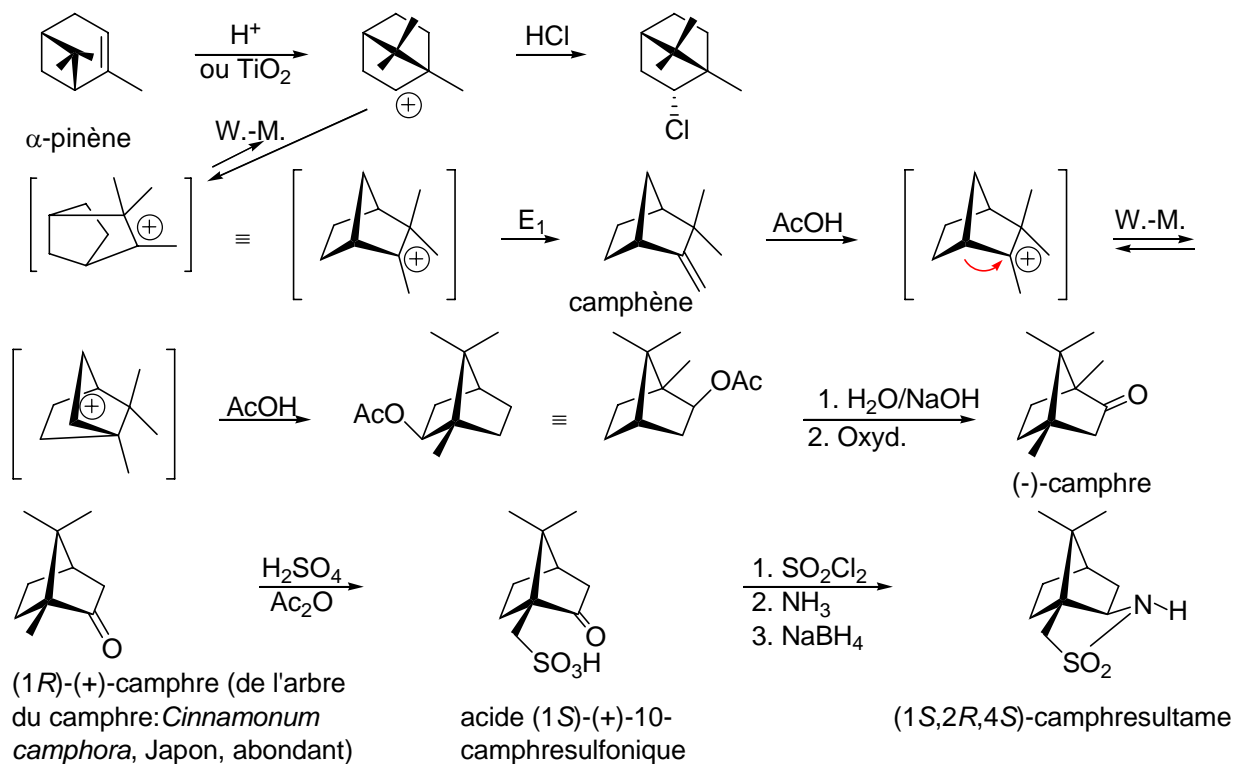
Récupération de l'auxiliaire chiral:



4.6. Les camphresultames d'Oppolzer

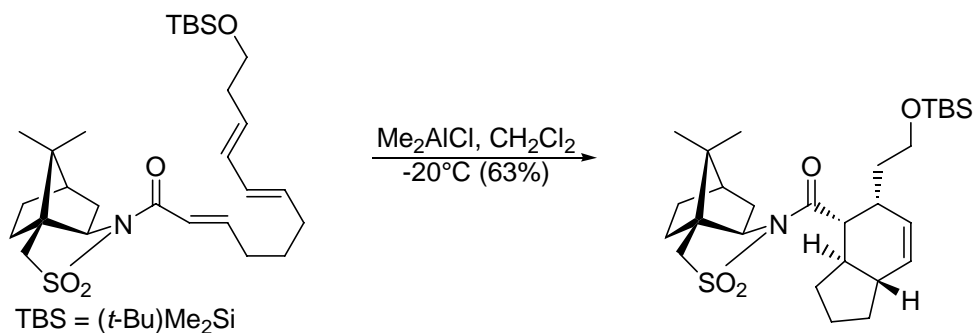
Synthèse⁶³, Réaction de Reyhler⁶⁴⁶² Linney, I. D.; Tye, H.; Wills, M.; Butlin, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1785.⁶³ Weismiller, M. C.; Towson, J. C.; Davis, F. A. *Org. Synth.* **1990**, 69, 154; Oppolzer, W.; Chapuis, C., Bernadinelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1397.⁶⁴ Reyhler, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1898**, 19, 120.

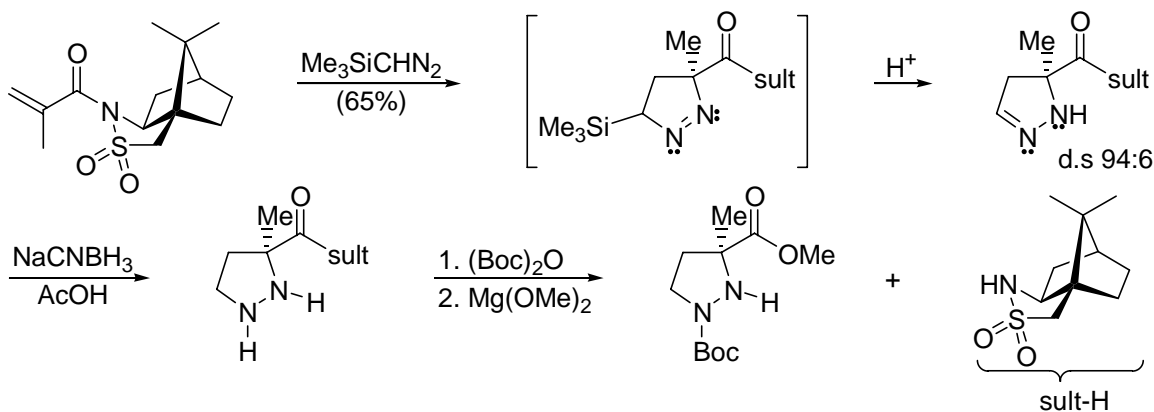
Synthèse technique du (-)-camphre (rappel, voir chap. 3.1.1)



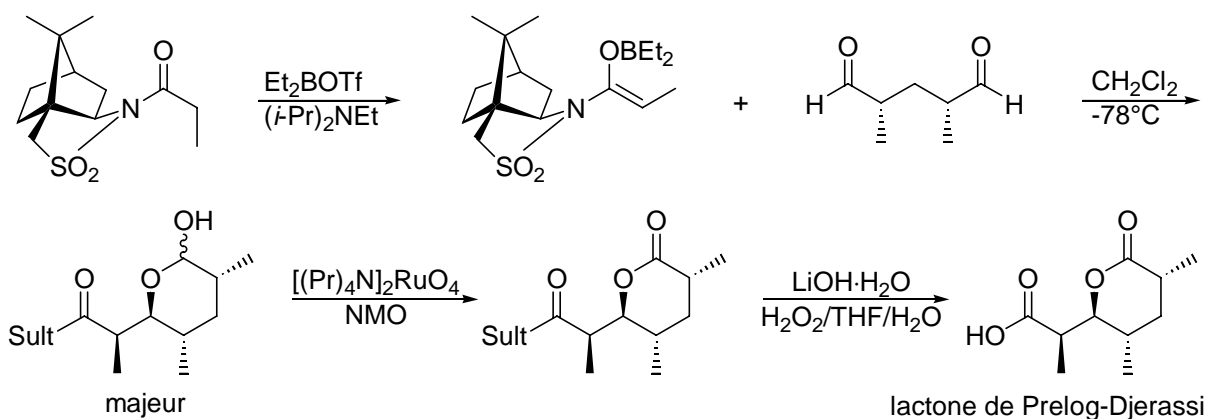
4.6.1. Cycloadditions diastéréosélectives

Ex: Diels-Alder intramoléculaire

Ex: Addition dipolaire de Me₃SiCHN₂⁶⁵⁶⁵ Mish, M. R.; Guerra, F. M.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8379.

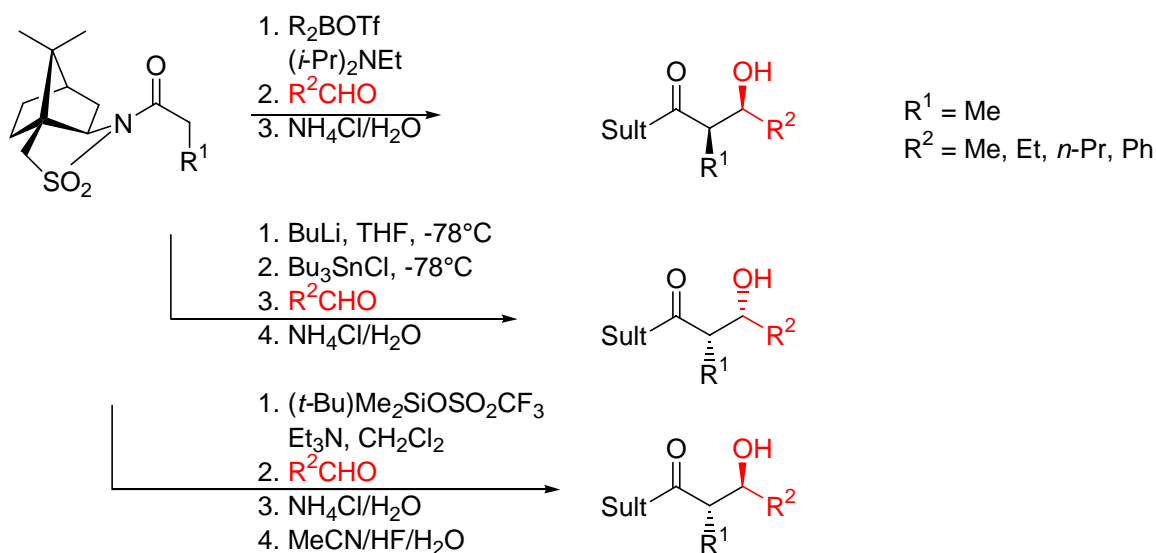


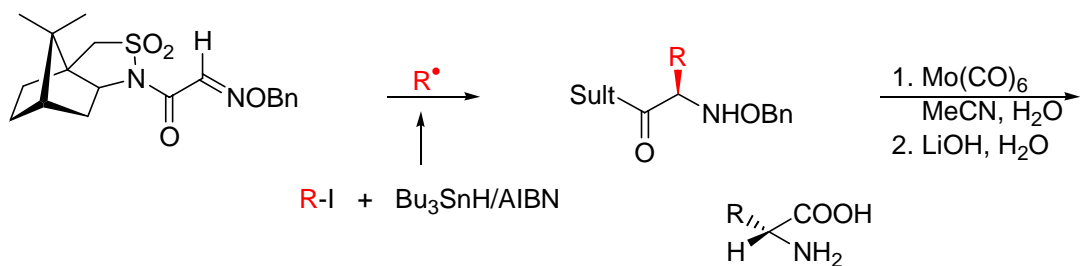
4.6.2. Synthèse de polypropionates



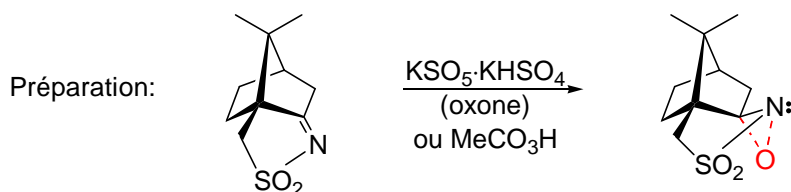
+ (1S,2R,4S)-camphresultame

Diastéréosélectivité des aldolisations croisées

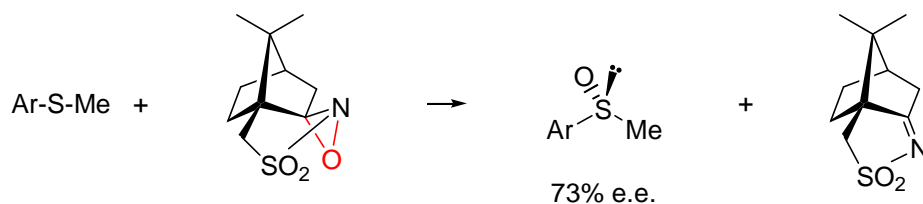
4.6.3. Addition de radicaux: synthèse d'acides α -aminés⁶⁶⁶⁶ Miyabe, H., Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 176.



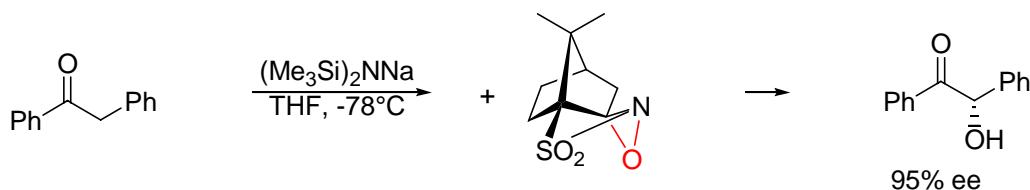
4.7. (Camphorylsulfonyl)oxaziridines⁶⁷



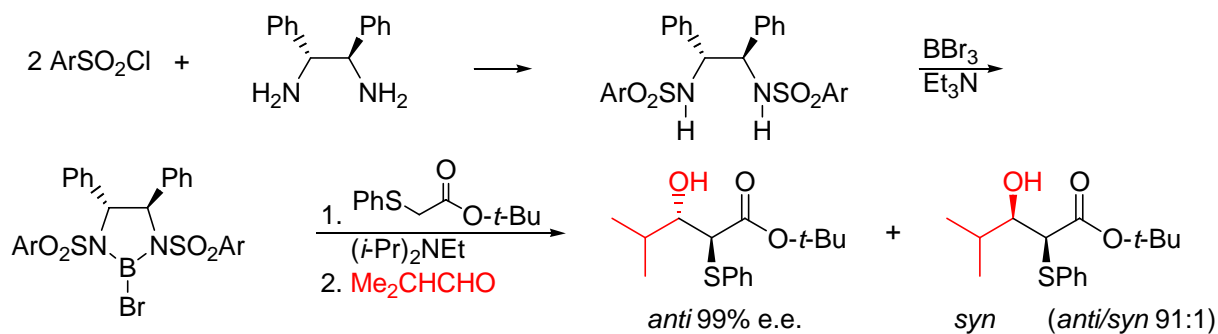
4.7.1. Oxydation asymétrique des sulfures



4.7.2. Oxydation asymétrique des énolates



4.8. Diazaborolidines chirales⁶⁸



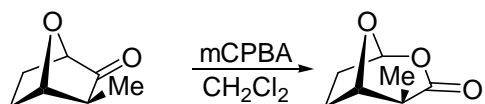
⁶⁷ Davis, F. A.; Weismiller, M. C.; Murphy, C.; Thimma, R. R.; Chen, B. C. *J. Org. Chem.* **1992**, *53*, 7274.

⁶⁸ Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2769.

Problème 4.12: Proposer une synthèse du (*R*)-BINOL

Problème 4.13: Expliquer la diastéréosélectivité des réductions des β -oxosulfonides chiraux (p. ex. Chap. 4.4.6).

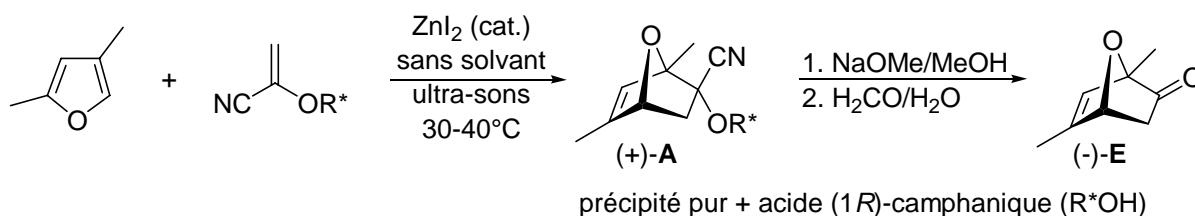
Problème 4.14: Expliquer la haute régiosélectivité du réarrangement de Baeyer-Villiger suivant:



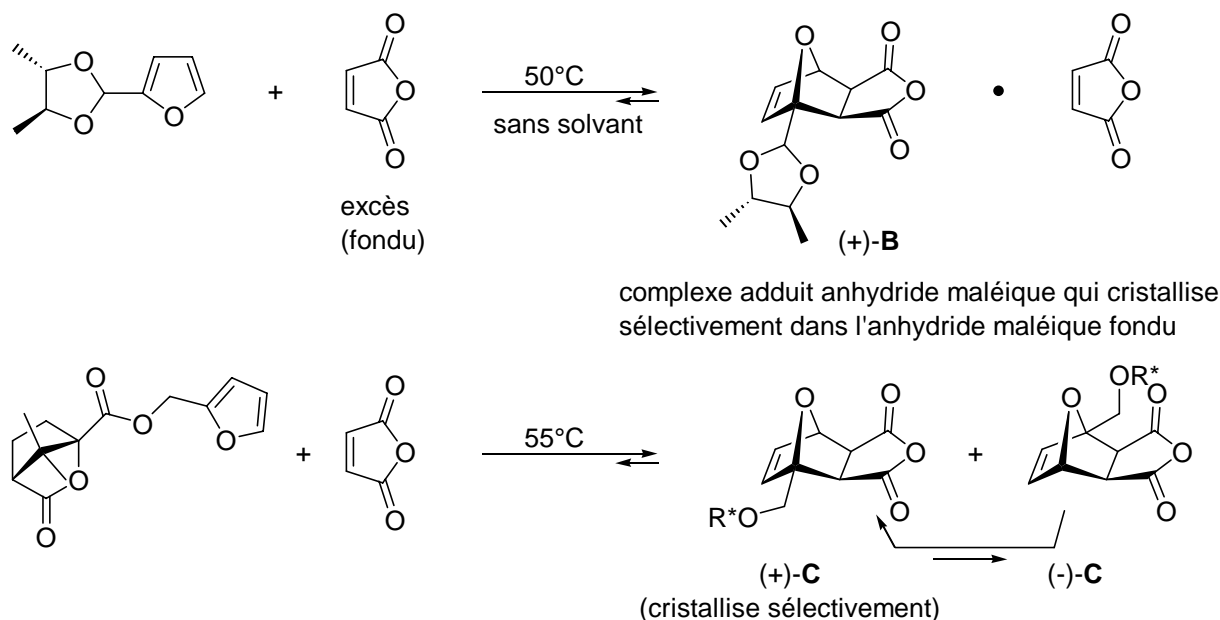
Problème 4.15: Proposer un mécanisme pour la transformation de Reyckler transformant le camphre en acide camphresulfonique.

4.9. Diastéréosélection thermodynamique

Dans les plupart des exemples de réactions présentées aux chapitres 4.1-4.7 les diastéréosélectivités étaient contrôlées par la cinétique (vitesse relative des réactions concurrentes, sélectivité faciale des systèmes π , etc.). Ces réactions étaient effectuées sous des conditions les rendant irréversibles (réactants \rightleftharpoons produits). Pour des réactions réversibles (réactants \rightleftharpoons produits) la diastéréosélectivité est contrôlée par la différence de stabilité des diastéréomères, ou par déplacement d'un équilibre par changement de phase (distillation, cristallisation, extraction). Dans l'exemple suivant⁶⁹ on précipite sélectivement (ce qui déplace l'équilibre) un des diastéréomères formés réversiblement par cycloaddition selon Diels-Alder du 2,4-diméthylfurane sur le camphanate de 1-cyanovinyle.⁷⁰ La saponification de l'adduit (+)-**A** suivi d'un traitement à la formaline donne l'énone (-)-**E** (un "sucre-nu" de la deuxième génération) soluble dans un solvant organique comme Et₂O, AcOEt ou toluène, et, dans la phase aqueuse, le camphanate de sodium. Après séparation des phases, la phase aqueuse est acidifiée pour faire précipiter l'acide camphanique. Ainsi l'auxiliaire chiral est récupéré et peut être recyclé pour refaire du diénophile.



Cette méthode de synthèse diastéréosélective par cristallisation diastéréosélective est applicable à d'autres réactions réversibles. Par exemple:⁷¹



⁶⁹ Vogel, P.; Cossy, J.; Plumet, J.; Arjona, O. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13521.

⁷⁰ Sevin, A.-F.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5920.

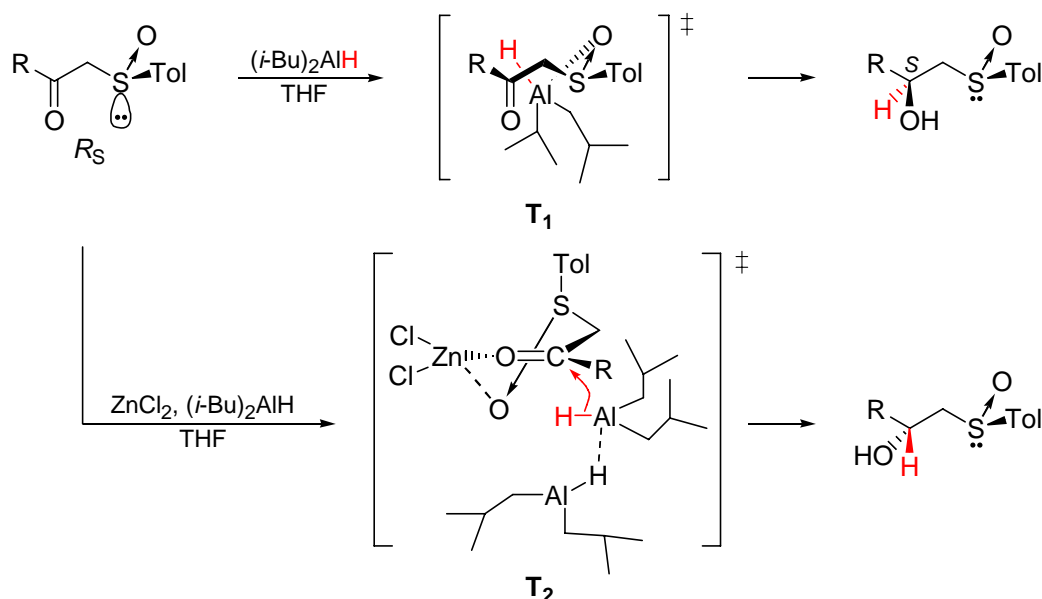
⁷¹ Guidi, A.; Theurillat-Moritz, V.; Vogel, P.; Pinkerton, A.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3153; Theurillat-Moritz, V.; Vogel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3163.

4.10. Deux énantiomères en utilisant un auxiliaire chiral

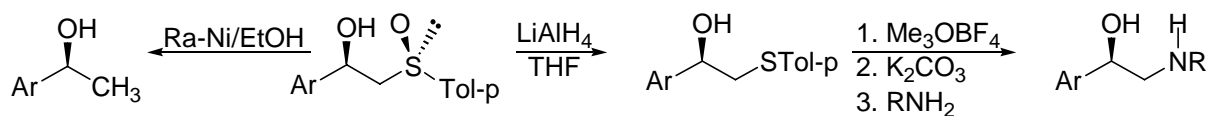
Les auxiliaires chiraux les plus utiles sont ceux qui existent sous leurs deux formes énantiomères et avec une grande pureté énantiomérique (e.e. >99%).

Ex: acide (+)- et (-)-tartrique, acide (+)- et (-)-camphanique, acide (+)- et (-)-camphresulfonique, (+)- et (-)-1,2-diphényléthane-1,2-diamine, (+)- et (-)-menthol, (+)- et (-)-limonène.

Parfois, le changement des conditions de réactions d'une substance homochirale permet d'aboutir à deux ou plusieurs types de diastéréomères.

4.10.1. La réduction de β -oxosulfoxides en β -hydroxysulfoxides

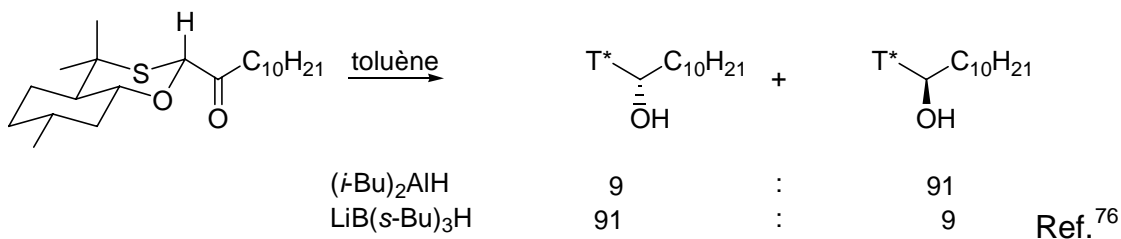
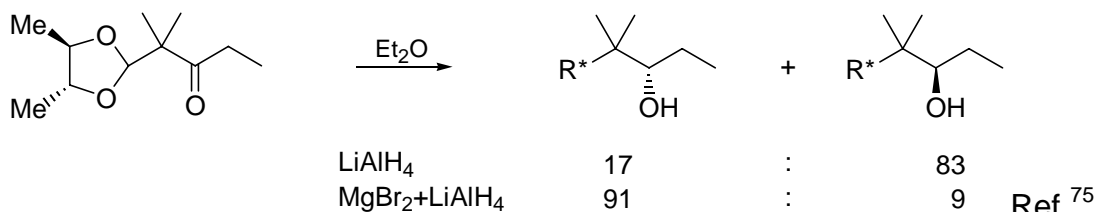
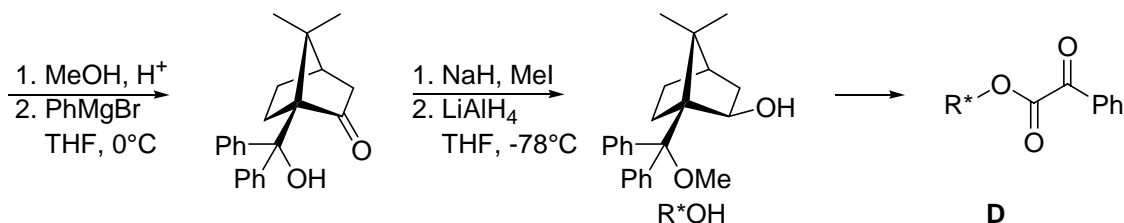
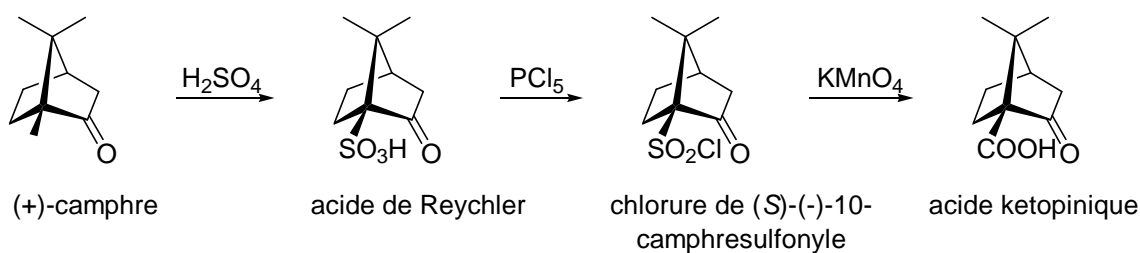
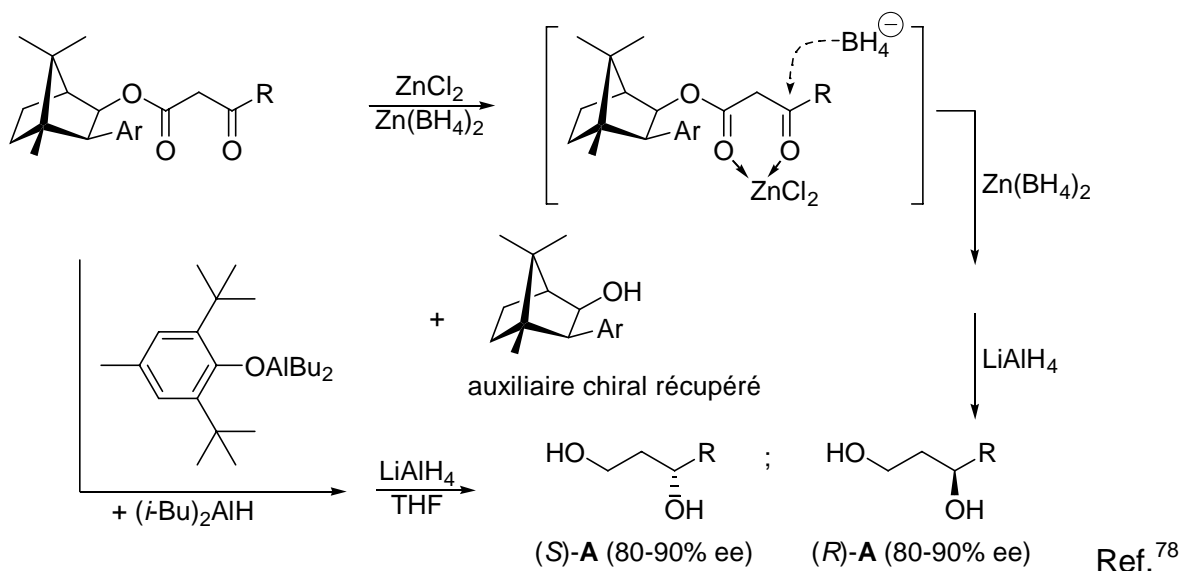
Avec $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, le transfert d'hydrure se fait de façon intramoléculaire dans un état de transition T_1 adoptant une conformation chaise.⁷² En présence d'un acide de Lewis polycordinant comme ZnX_2 , l'attaque de l'hydrure se fait sur un complexe où les deux centres oxygénés (basiques, $\text{C}=\text{O}$, $\text{S}=\text{O}$) sont coordonnés à l'acide de Lewis, complexe adoptant une conformation pseudo-chaise. La face la moins encombrée du carbonyle reçoit l'hydrure (état de transition T_2).⁷³ Après désulfurisation avec du nickel de Raney on obtient les alcools secondaires correspondants (perte de l'auxiliaire chiral). On peut aussi réduire le sulfoxide au LiAlH_4 et substituer le sulfure ainsi obtenu par une amine, ce qui permet la synthèse énantiosélective des aminoalcools correspondants.⁷⁴

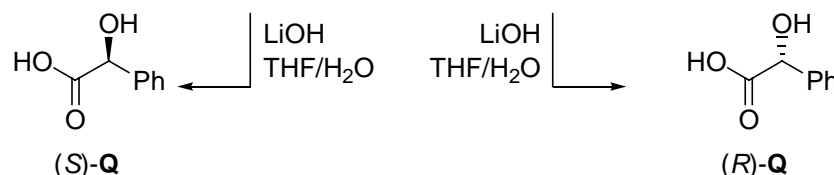
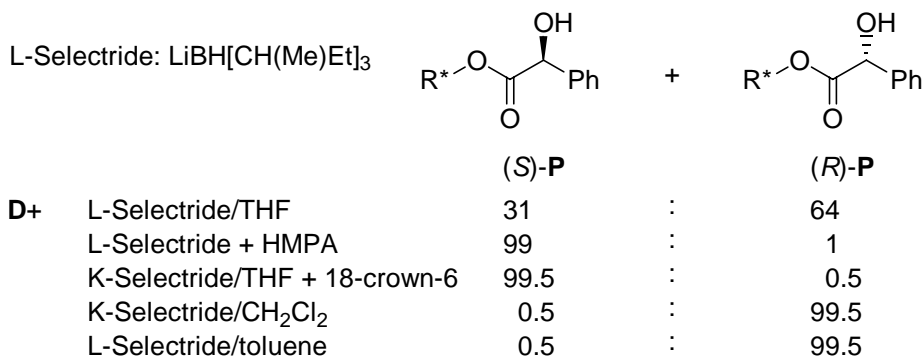


⁷² Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185.

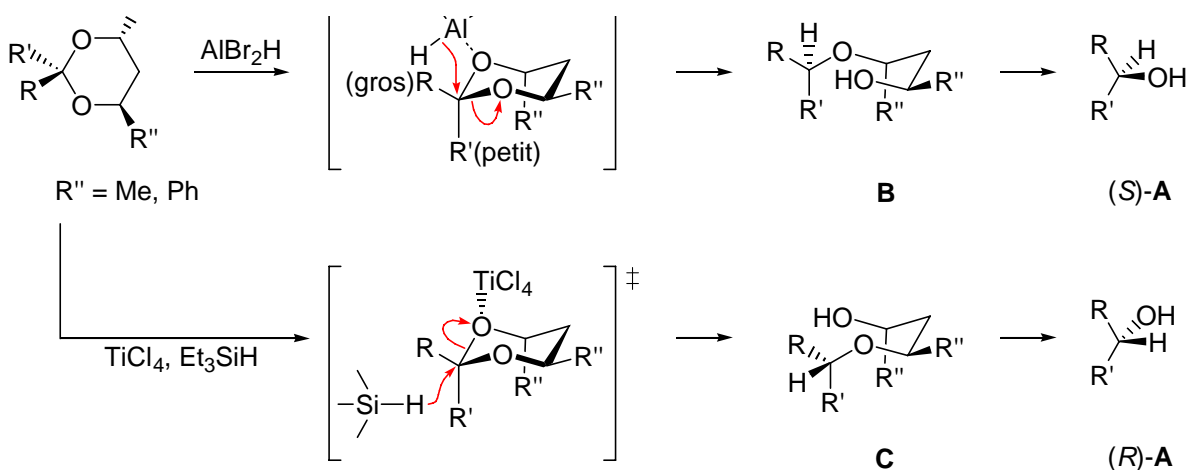
⁷³ Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J. H.; Rubio, A.; Sanchez, J.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.

⁷⁴ Solladié-Cavallo, A.; Simon-Wermeister, M. C.; Farkhani, D. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 390.

4.10.2. Réduction des β -oxoacétals4.10.3. Réduction des oxoesters⁷⁷⁷⁵ Alexakis, A.; Mangerey, P. *Tetrahedron:Asymmetry* **1990**, 1, 477.⁷⁶ Eliel, E. L.; Frye, S. V.; Hortelano, E. R.; Chen, X.; Bai, X. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, 63, 1591.⁷⁷ Faber, D. F.; Dekker, P. B.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7488; Reddy, G. B.; Minami, T.; Hanamoto, T.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5752.⁷⁸ Chu, Y.-Y.; Yu, C.-S.; Chen, C.-J.; Yang, K.-S.; Lain, J.-C.; Lin, C.-H.; Chen, K. **1999**, 64, 6993.

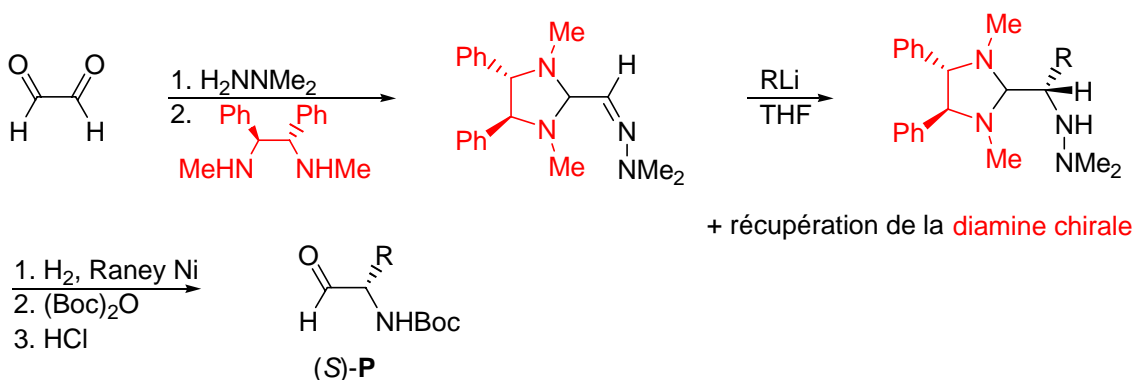


4.10.4 Réduction des acétals homochiraux⁷⁹



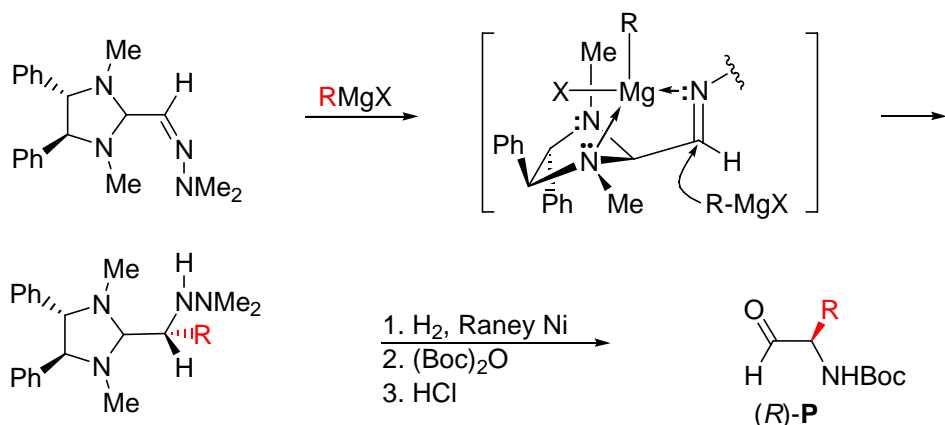
Problème 4.16: Comment convertir **B** et **C** en (S)-A et (R)-A, respectivement (Chapitre 4.10.4).

4.10.5. Réduction des imines (Alexakis)⁸⁰



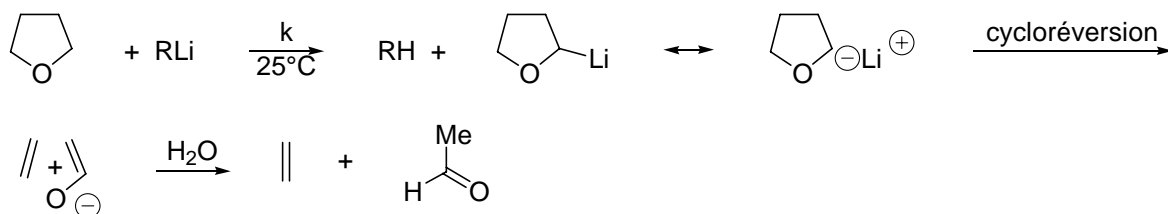
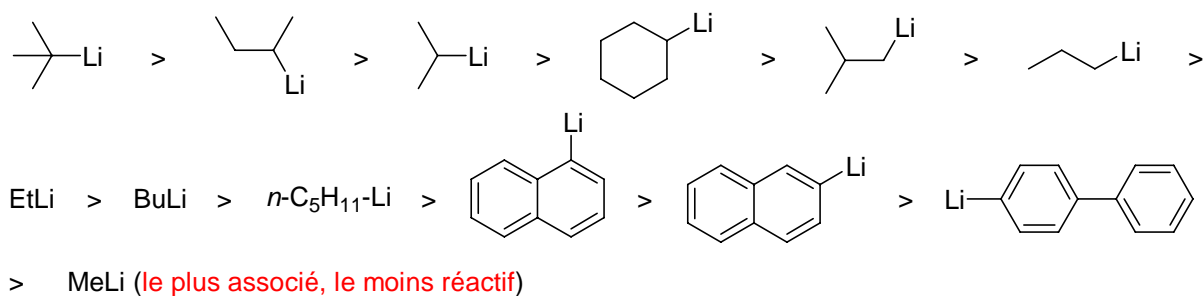
⁷⁹ Ishihara, K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7074.

⁸⁰ Alexakis, A.; Lensen, N.; Tranchier, J.-P.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4563.

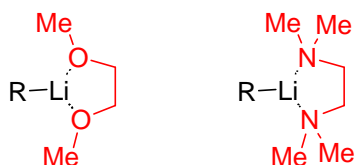


4.11. Les échanges hydrogène/métal

La vitesse de déprotonation d'un acide R-H dépend de la nature de l'alkylmétal, du solvant, des additifs et de la température. La déprotonation (échange H/métal) est d'autant plus facile que l'alkylmétal est peu associé (**taux d'aggrégation bas**). Dans le tétrahydrofurane (THF) et à 25°C, la vitesse de la métallation diminue selon la séquence suivante:



Plus le groupement alkyle dans RLi est volumineux, plus il déstabilise par effet stérique les agrégats. On peut aussi exalter la réactivité de RLi en solvatant Li^+ spécifiquement, par exemple par le 1,2-diméthoxyéthane (**DME**), ou la tétraméthyléthylènediamine (**TMEDA**).

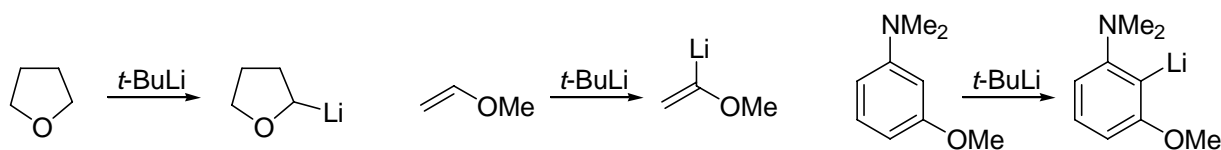


Un des meilleurs agents de métallation est $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{K}^{\text{81}}$ ou encore la "**superbase**" **LICKOR** qui est un mélange de $\text{BuLi} + t\text{-BuOK}^{\text{82}}$.

⁸¹ Hartmann, J.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *60*, 1627.

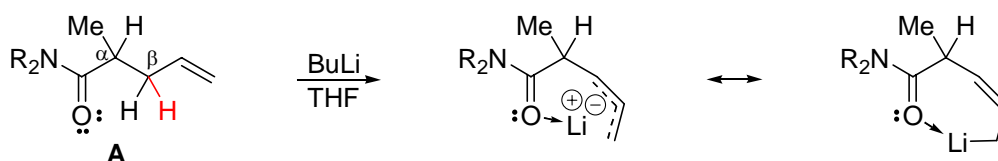
⁸² Schlosser, M. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1627.

La régiosélectivité de la métallation peut être très élevée si elle peut profiter de la présence d'hétéroéléments N, O, S ou halogène.⁸³ Par exemple:

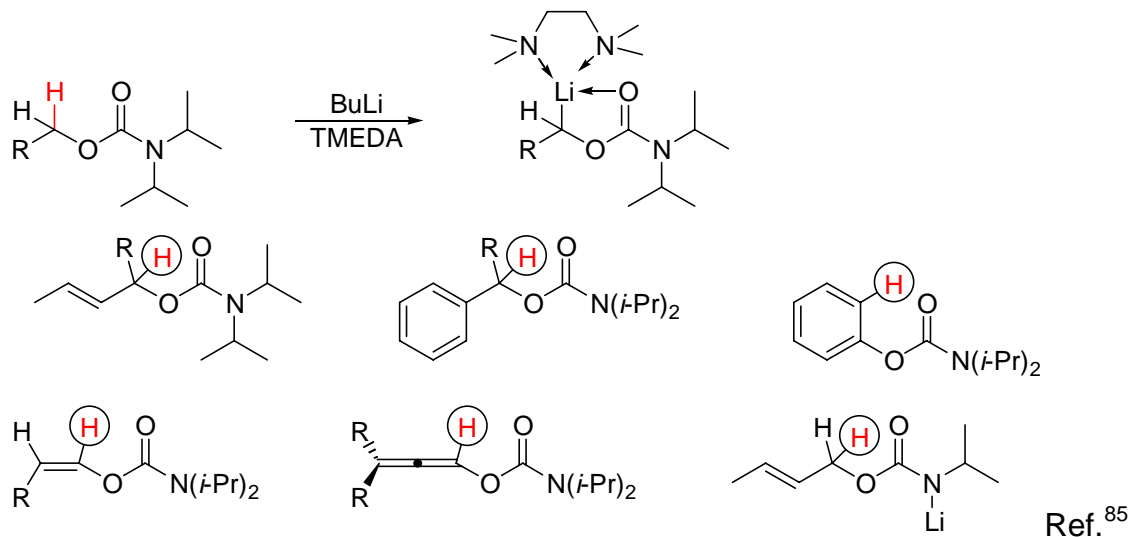


4.11.1. La participation d'un groupe voisin dans la métallation directe

Dans les amides **A**, la position en α du groupement carbonyle est plus acide que la position en β . En traitant **A**, par BuLi/THF, on obtient exclusivement la métallation en position β car, dans ce cas, la fonction carboxamide solvate (stabilise) l'entité allyllithium spécifiquement.



D'autres exemples de participation de substituants polaires (groupes voisins) dans la métallation sont rapportés ci-dessous.⁸⁴



4.11.2. La métallation énantiosélective: synthèse d'une phéromone

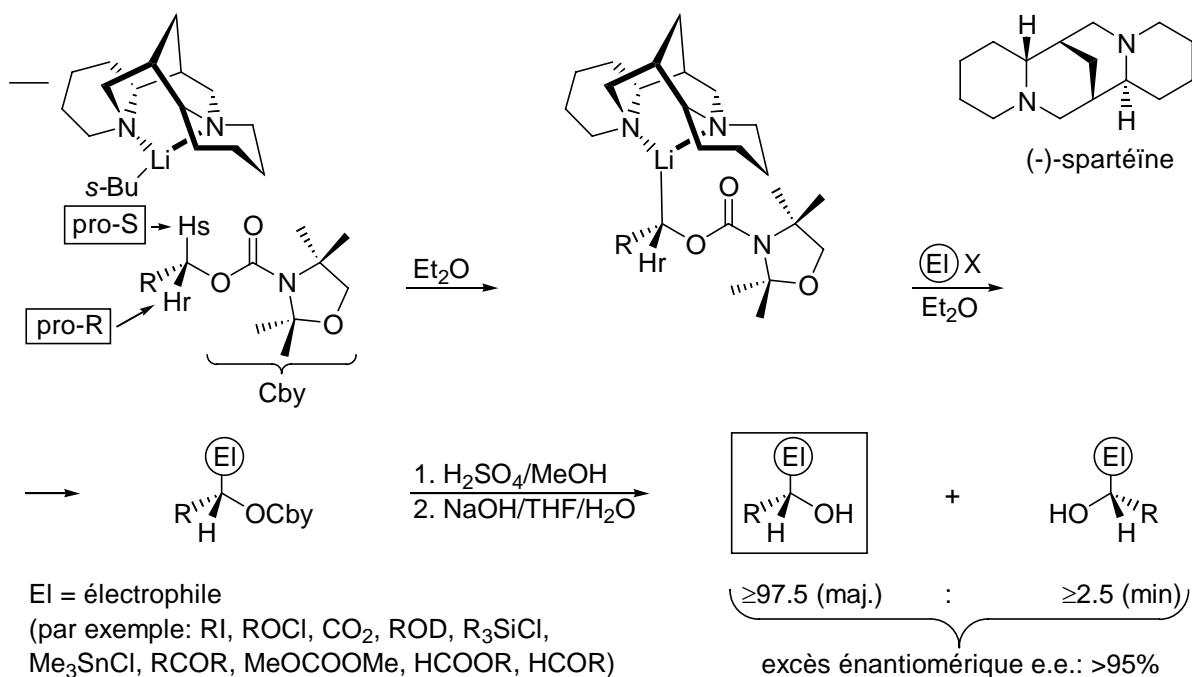
Comme les amines et d'autre bases (*t*-BuOK, etc.) sont capables de s'associer aux allyllithium, les associates obtenus avec des amines ou des diamines énantiomériquement pures peuvent conduire à des métallations énantiosélectives. Un exemple utilisant la (-)-spartéine est esquissé ci-dessous.⁸⁶

⁸³ Sniekus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.

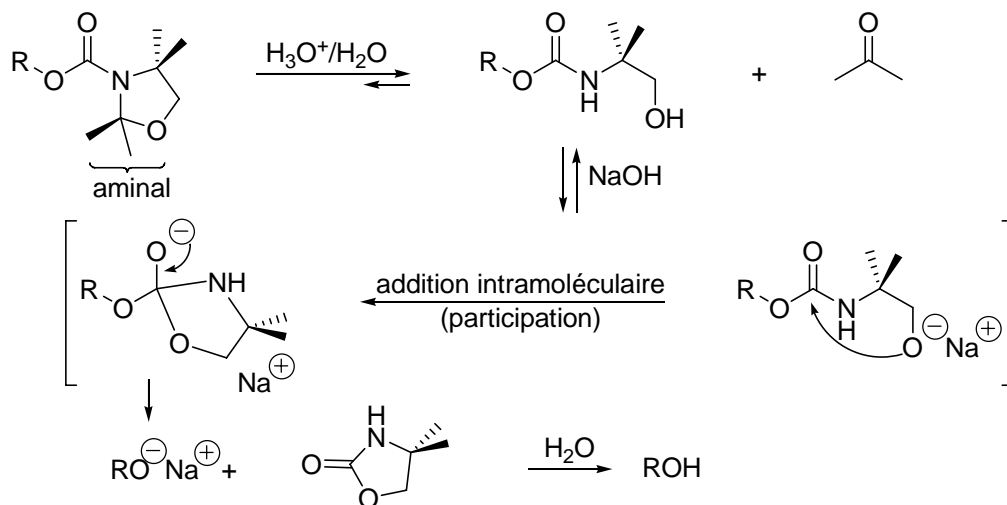
⁸⁴ Hoppe, D.; Kanko, R.; Brönneke, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 625.

⁸⁵ Hoppe, D.; et al. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1479.

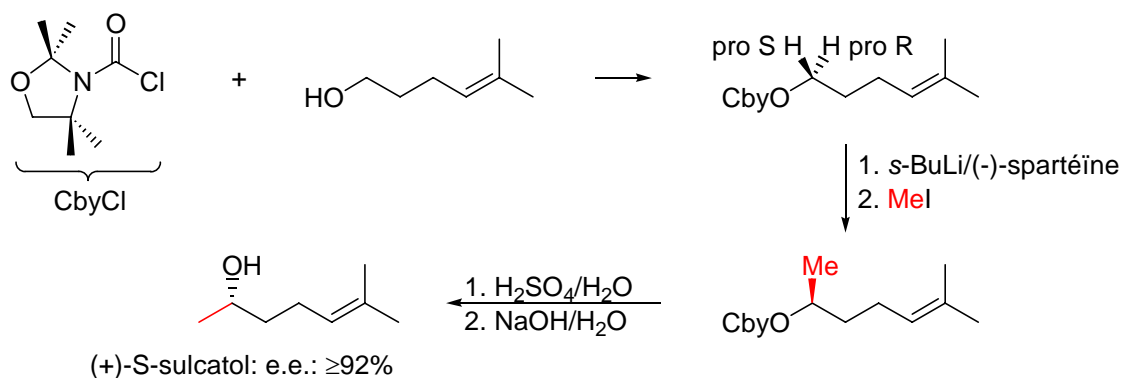
⁸⁶ Hoppe, D.; Hintze, F.; Teben, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1422.



Le groupe protecteur Cby est un carbamate qui se laisse facilement libérer par hydrolyse acide d'abord, puis alcaline. D'autres carbamates (R-O-CONR₂) requièrent des conditions très dures pour leur hydrolyse. Une application de la métallation énantiosélective selon Hoppe est présentée ci-dessous pour la synthèse d'une phéromone (hormone d'insecte) du *Gnathotrichus* sp. appelée (+)-(S)-sulcatol.



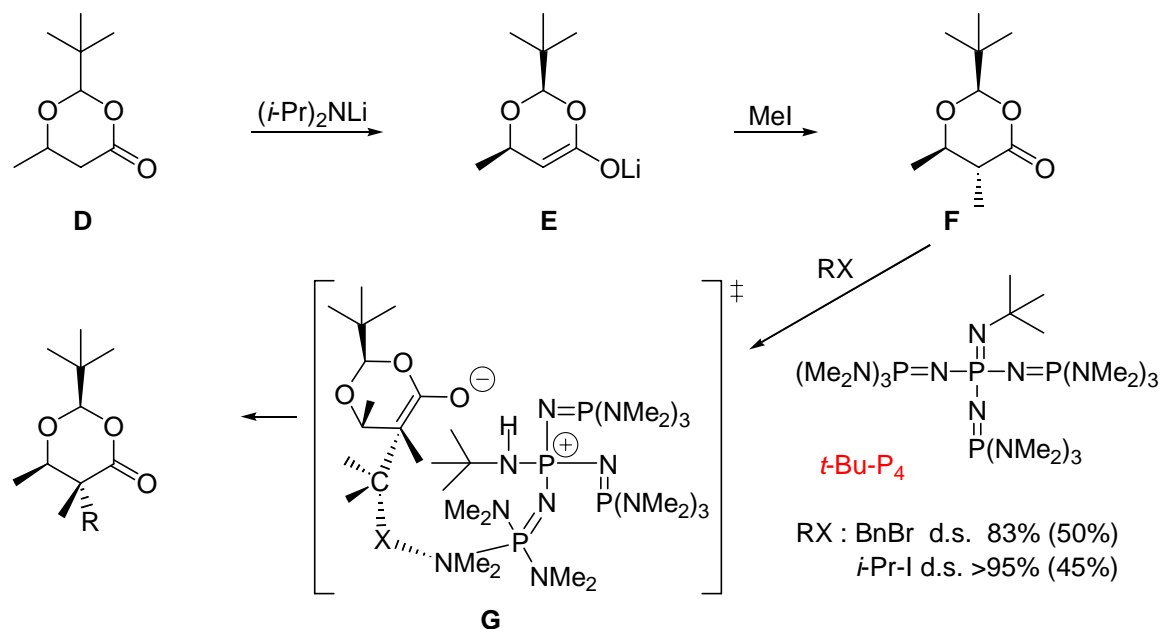
Synthèse du (+)-(S)-sulcatol selon Hoppe:



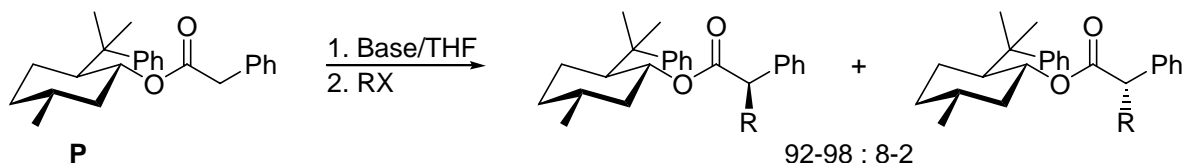
4.11.3. L'effet de l'appariement des ions sur leur réactivité

L'appariement des ions (formation des paires d'ions serrées) est d'autant plus difficile que les ions et contre-ions sont volumineux.

L'énolate **E** dérivant de la dioxanone **D** par réaction avec un amidure de lithium dans le THF ne réagit qu'avec des électrophiles hautement réactifs comme CH_3I , BnBr , le bromure d'allyle, les aldéhydes, les chlorures d'acyles, PhSeCl et PhSeBr . Le produit de monoalkylation **F** ne peut pas être benzylé ou éthylié au moyen des énolates de lithium correspondants. Par contre, l'énolate **G** dérivant de la déprotonation par la **base de Schwesinger *t*-Bu-P₄** ($\text{pK}_{\text{BH}^+} = 42.6$ dans MeCN) se laisse facilement alkyler, benzyle et allyler, parfois avec une très bonne diastéréosélectivité. La différence de réactivité entre les énolates de lithium dans le THF et les énolates, dont le contre-ion et l'acide conjugué de la base de Schwesinger *t*-Bu-P₄, réside dans le fait que les énolates de lithium sont associés en dimères, oligomères alors que les énolates avec un gros contre-ion sont plus dissociés et ne forment pas de dimères, etc.⁸⁷

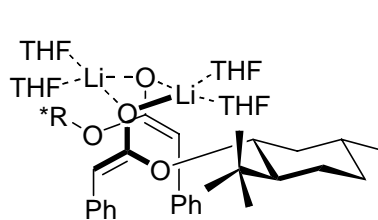


Dans l'alkylation asymétrique du phénylacétate de 8-phénylmenthyle (**P**), la diastéréosélectivité est mauvaise sur l'énolate de lithium obtenu par déprotonation au moyen d'un amidure de lithium. Par contre, en déprotonant **P** avec la base *t*-Bu-P₄ qui est une base très forte sans contre-ion, l'énolate "nu" ainsi engendré réagit avec de bons rendements et une **bonne diastéréosélectivité** (92-98: 8-2) avec un grand nombre d'électrophiles tels que Me_2SO_4 , Etl, BnBr , $\text{EtOCOCH}_2\text{NBr}$, $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$.⁸⁸

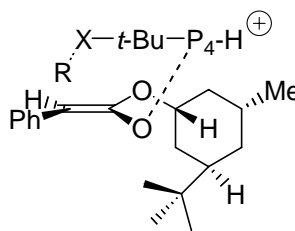


⁸⁷ Pietzonka, T.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1837.

⁸⁸ Solladié-Cavallo, A.; Csaky, A. G.; Gantz, I.; Suffert, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5343.



Enolate de lithium agrégé et solvaté: peu diastéréosélectif



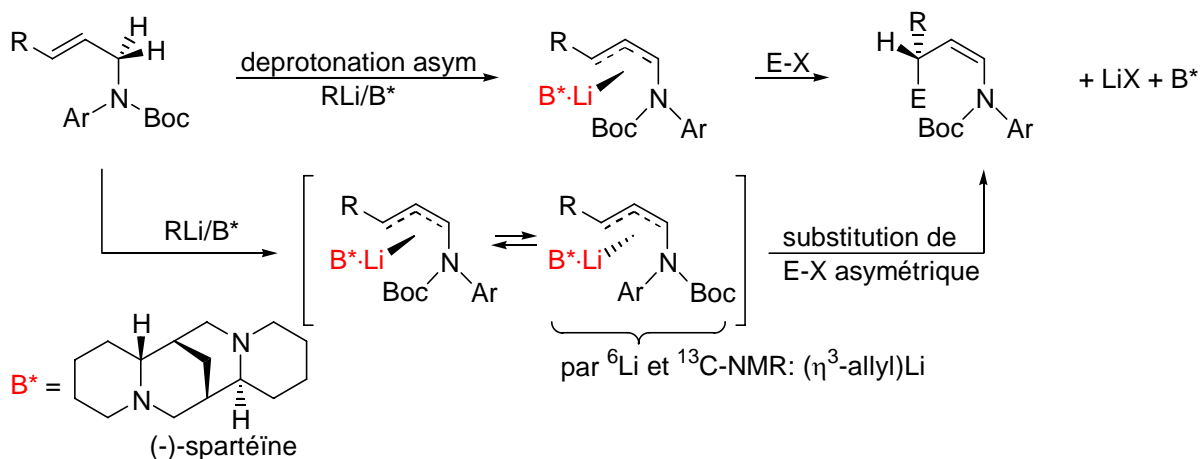
Enolate nu, peu solvaté par le contre-ion: $t\text{-Bu-P}_4\text{-H}^+$ réaction avec l'électrophile RX est très diastéréosélective

On interprète ces observations en invoquant le haut degré d'association et de solvation des énolates de lithium. Dans ce cas, l'asymétrie réalisée par l'auxiliaire chiral, le groupe 8-phénylmenthyle, est "masquée" par l'appariement des ions et leur aggrégation avec des molécules de solvant. Dans le cas de l'énolate "nu", l'auxiliaire chiral joue son rôle de masque d'une des faces de l'énolate. De plus, des interactions électrostatiques entre le contre-ion positif et l'électrophile réoriente l'attaque de l'électrophile et probablement assiste l'hétérolyse du lien RX par assistance électrophile.

4.11.4. Mécanismes des substitutions asymétriques induites par échanges hydrogène/métal + amines chirales

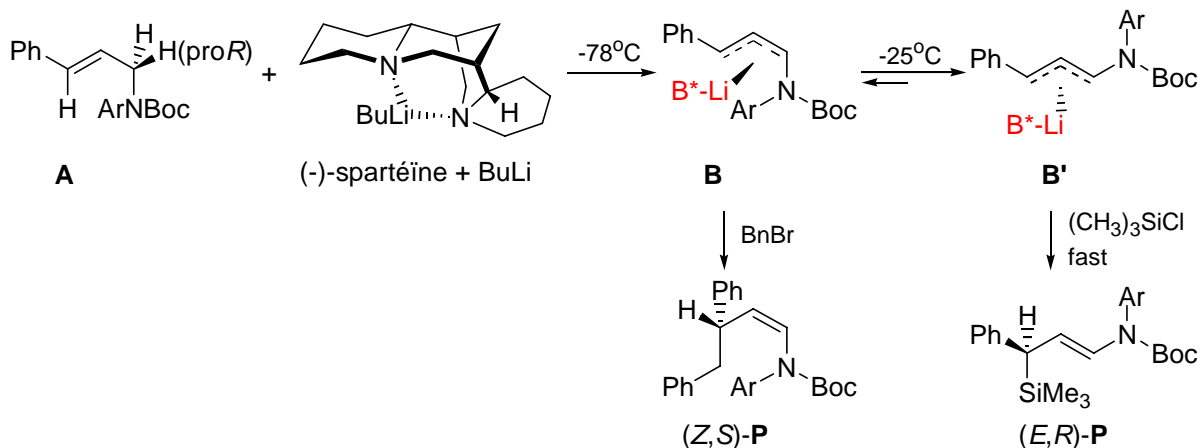
L'**asymétrie induite** par une base homochirale comme la **(-)-spartéine** dans la lithiation/substitution dépend de **3 situations limites**:

- la déprotonation (échange H/Li) est énantiosélective
- la présence de l'amine chirale permet une résolution thermodynamique dynamique: l'organolithien diastéréomère le plus stable réagit avec l'électrophile EX
- l'amine permet une résolution cinétique dynamique: ce n'est pas forcément l'organolithien le plus stable qui réagit avec EX.⁸⁹



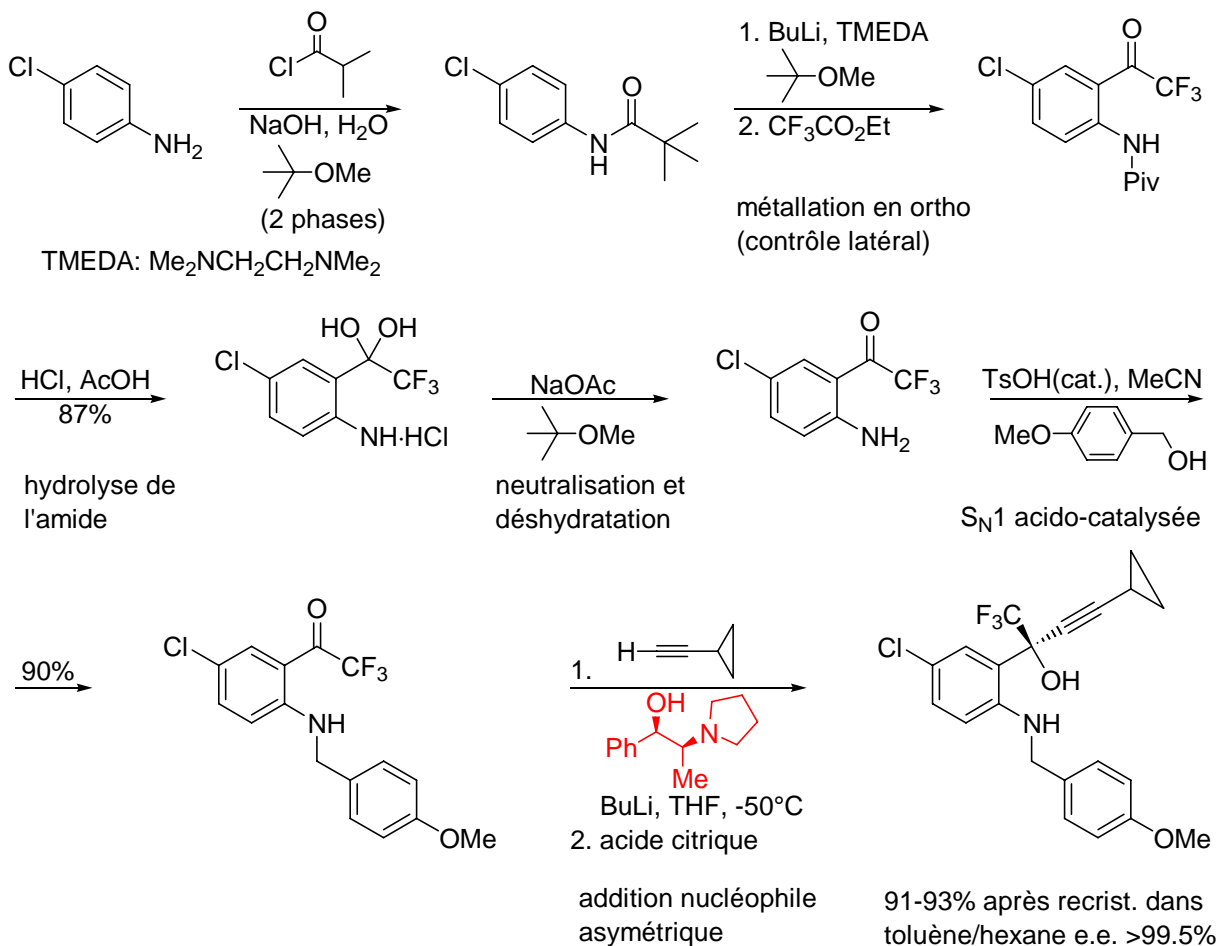
Par exemple, en traitant la N-Boc-N-(*p*-méthoxyphényl)cinnamylamine (**A**) avec BuLi et de la (-)-spartéine (**B***) à -78°C on génère l'allyllithium **B** coordonné à la spartéine. En présence de BnBr on obtient (*Z,S*)-**P** (84% de rdt., 96% ee). Si on laisse **B** se réchauffer à -25°C pendant 1 heure, en ajoutant Me_3SiCl on obtient (*E,R*)-**P** (77% de rdt., 72% ee).

⁸⁹ Weisenburger, G. A.; Raihisch, N. C.; Pippel, D. J.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9522.

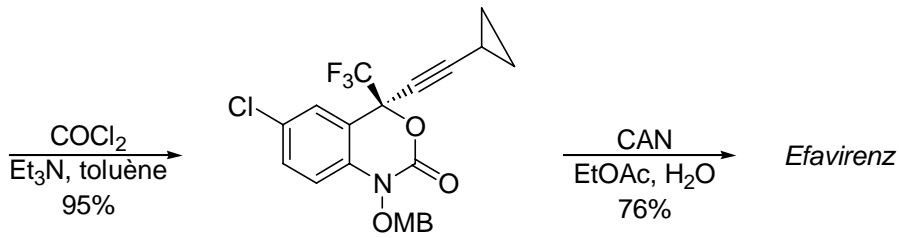


4.11.5. Synthèse de l'EFVIRENZ (DMP 266), un inhibiteur de la transcriptase inverse du virus du SIDA (VIH-1)⁹⁰

rdt. global 62%, 7 étapes (Dupont/Merk, USA)



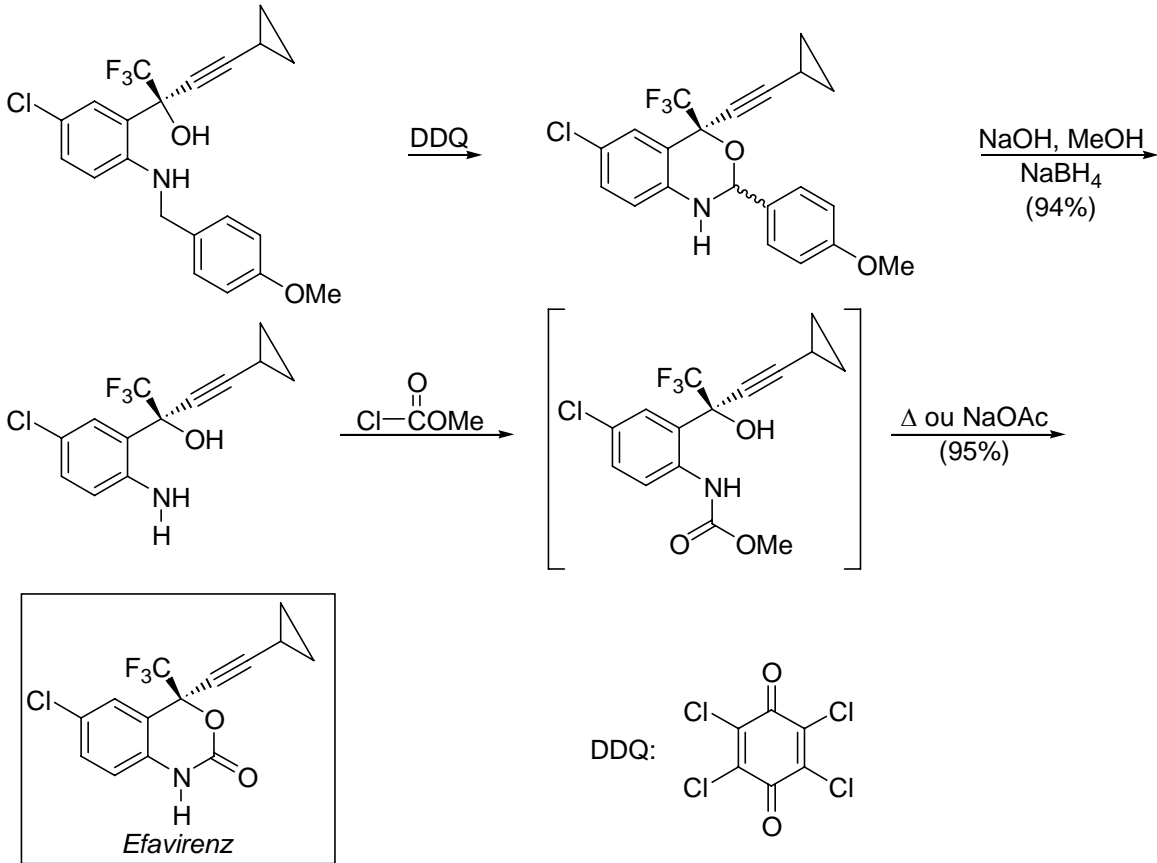
⁹⁰ Pierce, M. E. et al. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8536-8543.



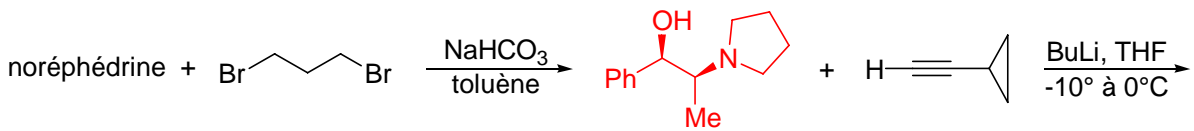
formation d'un carbamate

oxydation: clive le groupe protecteur p-MeOC₆H₄CH₂
 CAN: Ce(NH₄)₂(NO₃)₆·6 H₂O

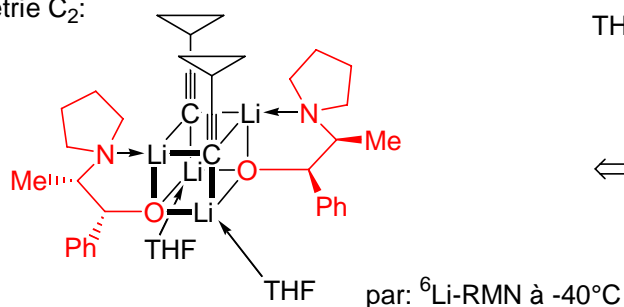
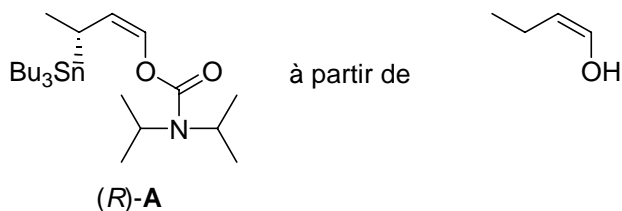
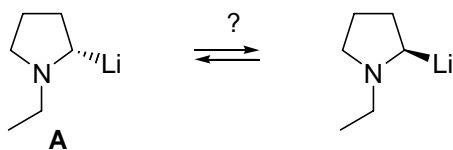
Alternative:



Synthèse de la base chirale:



Structure du nucléophile en solution dans le THF (tétrahydrofurane)

Symétrie C_2 :**Problème 4.17:** Proposer une méthode de préparation de**Problème 4.18:** Quel est le produit majoritaire de la réaction de (R)-A (problème 4.17) avec $(i\text{-Pr})\text{CHO}$ en présence de TiCl_4 ?**Problème 4.19:** Les paramètres d'activation pour la racémisation de l'alkyllithium **A** dans 4:1 hexane/ Et_2O ont été mesurés expérimentalement et valent: $\Delta G^\ddagger = 22 \pm 1$ kcal/mol à 273 K, $\Delta H^\ddagger = 22 \pm 1$ kcal/mol et $\Delta S^\ddagger = 1 \pm 3$ u.e.⁹¹ Quel est le temps de demi-vie de cette isomérisation à 0°C ? Proposer une méthode de préparation de **A** enrichi énantiomériquement.⁹²⁹¹ Ashwak, N. J.; Brandt, P.; Coldham, I.; Dufour, S.; Gawley, R. E.; Haefner, F.; Klein, R.; Sanchez-Jimenez, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *123*, 449-457.⁹² Bertini Gross, K.M.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 315-321.

ENCART

HIV & AIDS: The Epidemic

- Worldwide: >60 million people have been infected
- more than 20 million have died
 - 40 millions living with HIV/AIDS in 2003
 - 1% adults between 15 and 49 are infected
 - 14,000 new infections each day

Industrialized Nations: 1.6 million living with HIV

- The incidence of HIV infection is stabilizing
- Extended life-expectancy of HIV infected individuals (HAART)
- 1.7 million will be infected by 2008

HIV & AIDS: A disastrous toll in Africa

A total of 28.5 million people live with HIV/AIDS in Africa

- 11% of South African population is infected
- 11 million children have been orphaned by AIDS
- HIV+ pregnant women: ⇒ 45% in Botswana
 ⇒ 35% in Zimbabwe, 30% in Namibia

Infants have up to 35% chance of being born infected

- Life expectancy: ⇒ 47 yrs-old (vs 62 w/o AIDS epidemics)
(by 2010, 11 countries will have life expectancy < 40)

HIV treatment

Today's armamentarium (2005)

Twenty antiviral drugs are currently marketed in the US for the treatment of HIV infection:

- *one fusion inhibitor (latest approved class)*
- *eight protease inhibitors (PIs)*
- *seven nucleoside (NRTIs) + one nucleotide (NtRTI) RT inhibitors*
- *three non-nucleoside RT inhibitors (NNRTIs)*

Current standard therapy involves treatment of patients with triple combinations of antiretroviral agents (HAART):

- *two nucleoside RT inhibitors + protease inhibitor*
- *two nucleoside RT inhibitors + non-nucleoside RT inhibitor*

LE SIDA: CHIMIOTHERAPIE

L'agent étiologique du syndrome immunodéficient acquis (SIDA) est le virus d'immunodéficiences humaine (VIH 1; HIV 1 en anglais; découvert en 1983 par L. Montagnier et R. Gallo). Il s'agit d'un lentivirus car après l'infection, la maladie ne se déclare qu'après un temps de latence qui peut se prolonger jusqu'à 10 ans, voire plus. Il n'y a pas de vaccin anti-VIH 1. Il n'est pas clair si on en trouvera un jour. Le virus subit des mutations rapides, beaucoup plus rapidement que le virus de la variole ou de la poliomyélite.

Le virus appartient à la famille des **rétrovirus**; (voir Figure 9); il est caractérisé par un génome mono-brin (ARN) contenant environ 10'000 bases pour lequel on reconnaît trois régions de transcription:

- gag*: code pour les protéines p17, p24 et p7 qui sont des protéines de structure de l'intérieur du virus;
- pol*: code pour des enzymes telles que la **protéase**, la **transcriptase inverse**, l'**intégrase**;
- env*: code pour les protéines de surface qui sont fortement glycosidées, comme gp120 et gp41 (glycoprotéines).

De plus, le génome du virus code pour des protéines de régulation comme **Tat** (transactivateur) essentielle à la réplication et la propagation du virus (transactivation) et **Rev**, une protéine qui interagit avec la région RRE du mARN du virus lorsque ce dernier est incorporé dans le noyau d'une cellule hôte (par exemple: un lymphocyte T4). C'est une protéine de régulation qui intervient au moment où le mARN du virus en latence devient activé (transactivation de l'expression génétique du virus, se fait dans le noyau de la cellule hôte).

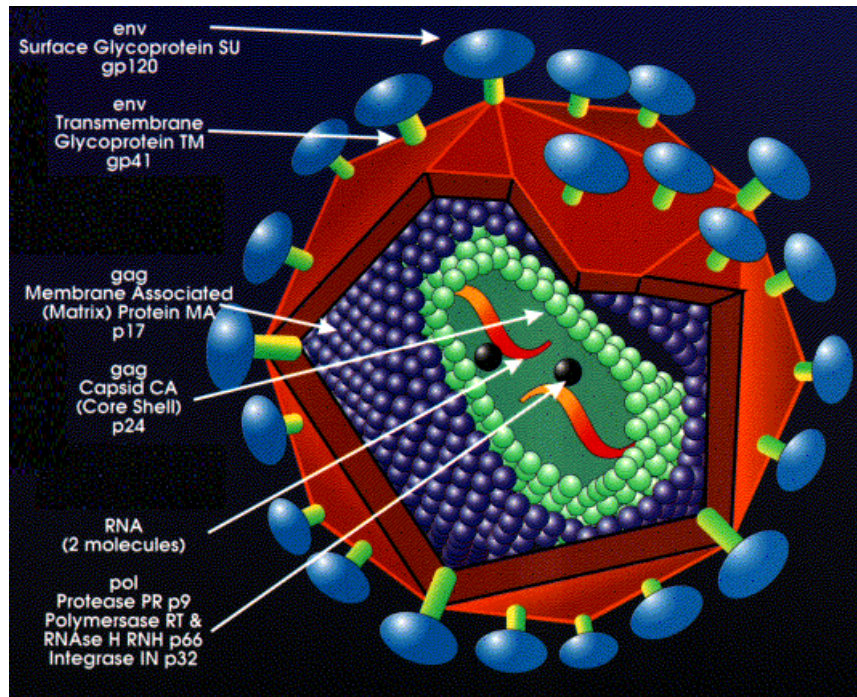


Figure Représentation du virus du SIDA (VIH 1); diamètre: 1000 Å. La membrane est une double couche de glycérolipides traversée régulièrement par la **glycoprotéine gp41**, laquelle est reliée par un pont disulfure à la **glycoprotéine** de surface **gp120**. A l'intérieur du virus on trouve deux copies du génome ARN qui sont associés aux messagers mARN, et plusieurs molécules de transcriptases inverses, à côté de protéines de structures telles que p7, p17 et p24.

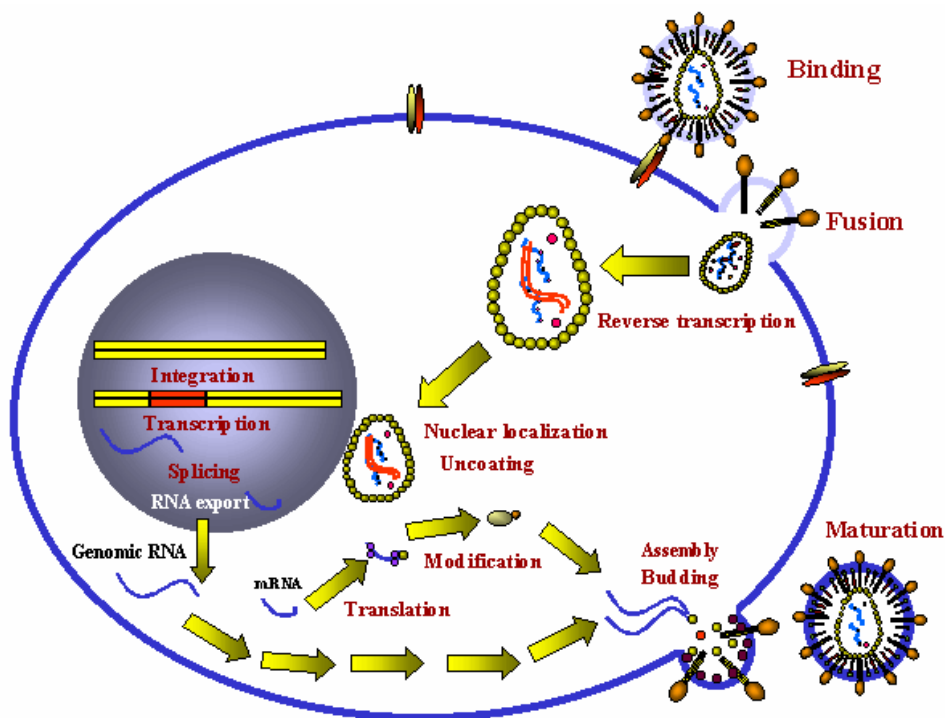


Figure 9. Représentation de la reproduction du virus HIV

Stade de la multiplication du rétrovirus VIH1

Armes chimiques (voir Tableau)

→ Interaction gp120 (virus) – CD4 (hôte)
 changement de conformation
 interaction gp120/coreceptor
 insertion des peptides de fusion
 fusion des membranes virus/hôte

mimes du récepteur CD4 et du coreceptor (chemokines CXCR24, CCR5, CCR3, ...) (leurres); par ex. : polysaccharides anioniques (sulfatés) modification de la biosynthèse des gp120 ; inhibiteurs de glycosidases, par ex. : azasucres (1-déoxynojirimycine), castanospermine

Le virus entre dans la cellule hôte

L'ARN du virus est libéré
 la transcriptase inverse catalyse la synthèse de l'ADN

mimes de nucléosides, par exemple: AZT, DDI, DDC TIBO, névirapine, pyridinone

La transcription inverse

L'ADN est intégré dans le noyau de l'hôte, enzyme: intégrase

Intégration → Latence

L'enzyme Tat catalyse la duplication Interaction Rev(protéine)-RRE (partie de mARN du virus)

benzodiazépine, Ro 5-3335 néomycine B et analogues

Transactivation de l'expression génétique du virus

maturation des nouveaux virus, catalysée par aspartyl-protéases

inhibiteurs de protéases par exemple: DMP 323, indinavir sulfateTM, SKF 107457, Ro 318959

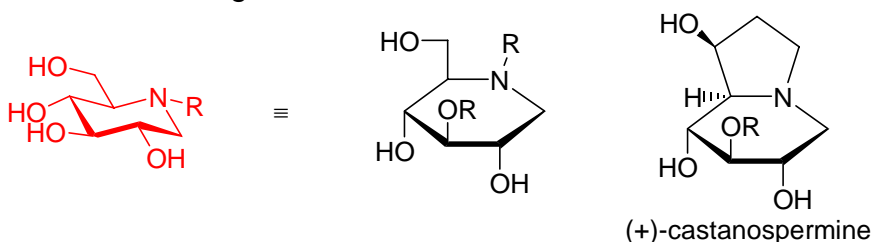
Maturation

rétrovirus infectieux

Le cycle de prolifération du virus VIH 1 est représenté au Schéma 4. Le chimiste peut intervenir à plusieurs niveaux pour interrompre ce cycle, dont les quatre suivants [A. Wise, K. Gearing, S. Rees, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 235-246; E. De Clercq, *Med. Res. Rev.* **2002**, 22, 531-585]:

- 1) Modifier les glycoprotéines de surface du virus gp120 en intervenant sur les processus de maturation, à savoir la glycosidation des protéines. En modifiant la gp120 du virus, son interaction avec l'épitope (une glycoprotéine de surface) du **récepteur CD4** de la cellule hôte (lymphocytes, macrophages, neurones) sera rendue impossible, ce qui stoppe l'infection. On y parvient grâce à des inhibiteurs de glycohydrolases (mimes de sucres comme les azasucres) [L. A. Cooley, S. R. Lewin, *J. Clin. Virology* **2003**, 26, 121-132; J. A. Esté, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1757-1771; B. M. O'Hara, W. C. Olson, *Curr. Opin. Pharmacology* **2002**, 2, 523-528].
- 2) Empêcher la transcription codée dans l'ARN du virus en inhibant l'enzyme appelée transcriptase inverse (qui catalyse la synthèse de l'ADN du virus par lecture de l'ARN). On y parvient avec des analogues (mimes) de nucléosides comme l'AZT, etc. (voir Tableau).
- 3) Inhiber l'enzyme ou les enzymes qui permettent la maturation des nouveaux virus et les rendent infectieux (inhibiteurs de protéases; peuvent être des analogues des structures de transition dans l'hydrolyse des liens peptidiques).
- 4) Leurrer le mARN par des molécules qui prennent la place de la protéine Rev. Cette protéine s'associe à la partie RRE du mARN au cours du processus de transactivation du génome du virus. Des composés comme la néomycine B (Tableau) entrent en compétition avec la protéine Rev.

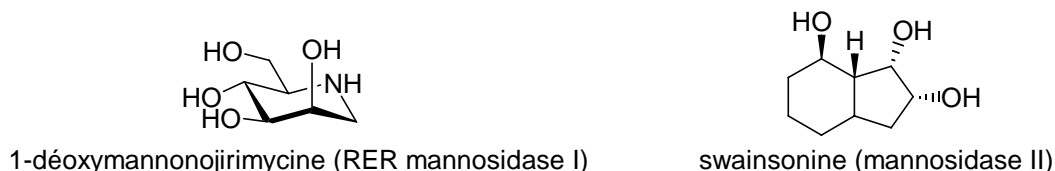
Exemples d'inhibiteur d' α -glucosidase:



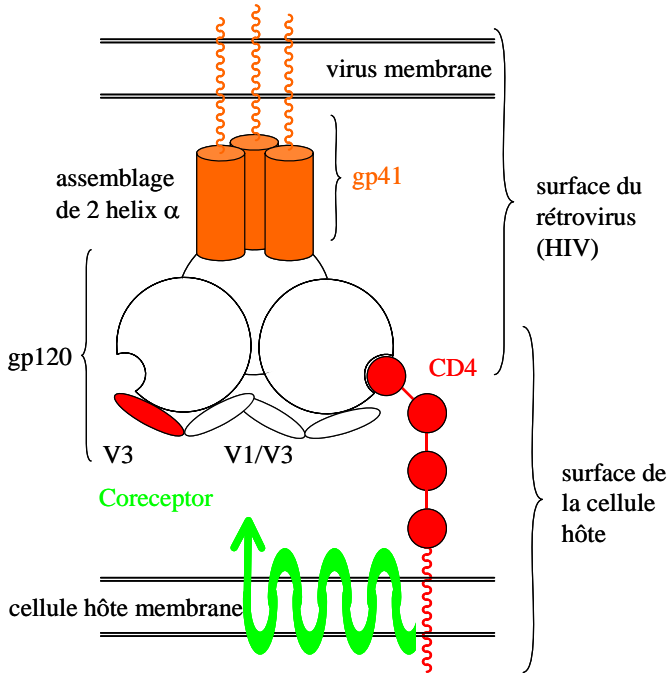
R = H 1-déoxynojirimycine [M.-J. Papandreou, R. Barbouche, R. Guiev, M. P. Kiény, E. Fenouillet, *Mol. Pharmacology* **2002**, 61, 186-193]

R = Bu N-butyl-1-déoxynojirimycine

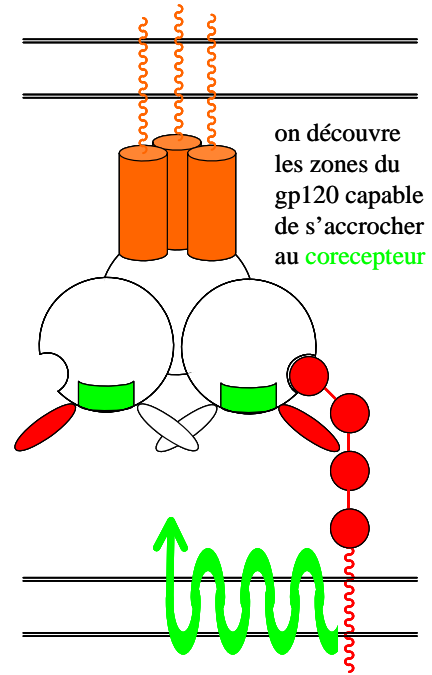
Exemples d'inhibiteurs d' α -mannosidase:



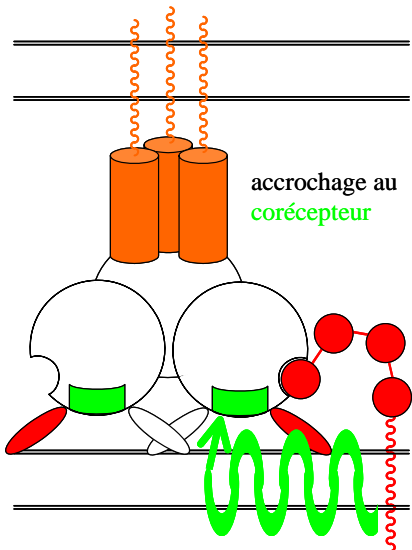
A) interaction gp120/CD4



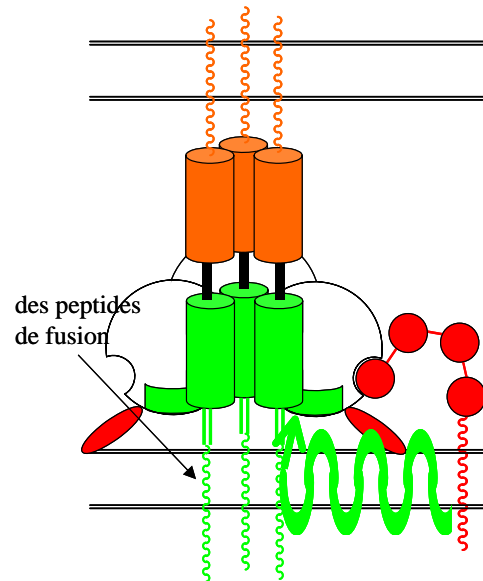
B) changement conformationnel de gp120



C) s'attaque au corécepteur



D) changements conformationnels du gp41 et insertion des peptides de fusion



E) Changement conformationnel de gp41 pour former un fagot de six hélices. Ce processus conduit à fusionner les membrannes du virus et du lymphocyte.

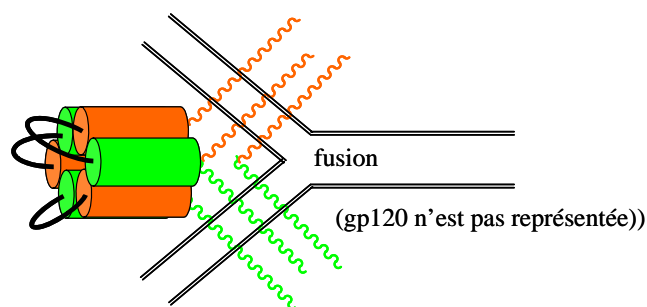
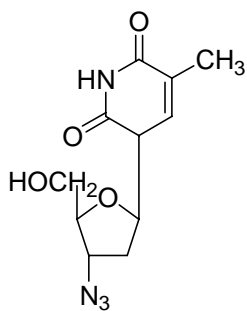
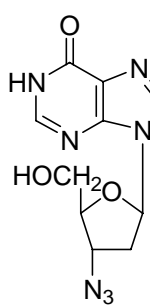


Figure 1. Représentation du processus de fusion du rétrovirus du SIDA.

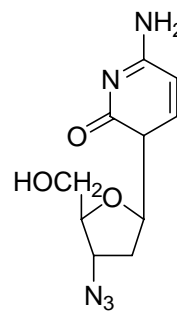
Exemples d'agent anti-SIDA



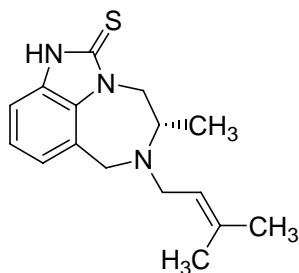
AZT



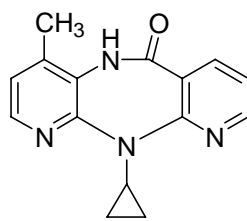
DDI



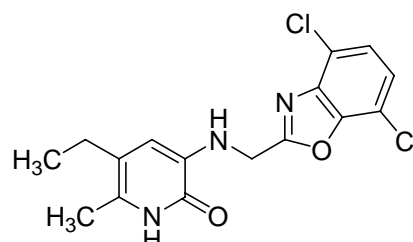
DDC



TIBO (R82150)

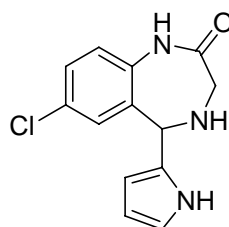


Nevirapine (BI-RG-587)



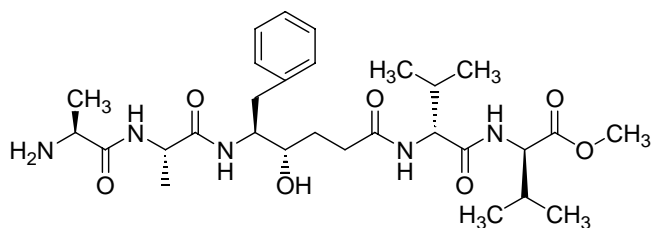
Pyridinone (L, 697, 661)

Inhibiteurs de l'enzyme Tat du VIH 1

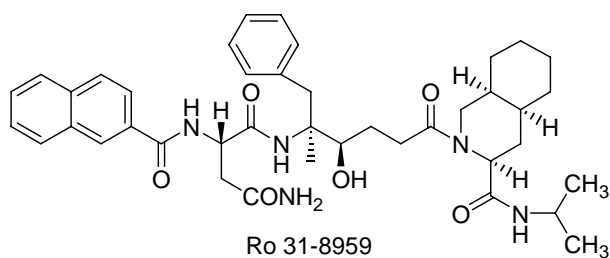


Ro 5-3335

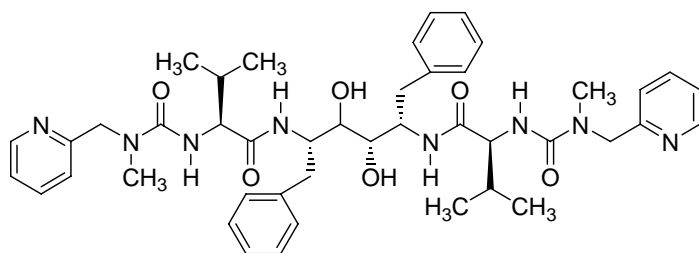
Inhibiteurs de protéase du VIH 1



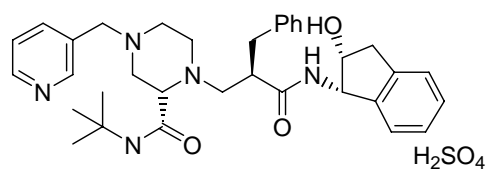
SKF107457



Ro 31-8959

C₂-symmetric inhibitors

A-77003



L-735,524: Crixivan; INDINAVIR SULFATE™ (Merck)

5. La sélectivité faciale des additions nucléophiles et électrophiles sur les systèmes π

Fischer en 1894⁹³ est le premier à avoir réalisé qu'une fonction trigonale comme une cétone ou un alcène porteur d'un centre stéréogénique peut conduire, par addition, à un mélange de deux diastéréomères pouvant se trouver dans des proportions différentes de 1:1 (sélectivité faciale). Pour les additions nucléophiles sur les aldéhydes et cétones, Cram, puis Cornforth⁹⁴ proposent un modèle qui permet de classer les sélectivités faciales observées. Ce modèle (Schéma 5.1) propose une conformation réactive privilégiée qui place le plus grand des trois substituant (L) en position α de la fonction carbonyle antipériplanaire au groupe C=O (éclipsé avec R). Le nucléophile préfère attaquer la face du système π la moins encombrée, c'est à dire celle contenant le plus petit des trois substituants (S) en α .

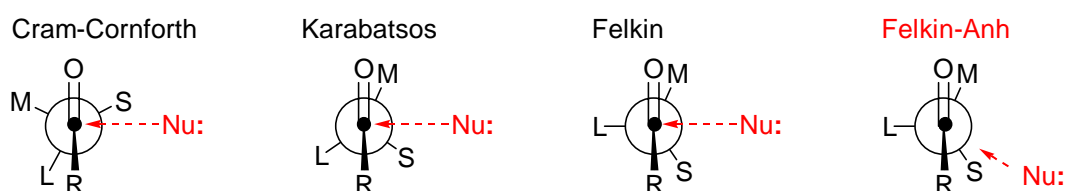


Schéma 5.1: Modèle pour la stéréosélection des additions nucléophiles sur les cétones acyliques (L = grand substituant, M = moyen, S = petit)

De son côté Karabatsos⁹⁵ propose un modèle analogue mais place le substituant moyen (M) en α éclipsé avec le groupe C=O. **Felkin**⁹⁶ préfère une conformation réactive où **le grand substituant, qui est aussi le plus polarisable, est placé perpendiculairement au système π , avec le plus petit substituant (S) se plaçant de façon synclinal** (interaction gauche R/S plus petite que R/M) par rapport au reste R de la cétone (H de l'aldéhyde). Dans le modèle Felkin-Anh,⁹⁷ on tient compte de la **trajectoire Bürgi-Dunitz** pour le nucléophile qui attaque la fonction carbonyle selon un angle Nu...C=O supérieur à 100°. ⁹⁸ En analysant les structures cristallines d'un grand nombre de systèmes qui juxtaposent une fonction carbonylée et une fonction base de Lewis (nucléophile), Bürgi et Dunitz trouvent, statistiquement, qu'un nucléophile tente de s'orienter, à l'état cristallin, perpendiculairement au plan π du carbonyle selon une trajectoire faisant un angle de 107°. Dans la théorie **Felkin-Anh** on **tient compte non seulement des effets stériques** (effets torsionnels) **mais également d'effets stéréoélectroniques**. On affirme que l'orbitale vacante ($\sigma^*(C_\alpha-L)$) du substituant le plus polarisable en α du groupe carbonyle stabilise l'orbitale occupée de la nouvelle liaison ($\sigma(N\cdots C)$) qui se forme entre le nucléophile et le centre carboné du groupe carbonyle. Cette stabilisation est la meilleure lorsqu'il y a orientation antipériplanaire entre le substituant L

⁹³ Fischer, E. *Chem. Ber.* **1984**, 27, 3189.

⁹⁴ a) Cram, D.J.; Abd Elfahez, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5828; b) Cornforth, J. W.; Cornforth, R. H., Mathew, K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

⁹⁵ Karabatsos, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1367.

⁹⁶ Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199; Chérest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205.

⁹⁷ Anh, N.T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145 et ref. citées; Anh, N.T.; Bui, T.T. *Nouv. J. Chim.* **1986**, 10, 681; voir cependant: Cainelli, G.; Giacomini, D.; Galletti, P.; Marini, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2849.

⁹⁸ Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Shefter, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5065; *Acta Crystallogr.* **1974**, B30, 1517; Bürgi, H.B.; Dunitz, J.D.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1563; Bürgi, H.B.; Lehn, J.M.; Wipff, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1956.

et la direction d'attaque du nucléophile. De son côté, **Cieplak**⁹⁹ propose que c'est plutôt une interaction du type $\sigma^*(N\cdots C)$ et $\sigma(C_\alpha-L)$ qui stabilise l'état de transition.¹⁰⁰ Nous allons montrer que la **théorie des diradicaloïdes** développée pour les états de transition des processus concertés peut être utilisée aussi pour rationaliser les sélectivités faciales des additions nucléophiles sur les alcènes. Cette théorie décrit les facteurs stéréoelectroniques qui peuvent se superposer de façon additive ou non aux effets stériques, aux effets torsionnels, et aux effets de chélation ou de co-coordination entre réactants (effet de matrice, contrôle latéral).

5.1. Les additions des nucléophiles sur les cétones

Afin d'éliminer les facteurs stériques et conformationnels intervenant avec les cétones acycliques, nous considérons une cétone bicyclique (par exemple l'adamantan-2-one) qui possède en position α deux substituants faisant le même angle (60°) avec la liaison $C=O$. Dans cette conformation le troisième substituant (ou atome d'hydrogène) en position α se trouve placé perpendiculairement au système π ; il ne peut donc pas entrer en **hyperconjugaison**. Dans notre cétone théorique (Figure 5.1) nous choisissons un substituant R plutôt riche en électrons (par exemple un groupe alkyle, aryle, etc.) et un substituant A plutôt pauvre en électrons (par exemple: un groupe fluoroalkyle, oxyalkyle, etc). On admet que les substituants A et R ne peuvent pas faire de pont hydrogène avec le nucléophile (chélation, contrôle latéral) ou se coordonner par solvatation spécifique, par exemple au centre-ion M^+ accompagnant le nucléophile.

L'addition de $Nu:^-$ sur notre cétone peut être représentée par une hypersurface d'énergie avec deux coordonnées de réaction (Figure 5.1). L'une est la distance séparant le nucléophile $Nu:^-$ de la fonction carbonyle (distance $Nu:^-\cdots C=O$), la seconde est une coordonnée qui exprime les déformations angulaires que subit le groupement carbonyle (représente la rupture de la liaison π) en passant du réactant à l'adduit. Pour simplifier on choisira l'angle θ que fait le lien C-O avec la liaison $C_\alpha-CO$ (varie de 0° à env. 60°). Pour représenter l'état de transition de l'addition nucléophile **on emprunte des configurations limites aux réactants et à l'adduit**. On considère les échanges électroniques entre cétone et le nucléophile, d'une part, et les interactions qui impliquent les substituants R et A en position α en tenant compte du fait que **la réaction inverse est comparable à une hétérolyse S_N1** où le nucléofuge est $Nu:^-$, d'autre part. Ces dernières sont particulièrement bien visibles sur les configurations empruntées à l'adduit (voir Schéma 5.2).

⁹⁹ a) Cieplak, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540; b) Cieplak, A.S.; Tait, B.D.; Johnson, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447; voir aussi: Coxon, J.M.; Houk, K.N.; Luibrand, R.T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 418.

¹⁰⁰ a) Li, H.; Le Noble, W.J. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 199; voir aussi: Bunzel, E.; Shaik, S.S.; Um, I.-H.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1275; b) Cheung, C.K.; Tseng, L.T.; Lin, M.-H.; Srivasta, L.S.; Le Noble, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1598; voir aussi: Kaselj, M.; Adcock, J.L.; Luo, H.; Zhang, H.; Li, H.; Le Noble, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7088 et ref. citées; c) Chung, W.S.; Turro, N.J.; Srivasta, S.; Li, H.; Le Noble, W.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7882; d) Senda, Y.; Morita, M.; Itoh, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1996**, 221.

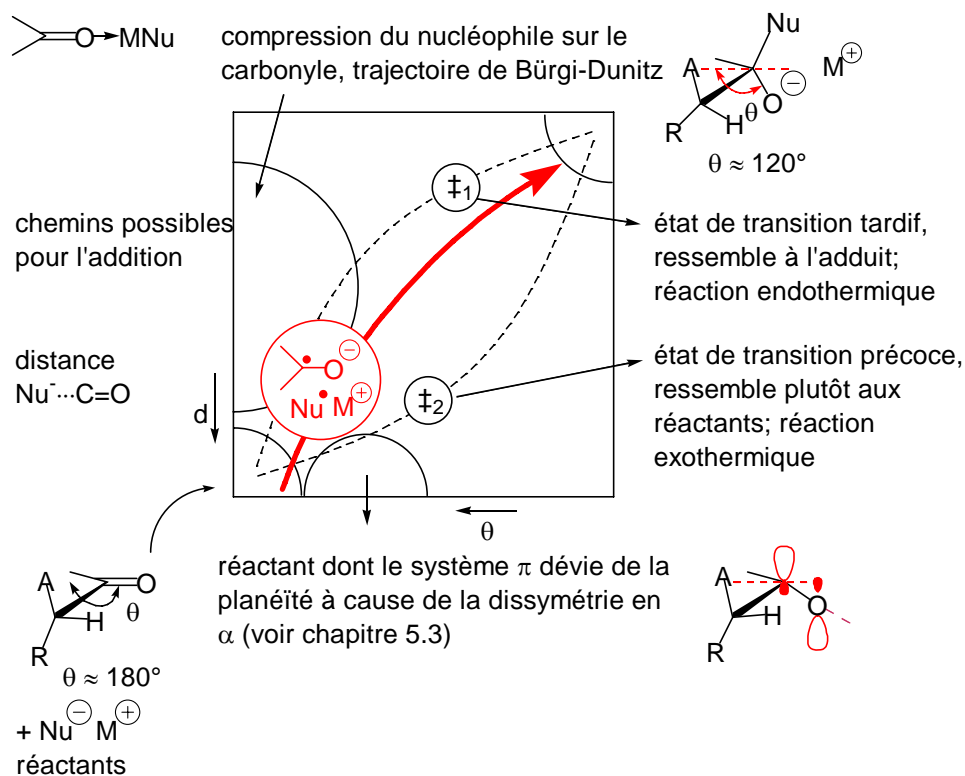


Figure 5.1: représentation des hypersurfaces possibles pour les additions nucléophiles des cétones et aldéhydes.

Ainsi on prévoit que l'orientation préférée pour **l'attaque du nucléophile** sur la fonction carbonyle **est** celle qui est **antipériplanaire par rapport au substituant en α et qui peut hyperconjuguer** ou participer le mieux à l'hétérolyse du lien C-Nu dans l'adduit. Cette prédiction ne tient pas compte des effets stériques, ni des effets de solvant et d'agrégation des réactifs. Très rares sont les exemples d'additions où ces effets peuvent être ignorés! La théorie est pourtant vérifiée avec les adamantan-2-ones substituées en C(5) (**Y**). Dans ces systèmes on s'attend à ce que les effets stériques restent les mêmes entre les deux faces d'attaque de la cétone, surtout si le substituant X est petit comme un fluoro, un trifluorométhyle ou un groupement aryle. En substituant **Y** par un groupe fortement électroattracteur comme $X = \text{R}, \text{CF}_3, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, on rend les liaisons $\sigma(\text{C}(3),\text{C}(4))$ et $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(10))$ moins polarisables, moins riches en électrons que les liaisons $\sigma(\text{C}(3),\text{C}(8))$ et $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(9))$. Ce sont donc ces dernières qui jouent le rôle du substituant R dans le Schéma 5.2. Elles conduisent à une attaque du nucléophile sur la face de la cétone *syn* par rapport à X-C(5), ce qui est vérifié pour les additions du méthyllithium et des hydrures.

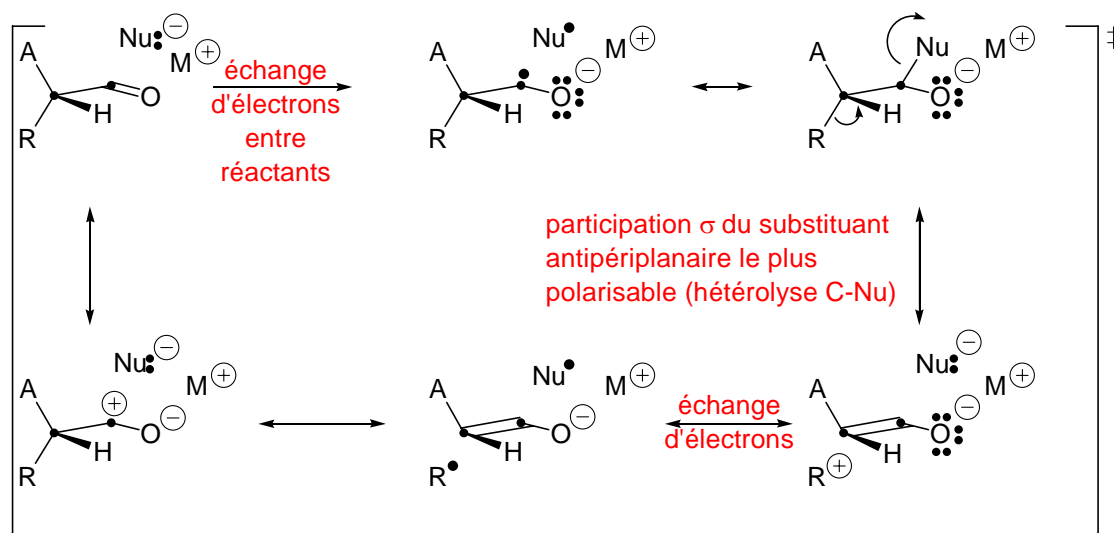


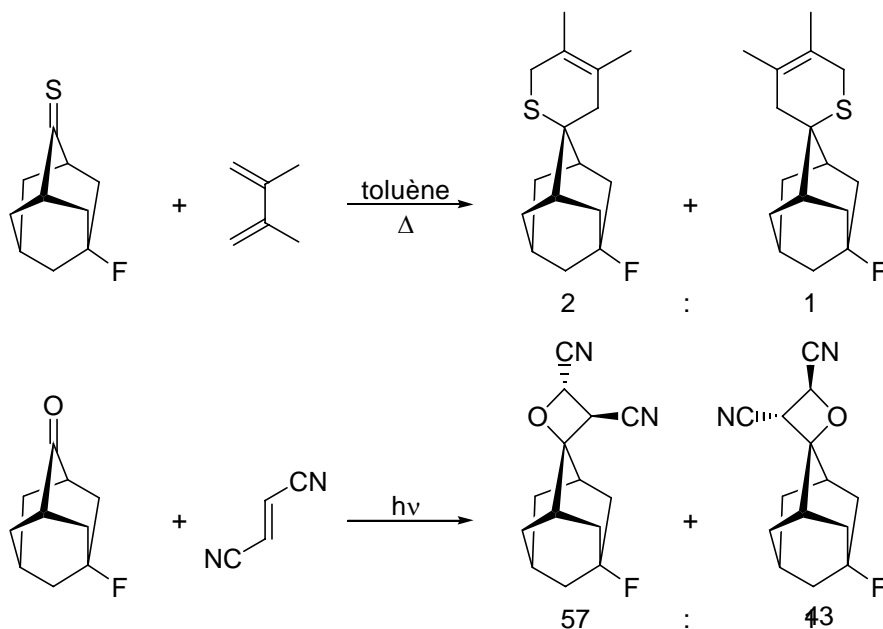
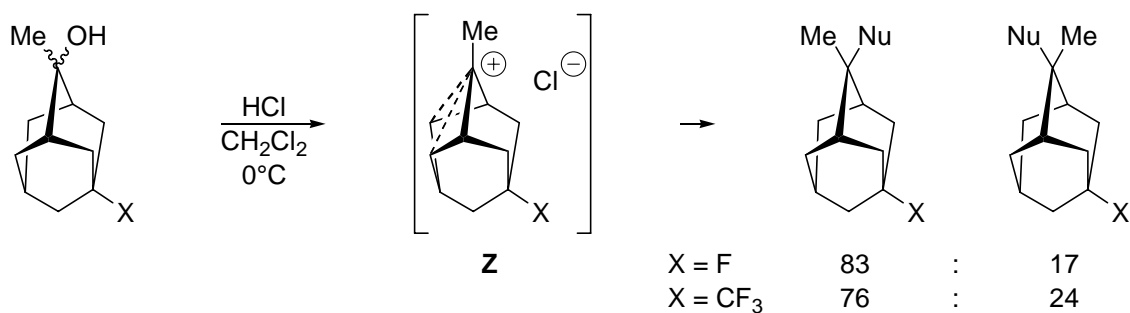
Schéma 5.2: Modèle diradaloïde des états de transition des additions nucléophiles sur les cétones et aldéhydes. Le substituant R est plus polarisable que le substituant A, il préfère la position antipériplanaire à la direction d'attaque du nucléophile (équivalent à la théorie de l'hyperconjugaison de Cieplak).

Si le substituant X est riche en électrons il rend des liaisons $\sigma(\text{C}(3),\text{C}(4))$ et $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(10))$ plus polarisables, plus riches en électrons que les liaisons $\sigma(\text{C}(3),\text{C}(8))$ et $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(10))$, ce qui favorise l'addition nucléophile sur la face *anti* par rapport à X-C(5) comme observé pour X = *t*-Bu et *p*-NH₂-C₆H₄.¹⁰¹

<p>face <i>anti</i></p> <p>syn</p> <p>Y</p>	X = F	nucléophile	<i>syn/anti</i>
	X = F	NaBH ₄ / <i>i</i> -PrOH, 20°C	62:38
	X = CF ₃	MeLi/Et ₂ O, 0°C	70:30
	X = <i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	MeLi/Et ₂ O, 0°C	72:28
	X = <i>p</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄	NaBH ₄ / <i>i</i> -PrOH, 20°C	66:34
	X = <i>t</i> -Bu	NaBH ₄ / <i>i</i> -PrOH, 20°C	36:64
	X = <i>t</i> -Bu	LiAl(O- <i>t</i> -Bu) ₃ H	42:58

Il est très intéressant de constater que le piégeage par un nucléophile d'un cation du type adamant-2-yle **Z** substitué en C(5) par un groupe électroattracteur comme X = F ou CF₃ conduit au même type de sélectivité faciale que les additions nucléophiles des cétones correspondantes. De plus, les additions selon Diels-Alder de la 5-fluoro-2-thioadamantanone et la cycloaddition [2+2] photoinduite du fumarodinitrile sur la 5-fluoro-2-adamantanone ont une sélectivité faciale *syn* comme pour les additions nucléophiles sur **Y** (X = F) et le piège du cation **Z** (X = F) par un nucléophile.¹⁰⁰

¹⁰¹ Fleming, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1992**, 3363 et ref. citées.



5.2. Le modèle des liaisons bananes (ζ)

Avant Hückel, les doubles liaisons des alcènes et des cétones (aldéhydes) se représentaient par:



Ce modèle permet de rationaliser un grand nombre de propriétés moléculaires de ces composés. Par exemple:

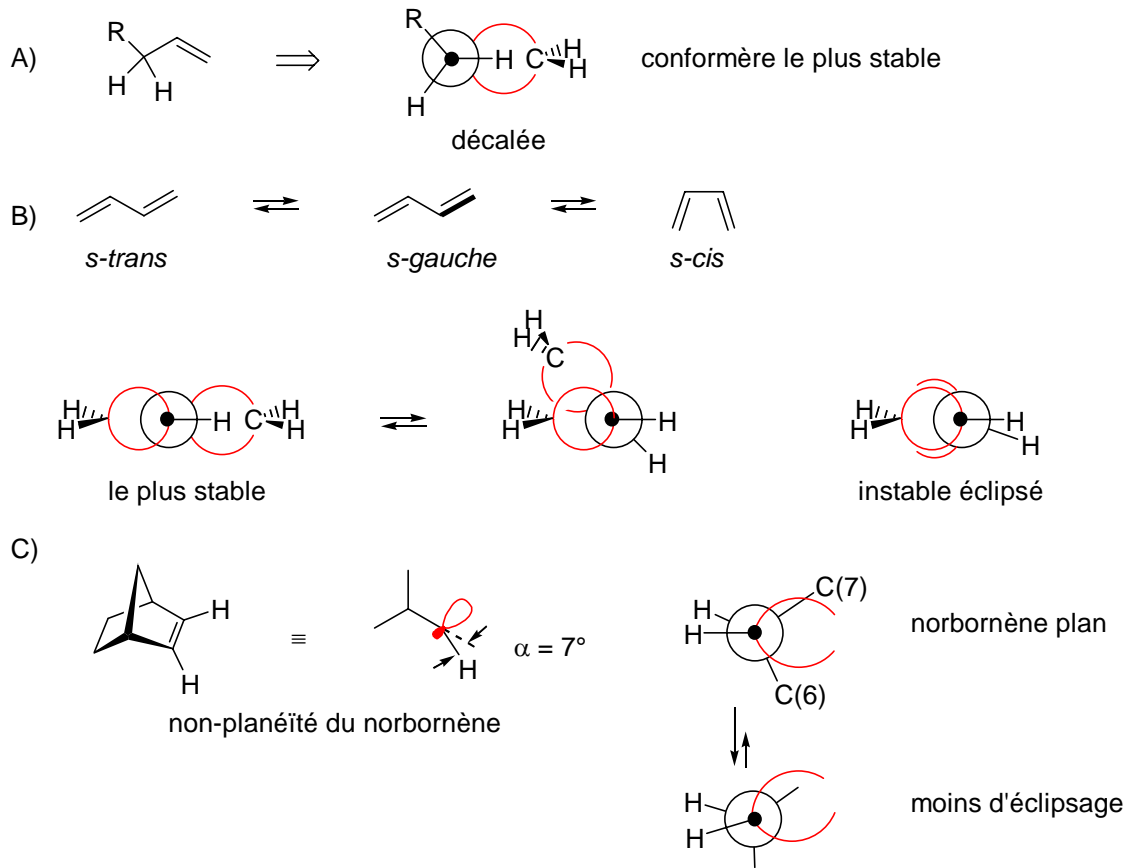
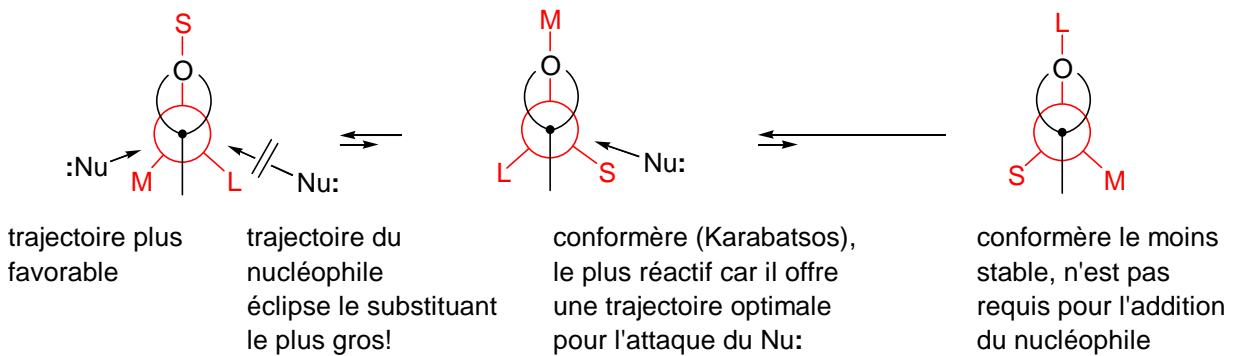
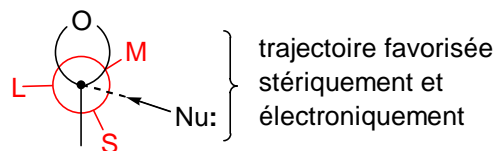


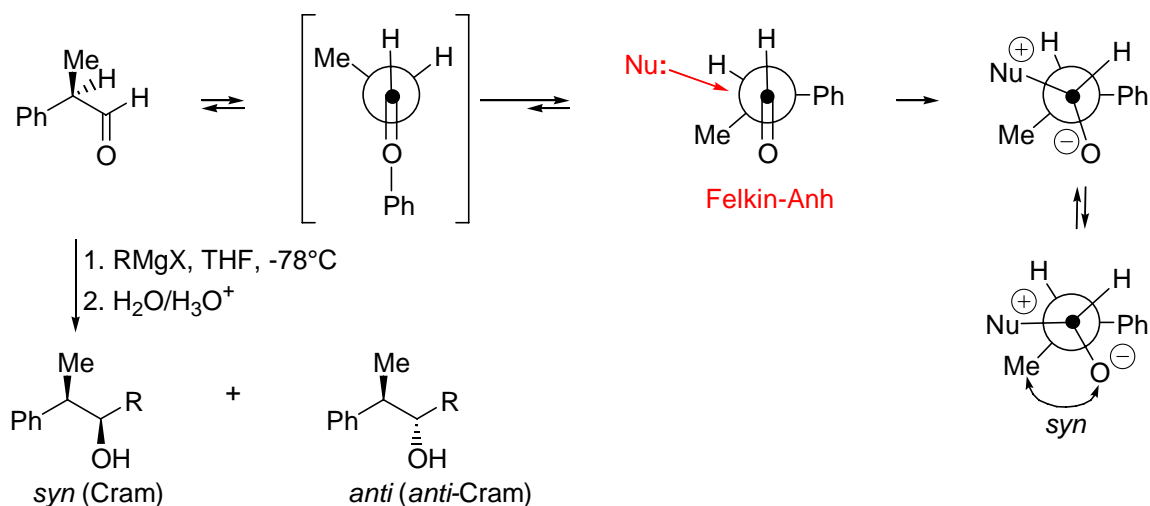
Schéma 5.3: Modèle (ζ) des liaisons bananes pour les composés carbonyles α -substitués par S (petit), M (moyen) et L (grand).



Modèle de Felkin-Anh: conformère réactif:

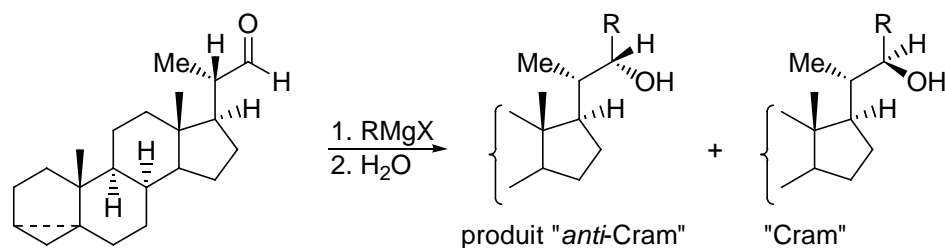


5.3. Exemples d'additions nucléophiles diastéréosélectives



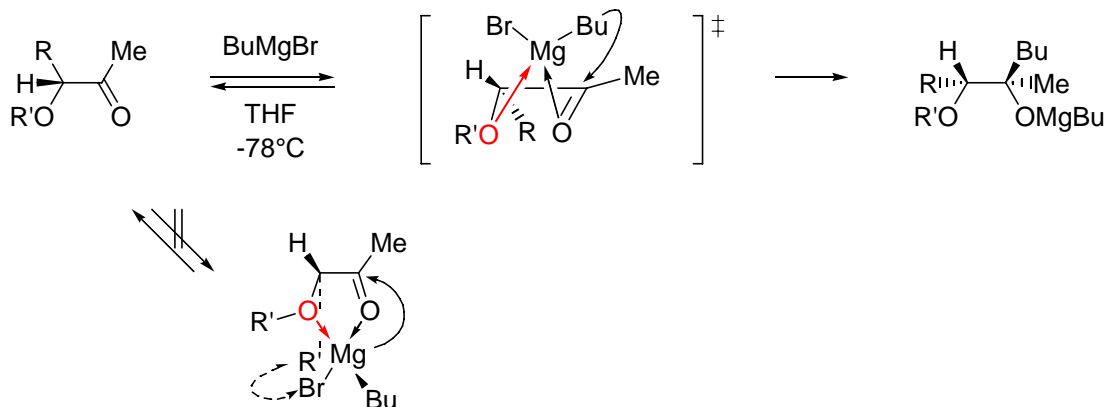
Avec		<i>syn/anti</i>
$\text{MeMgOSO}_2\text{CF}_3/\text{Et}_2\text{O}$		90:10
$\text{EtMgBr}/\text{Et}_2\text{O}$		84:16
$\text{EtMgBr}/\text{AlMe}_3$		
toluène/ Et_2O , -78°C		13:87 !

Autre exemple



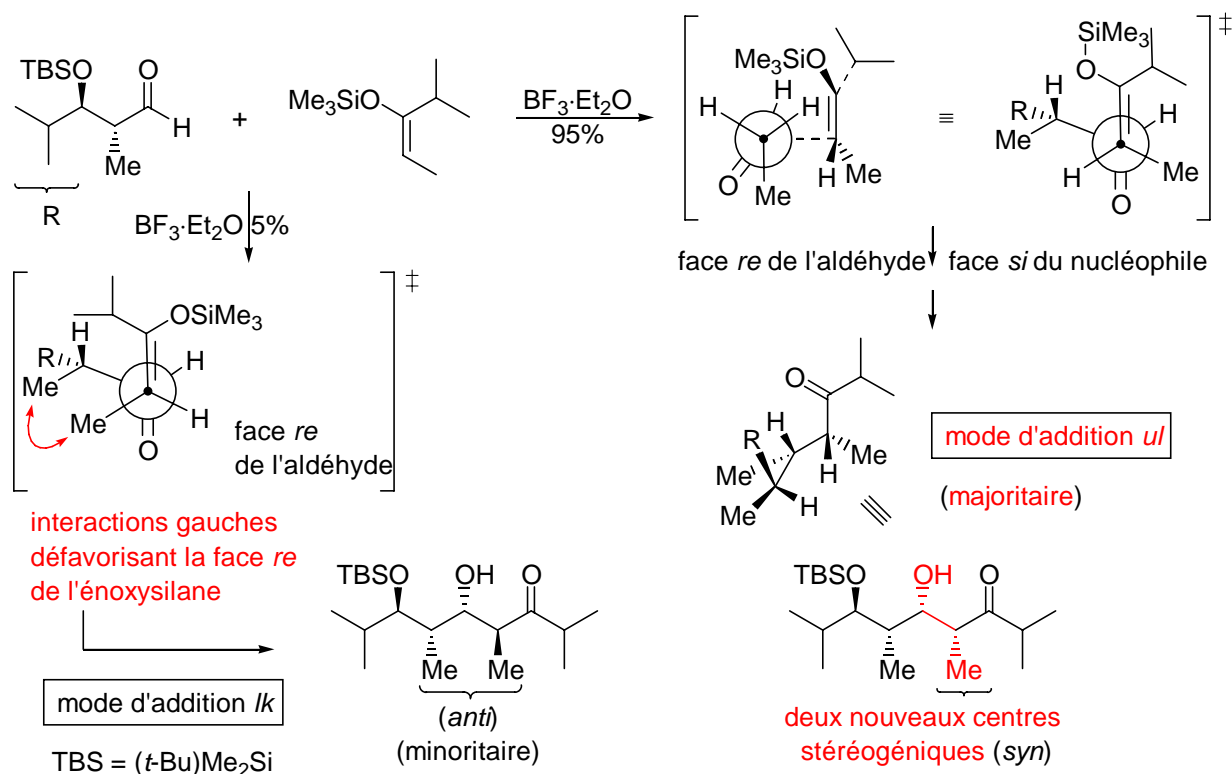
Avec	$\text{R} = \text{MeC}\equiv\text{C}$	1	:	1 (79%)
	$\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	100	:	0 (100%)

La règle de Felkin-Anh peut ne pas être suivie selon la nature du nucléophile (effet de contre-ions, de solvant, changement de mécanisme, par ex. SET).

5.4. Stéréosélectivité des additions de nucléophiles sur les aldéhydes et cétones portant un substituant polaire en α : **contrôle par chélation** et effets stériques

5.5. Des exemples d'aldolisations croisées doublement stéréosélectives

Un exemple d'addition nucléophile où la règle de Felkin-Anh est respectée est donné avec l'**aldolisation croisée selon Mukaiyama**¹⁰² d'un aldéhyde α -méthylé avec un (*Z*)-énoxysilane. Nous sommes en présence de réactions impliquant des états de **transition "ouverts"** (pas de formation de cycle par co-coordination).¹⁰³ Il se forme deux aldols dans les proportions 95:5, tous les deux résultant d'additions sur la même face *re* de l'aldéhyde activé par le BF_3 , ce qui conduit à une sélectivité Felkin-Anh $>99:1$.¹⁰⁴ Le produit majoritaire résulte d'une attaque sur la face *si* de l'énoxysilane (nucléophile) alors que le produit minoritaire provient d'une attaque sur la face *re* de l'énoxysilane. Cette diastéréosélectivité atteint 95:5; elle correspond en fait à une **double stéréodifférenciation**.¹⁰⁵ On parle dans ce cas d'un mode d'addition *unlike* (*ul*) puisque les faces des deux systèmes π sont de prochiralité opposée (*re* pour l'aldéhyde, *si* pour l'énoxysilane). L'aldol minoritaire provient d'un mode d'addition *like* (*lk*) puisque l'aldéhyde et l'énoxysilane se combinent par leurs faces de même prochiralité *re*.¹⁰⁶



Dans l'exemple d'aldolisation croisée qui suit, on condense un aldéhyde α -méthylé avec un énoate de lithium dérivé d'une 7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-one. Seule la face *exo* de l'énoate, soit la face *re*, est accessible pour des raisons stériques. Dans ce cas, on s'attend à la formation d'un état de transition cyclique où le contre-ion Li^+ co-coordine l'aldéhyde. Pour des raisons stériques également, la face *re* de l'aldéhyde conduit à un

¹⁰² Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503; Gennari, C. dans "Comprehensive Organic Synthesis: Addition to C=X π -Bonds, Part. 2", Trost, B. M.; Fleming, I.; Heathcock, C. H.; Eds.; Pergamon Press: New York, 1991, Chapitre 2.4.

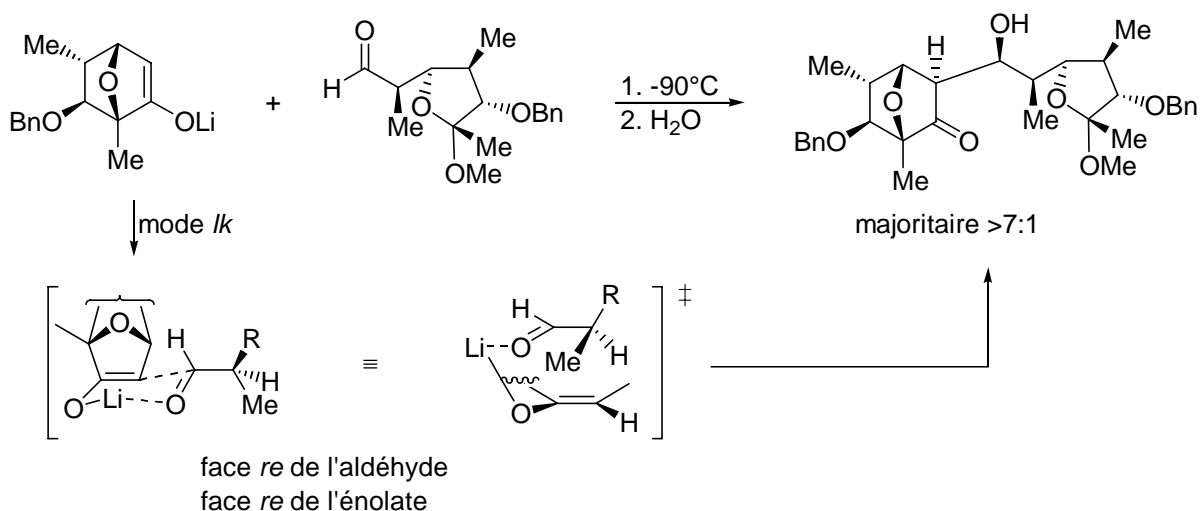
¹⁰³ Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248; Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107.

¹⁰⁴ Evans, D.A.; Yang, M.G.; Dart, M.J.; Duffy, J.L.; Kim, A.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9598.

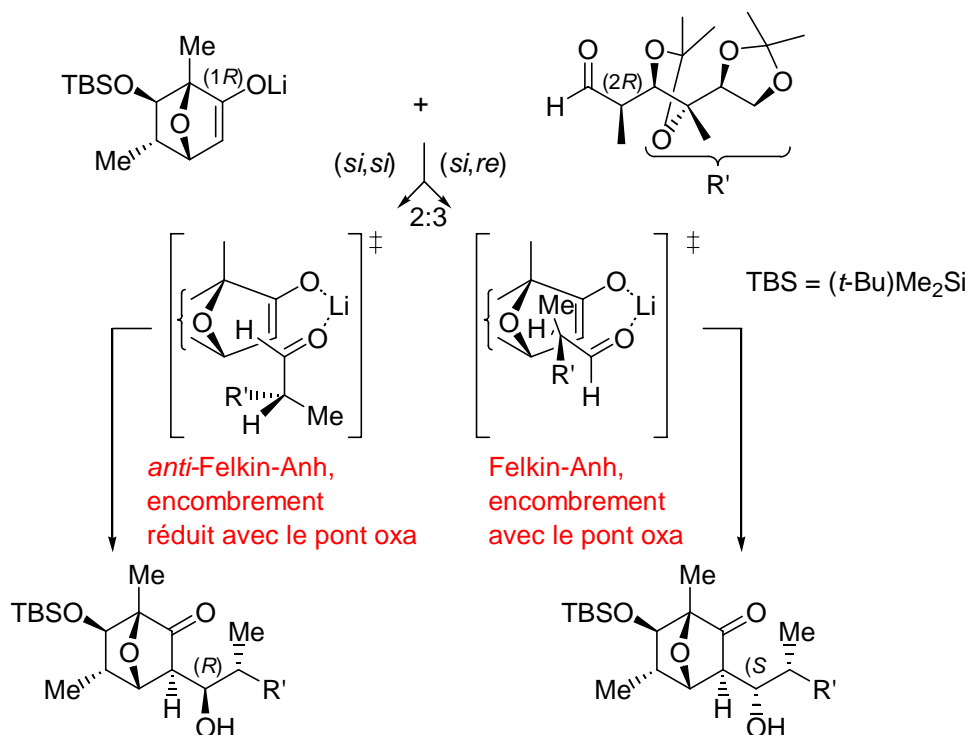
¹⁰⁵ Masamune, S.; Coy, W.; Peterson, J.S.; Sita, L.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.

¹⁰⁶ Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 654.

état de transition moins encombré que sa face *si*, favorisant ainsi le mode *like* (*lk*).¹⁰⁷ Ce mode suit la règle de Felkin-Anh, l'énolate attaquant la face la moins encombrée d'un conformère où le groupe méthyle en α de l'aldéhyde est quasi *syn*-périplanaire avec la double liaison C=O.



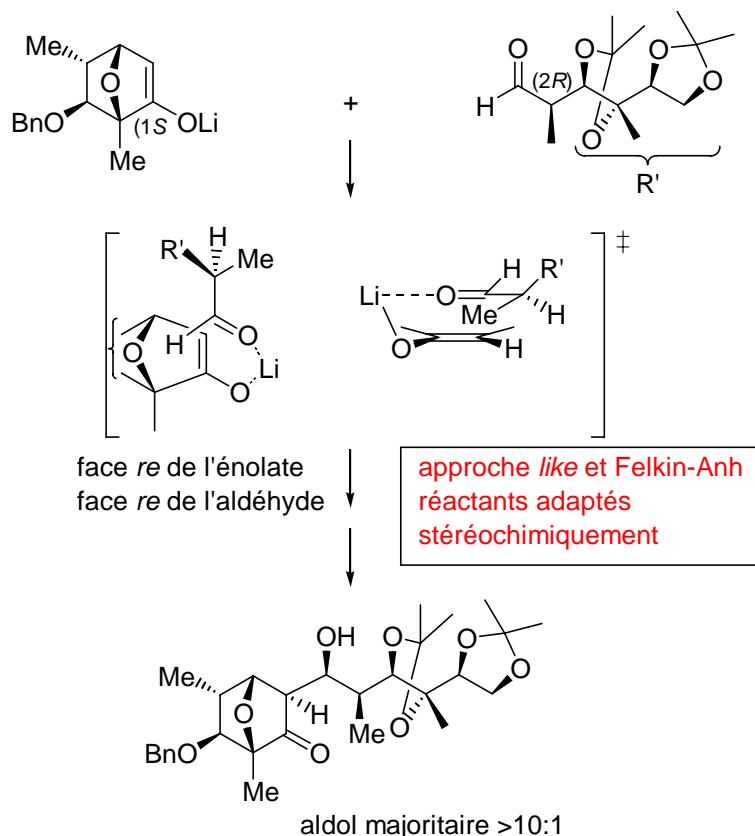
Dans l'exemple suivant,¹⁰⁸ on condense un énoate de lithium bicyclique énantiomériquement pur de configuration (1*R*) avec un aldéhyde α -méthylé énantiomériquement pur de configuration (2*R*). On obtient un mélange 3:2 des deux aldols possibles résultant de l'attaque de la face *exo* de l'énolate (face *si*). Il n'y a donc pas de stéréosélectivité pour cette aldolisation croisée, ce qui implique que les deux faces *si* et *re* de l'aldéhyde reconnaissent la face *si* de l'énolate avec la même facilité, selon le même encombrement stérique. Le mode *like* implique une approche qui est anti-Felkin-Anh. Ce mode a donc la même chance que le mode *unlike* qui obéit à la règle de Felkin-Anh.



¹⁰⁷ Sevin, A.-F.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 5920.

¹⁰⁸ Kernén, P.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 301.

En utilisant l'énantiomère de l'énolate précédent, soit le dérivé (1*S*), c'est la face *re* de ce dernier (face *exo*) qui attaque l'aldéhyde α -méthylé de configuration (2*R*). Cette aldolisation croisée a une diastéréosélectivité >10:1, ce qui est bien meilleur que la diastéréosélectivité (3:2) observée ci-dessus. On parle de réactants *inadaptés* (mismatched pair) dans le premier cas, et de réactants *adaptés stéréochimiquement* (matched pair) dans le second cas. La bonne diastéréosélectivité est réalisée lorsque l'approche qui obéit à la règle de Felkin-Anh correspond au mode *like*, c'est à dire celui qui subit un encombrement minimal dû à l'énolate bicyclique.¹⁰⁹



5.6. Les additions des électrophiles sur les alcènes

Comme pour les additions de radicaux sur les alcènes et les additions nucléophiles sur les cétones (Schéma 5.1, 5.2) on peut utiliser la **théorie des diradicaloïdes** pour se représenter les états de transition des additions électrophiles des alcènes (Schéma 5.3). En tenant compte des configurations limites empruntées à l'ion intermédiaire formé dans l'étape déterminant la vitesse et la sélectivité faciale de la réaction, on constate que le substituant (R) le plus riche en électrons, **le substituant qui peut participer le mieux à la réaction inverse, à savoir l'hétérolyse du cation onium ponté intermédiaire, est celui qui assiste l'addition.** Cette assistance est optimale s'il se trouve en **position**

¹⁰⁹ a) Jones, G.R.; Vogel, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 769; b) Crump, R.A.N.C.; Fleming, I.; Hill, J.H.M.; Parker, D.; Reddy, N.C.; Waterson, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 3277 et ref. citées; Mohring, J.R.; Rosenberg, R.E.; Apostol, J.W.; Bastienaansen, M.; Evans, J.W.; Franklin, S.J.; Frisbie, C.D.; Fu, S.S.; Hamm, M.L.; Hirose, C.B.; Hunstad, D.A.; James, T.L.; King, R.W.; Larson, C.J.; Latham, H.A.; Owen, D.A.; Stein, K.A.; Warner, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 479; c) Houk, K.N.; Rondan, N.G.; Wu, Y.-D.; Metz, J.T.; Paddon-Row, M.N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257; d) Eksterowicz, J.E.; Houk, K.N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2439; e) voir aussi les osmylations des alcènes: Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247; Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1094.

antipériplanaire par rapport à la direction d'attaque de l'électrophile. D'après cette théorie, on prévoit que la sélectivité faciale des additions électrophiles des alcènes est déterminée, tout au moins pour sa partie contrôlée par le facteur stéréoélectronique, par le substituant en position α qui est le plus polarisable, c'est à dire, qui s'hyperconjugue le mieux avec un centre électro-déficient. La théorie est vérifiée avec les exemples reproduits ci-dessous.^{99b}

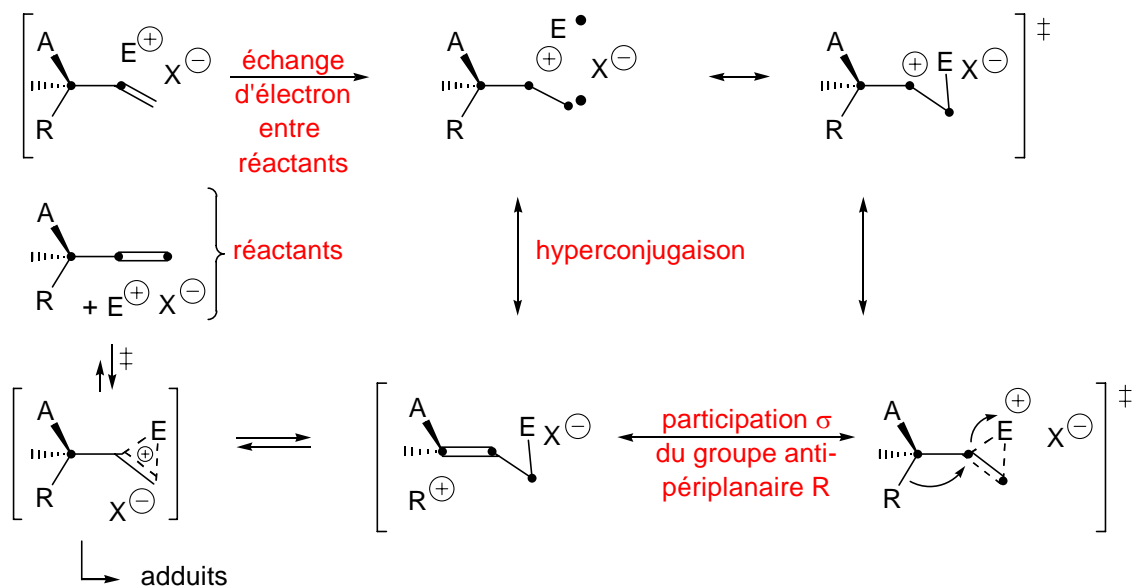
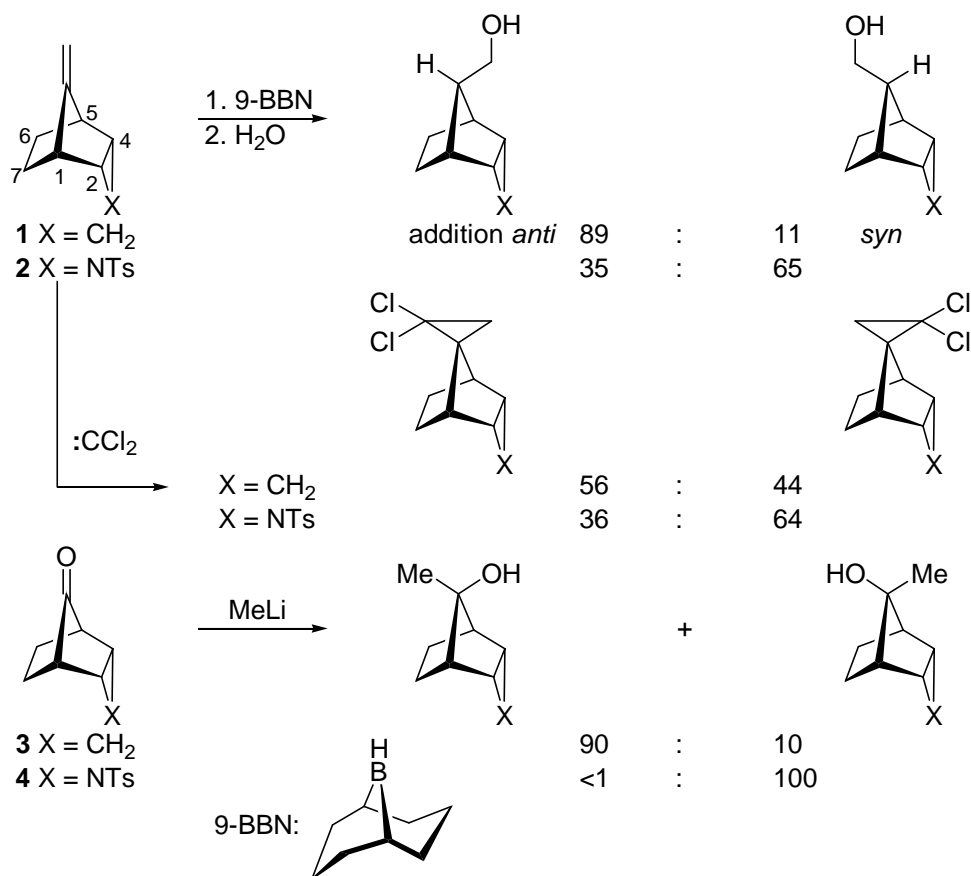
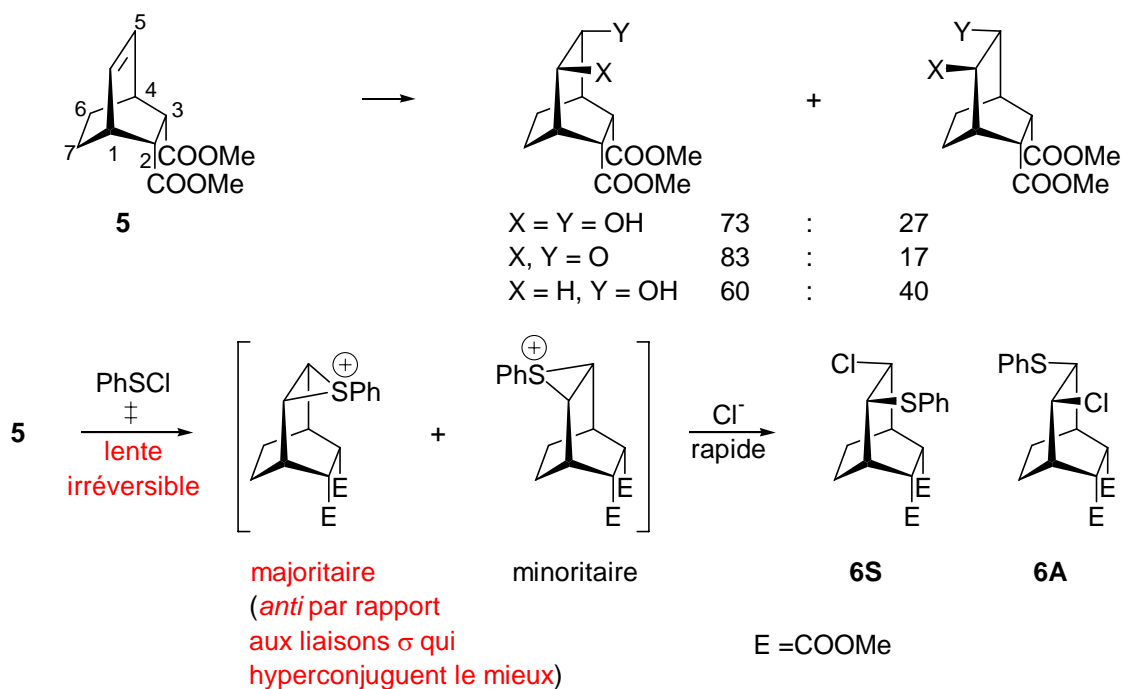


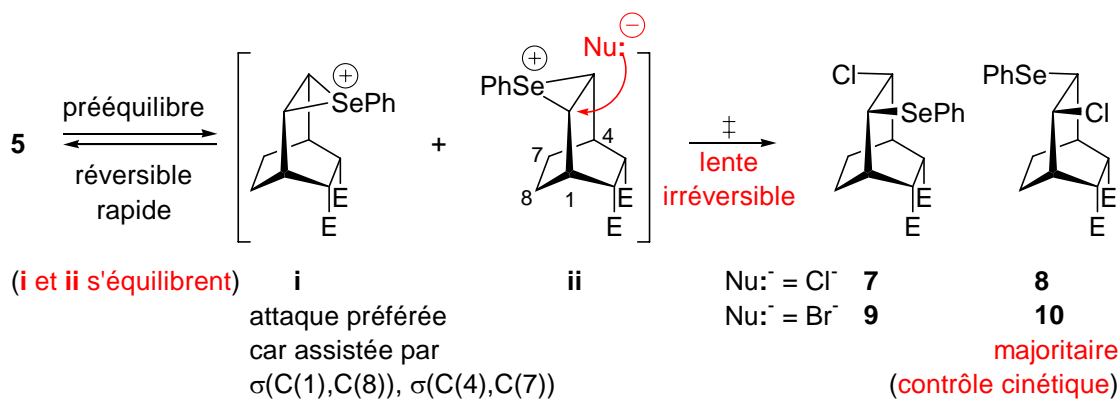
Schéma 5.3: Modèle des diradicaloïdes des états de transition des additions électrophiles sur les alcènes. Le substituant R est le groupe le plus polarisable en α de l'alcène.

L'hydroboration (avec le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane) de l'alcène **1**, pour lequel on s'attend à ce que ses deux faces offrent le même encombrement stérique, préfère la face *anti* au groupement *endo*-cyclopropane. La même sélectivité faciale est observée pour le piégeage du dichlorocarbène. **Le groupement cyclopropane est bien connu pour sa haute capacité à hyperconjuguer et à se comporter comme un groupement donneur d'électron.** Il s'agit là d'une homoconjugaison du cyclopropane qui favorise l'attaque *anti* des électrophiles. En remplaçant dans **1** le groupe cyclopropane par un groupement tosylaziridino (**2**) on inverse la sélectivité faciale des additions électrophiles du groupement méthylidène en C(8). C'est **l'effet inducteur** de la toluènesulfonamide qui rend les liaisons $\sigma(C(1)C(7))$ et $\sigma(C(5),C(6))$ plus polarisables, plus riches en électrons que les liaisons $\sigma(C(1),C(2))$ et $\sigma(C(4),C(5))$, d'une part, et du cycle à trois membres, d'autre part. Il est intéressant de constater, en plein accord avec la théorie, que les additions nucléophiles des cétones **3** (\rightarrow *anti*) et **4** (\rightarrow *syn*) sont parallèles avec celles des additions électrophiles des alcènes analogues **1** et **2**, respectivement.



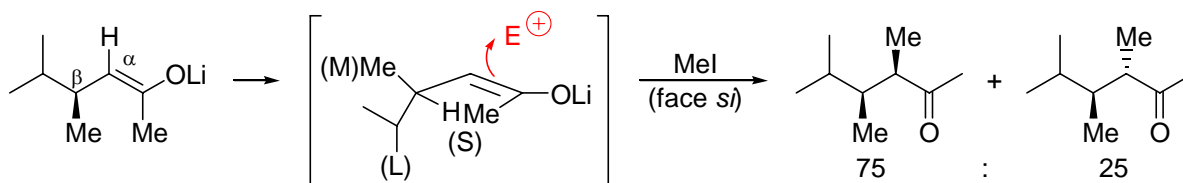
Les réactions d'osmylation (OsO₄, Me₃ → O), d'époxydation (mCPBA: acide *méta*-chloroperbenzoïque) et d'hydroboration (1. BH₃, 2. NaBO₃, H₂O) préfèrent la face de l'alcène de **5** *syn* au centres C(2) et C(3) qui portent les deux substituants méthoxycarbonyles qui sont électroattracteurs. En accord avec la théorie (Schéma 5.3) et la modèle de Cieplak, ce sont les liaisons $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(8))$ et $\sigma(\text{C}(4),\text{C}(7))$ qui dirigent la sélectivité faciale car elles sont plus polarisables que les liaisons $\sigma(\text{C}(1),\text{C}(2))$ et $\sigma(\text{C}(3),\text{C}(4))$.





L'addition du chlorure de benzènesulfényle (PhSeCl) sur **5** conduit à un mélange 63:37 des adduits **6S** et **6A**, le produit majoritaire étant celui où l'électrophile est sur la face *syn* par rapport à C(2), C(3). Là encore, **l'attaque de l'électrophile se fait sur la face *anti* par rapport aux substituants les plus riches en électrons**. Par contraste, les additions du chlorure (PhSeCl) et du bromure de benzènesélényle (PhSeBr) sur **5** conduisent aux adduits (-40 à 20°C) **8** et **10**, respectivement, tous les deux résultant, d'une attaque *anti* de l'électrophile. Dans le cas de l'addition de PhSeBr, Jones et Vogel ont démontré que **10** s'équilibre avec **9** à 80°C dans un solvant ionisant comme le CD₃CN. Dans la réaction **5** + PhSeCl → **6S** + **6A** l'étape déterminant la vitesse et la sélectivité faciale est l'attaque électrophile. Dans les additions **5** + PhSeCl → **8** et **5** + PhSeBr → **10**, l'étape déterminant la sélectivité faciale (et la vitesse de l'addition) est le piégeage de l'intermédiaire ion phénylesélénonium par le nucléophile (Cl⁻, Br⁻). La première étape de la réaction est la formation des intermédiaires cationiques **i** et **ii** qui sont en équilibre rapide avec les réactants. **Le nucléophile choisit l'intermédiaire ii qui jouit de l'interaction hyperconjugative avec les liaisons $\sigma(C(1),C(8))$ et $\sigma(C(4),C(7))$ les plus riches en électrons**, d'où la sélectivité faciale observée. Ces réactions s'apparentent aux piégeages des cations 2-méthyl-2-adamantyles **Z** par l'anion chlorure. On se rend compte de la sélectivité **ii** + Nu:⁻ vs. **i** + Nu:⁻ en considérant les réactions inverses, à savoir les hétérolyses **8** → **ii** + Nu:⁻ et **10** → **ii** + Nu:⁻. Ces réactions peuvent profiter de la stabilisation de l'état de transition par l'hyperconjugaison ou la participation σ , alors que les ionisations **7** → **i** + Nu:⁻ et **9** → **i** + Nu:⁻ doivent se contenter de liaisons moins riches en électrons pour une participation σ .^{109a}

Les sélectivités faciales des additions d'électrophiles sur les énolates possédant un centre stéréogénique en position β s'expliquent en admettant que le conformère de l'énolate qui réagit est le conformère le plus stable. Celui-ci place le substituant (S) le plus petit dans une position éclipsée ou quasi-éclipsée avec l'énolate. Il **minimalise la tension allylique A^{1,3}**. Dans cette situation, l'électrophile préfère la face de l'énolate la moins encombrée qui correspond à celle qui est *anti* par rapport au plus gros de trois substituants (L) en position β . Les exemples rapportés ci-dessous illustrent ce modèle (voir Schéma 5.5).^{109b}



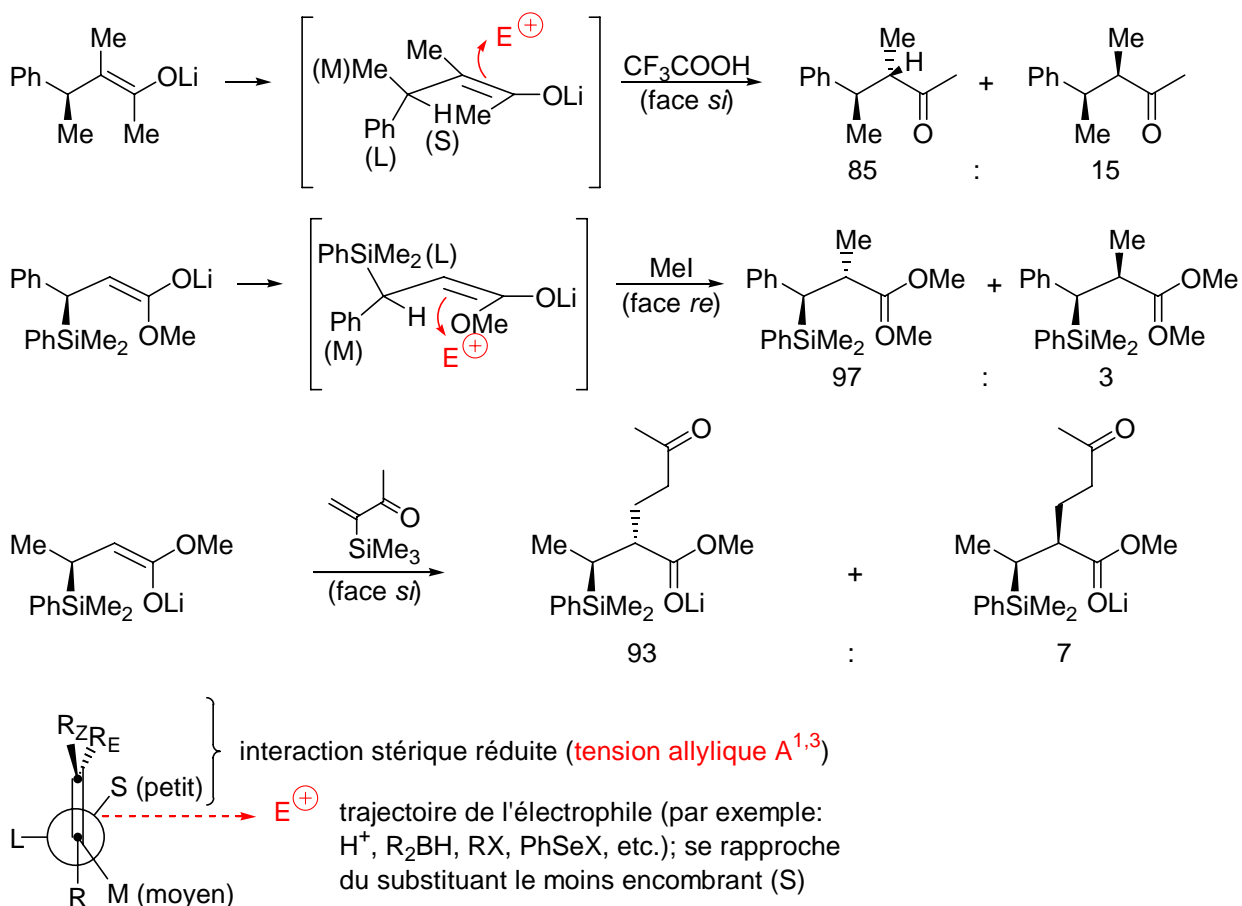


Schéma 5.5: Modèle qui interprète la sélectivité faciale des additions d'électrophiles monodentés suivant une trajectoire quasi-perpendiculaire au système π

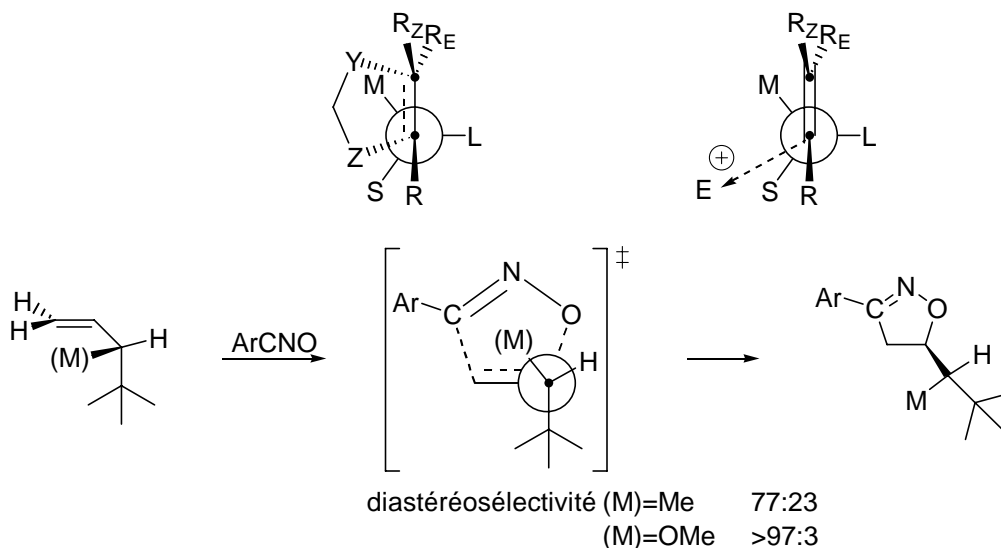


Schéma 5.6: Modèle qui interprète la sélectivité faciale des additions d'électrophiles bidentés ou qui suivent une trajectoire du type Felkin-Anh

Le modèle retenu au Schéma 5.5 est applicable également aux hydroborations^{109c} et aux additions de radicaux sur les alcènes où **les tensions allyliques du type A^{1,3} déterminent la sélectivité faciale des réactions** (le substituant moyen ne perturbe pas de façon importante la trajectoire de l'attaque du radical).

Pour les alcènes dont le substituant R_E n'est pas volumineux (par exemple: $R_E = H$), le conformer réactif place le substituant moyen (M) de façon quasi-éclipsée avec la double liaison C=C (conformation Felkin-Anh). Dans cette conformation, l'électrophile aura une trajectoire d'encombrement minimal; il s'éclipsera partiellement avec le plus petit de trois substituants, comme indiqué au Schéma 5.6. Ce modèle est vérifié avec les cycloadditions dipolaires-1,3 qui engendrent une liaison qui tend à s'éclipser avec le substituant le plus petit^{109d} (Schéma 5.6).^{109e}

5.7. La non-planéité des systèmes π dissymétriques

Nous avons vu que la face d'un système π qui réagit le plus rapidement (indépendant de la nature du réactif: électrophile, radicalaire, nucléophile) est la face *anti* à celle où un groupe voisin peut intervenir par hyperconjugaison (en dehors des effets stériques, de coordination, de chélation, de solvatation, etc.). Les électrons π du système π étant des électrons comme ceux des liaisons σ qui se forment dans les additions, on peut se demander s'ils ne sont déjà soumis à des contraintes faciales différentielles à cause de l'environnement non-symétrique par rapport au plan π . Autrement dit, on peut envisager qu'en absence d'un réactif, **le système π dissymétrique montre dans son état fondamental des propriétés de géométrie et électroniques (moment dipolaire, polarisabilité faciale) qui différencient ses deux faces** (anisotropie π). Un des systèmes les plus connus qui présente cette particularité est le bicyclo[2.2.1]hept-2-ène (norbornène). Non seulement le norbornène et ses dérivés montrent une sélectivité faciale *exo* très prononcée¹¹⁰ pour leurs additions électrophiles et pour leurs cycloadditions, mais ils réagissent beaucoup plus rapidement qu'attendu sur la base des variations de tension de cycle, de leur énergie d'ionisation et de leur affinité électronique (**facteurs x de Huisgen** pour les cycloadditions dipolaires-1,3¹¹¹). Ces résultats s'expliquent par le fait que **la double liaison π** des norbornènes et de leurs dérivés **n'est pas plane**, les liaisons C(2)-H(R) et C(3)-H(R) dévient du plan π vers la face *endo*, faisant un angle θ de 7.5° pour l'anhydride norborn-5-ène-2-*exo*-dicarboxylique (**11** par diffraction neutronique¹¹²). Dans les dérivés **12** et **13** (par diffraction de rayons X de monocristaux), on mesure des déviations de la planéité $\theta = 13.5^\circ$ et 13.9° , respectivement. Par contraste, les entités *s-cis*-butadiènes exocycliques de **12** et **13** ne dévient pas de la planéité.¹¹³ Selon Houk,¹¹⁴ la non-planéité de la double liaison du norbornène est la manifestation d'une **libéralisation d'une tension torsionnelle**, tension qui se laisse représenter avec le modèle des liaisons τ . Au lieu de considérer une oléfine avec des centres carbonés

¹¹⁰ Alder, K., Stein, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 485, 211; Alder, K.; Flock, F. H.; Janssen, P. *Chem. Ber.* **1956**, 89, 2689; Paasivirta, J. *Acta Chem. Scand.* **1968**, 22, 2200; Chwang, W. K.; Nowlan, V. J.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7233; Garratt, P. J.; Hollowood, F. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 68; Mazzocchi, P. H.; Stahly, B.; Dodd, J.; Rondan, N. G.; Domelsmith, L. N.; Rozeboom, M. D.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6482; Burdisso, M.; Gamba, A.; Gandolfi, R.; Toma, L.; Rastelli, A.; Schiatti, E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3311.

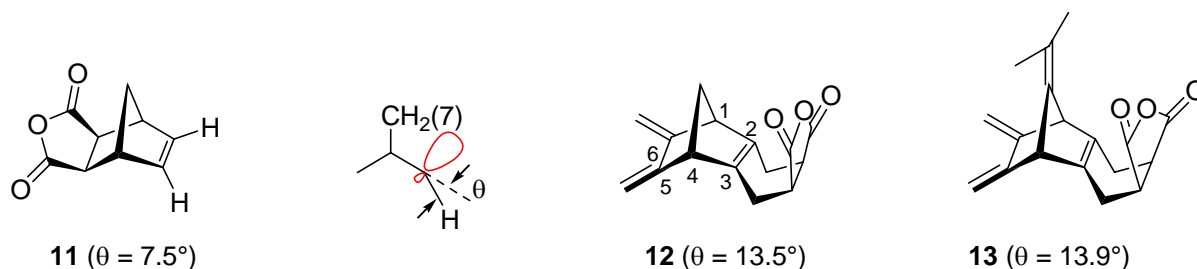
¹¹¹ Huisgen, R.; Ooms, P. H. J.; Mingin, M.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3951; Huisgen, R. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 171; Bagatti, M.; Rastelli, A.; Burdisso, M.; Gandolfi, R. *J. Phys. Org. Chem.* **1992**, 5, 819.

¹¹² Ermer, O.; Bell, P.; Mason, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1239.

¹¹³ Pinkerton, A. A.; Schwarzenbach, D.; Birbaum, J.-L.; Carrupt, P.-A.; Schwager, L.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1136 et ref. citées; voir aussi: Knuchel, G.; Grassi, G.; Vogelsanger, B.; Bauder, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10845; Lorencak, P.; Kuczkowski, R. L. *J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 2276; Irngartinger, H.; Oeser, T.; Jahn, R.; Kallfass, D. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2067.

¹¹⁴ Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5980.

hybridés sp^2 (comme proposé par Hückel en 1930¹¹⁵) on les définit comme hybridés sp^3 (comme proposé par Pauling¹¹⁶ et Slater¹¹⁷), les quatre électrons du système alcène constituant deux "liaisons bananes" (τ) rendant ainsi les centres carbonés oléfiniques analogues à des centres tétraogonaux. Les ligands (ou substituants) qu'ils portent supportent des contraintes de torsion avec les groupements qui les substituent. Ainsi dans le cas du centre C(2) du norbornène (Schéma 5.7), on parvient à réduire les interactions d'éclipsage ou de quasi-éclipsage entre ligands sur C(2) et ligands sur C(1) en laissant tourner le centre C(2) autour de la liaison C(1)-C(2) de façon à ce que le lien C(2)-H se penche vers la face *endo*. Dans le cas d'un groupement méthylidène fixé au squelette norbornane on constate que les contraintes torsionnelles entre liaison τ et le reste du squelette sont relativement peu importantes. Ainsi le groupement méthylidène et, partant, les groupements *s-cis*-butadiènes de **11** et **12** n'ont rien à gagner en se pliant vers la face *exo* ou la face *endo* du squelette bicyclique (Schéma 5.7).



Une autre explication est suggérée par le calcul quantique¹¹⁸ qui estime que ce sont des **interactions σ/π (hyperconjugaison)** spécifiques au squelette bicyclo[2.2.1]heptane qui sont responsables de la non-planéité de la double liaison du norbornène et de ses dérivés. On peut simplifier en affirmant que les **propriétés fondamentales du norbornène admettent une fraction des propriétés des produits de cycloréversion [4+2]**, à savoir: le cyclopentadiène et l'éthylène. D'après cette théorie, on peut se représenter le norbornène (et ses dérivés) comme un **mélange des configurations limites A \leftrightarrow B**, avec des poids relatifs de l'ordre de 3:1 d'après des critères de RMN¹¹⁹ (effet de la double liaison sur les déplacements chimiques $\delta_{13C(7)}$ (norbornènes), δ_{17O} (7-oxanorbornènes) et δ_{15N} (7-azanorbornènes), constante de couplage $^1J(^{13}C(5), ^{13}C(6))$ qui augmente de 10 Hz dans les norbornènes par rapport au norbornanes correspondants). De plus il faut mentionner les calculs de Brown et Houk¹²⁰ qui trouvent que lorsqu'on comprime l'éthylène sur le butadiène selon une trajectoire imitant la cycloaddition selon Diels-Alder concertée synchrone, on trouve que les **liaisons C-H en C(2) et C(3) de l'unité *s-cis*-butadiène dévient du plan π et pointent dans la direction d'approche de l'éthylène.**

¹¹⁵ Hückel, E. *Z. Phys.* **1930**, *60*, 423.

¹¹⁶ Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 11367.

¹¹⁷ Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1931**, *37*, 481; voir aussi: Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229.

¹¹⁸ Holthausen, M. C.; Koch, W. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10021.

¹¹⁹ Jones, G. R.; Calderelli, S.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 59.

¹²⁰ Brown, F. K.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1971.

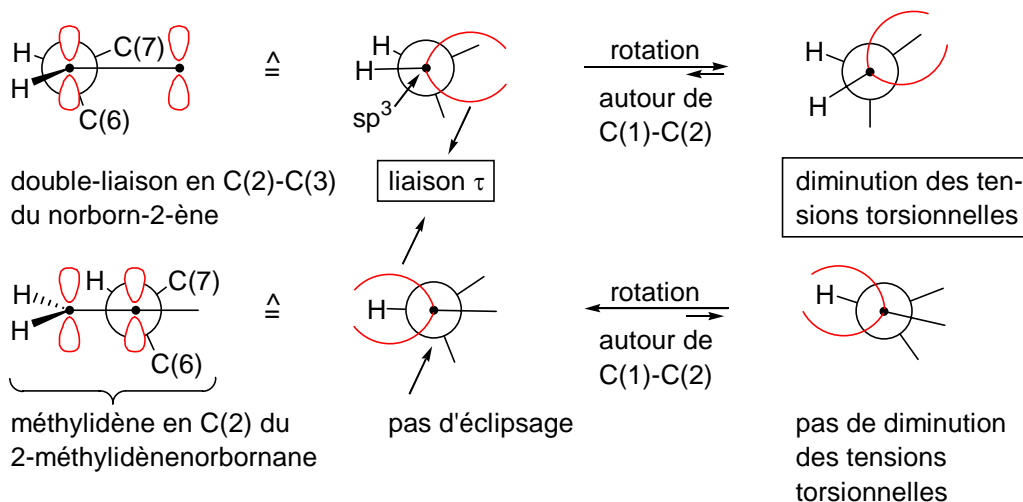
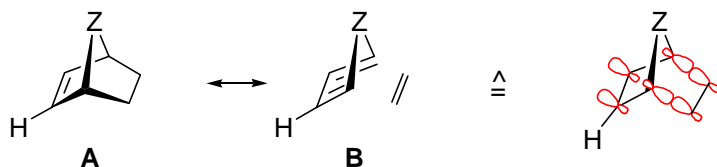
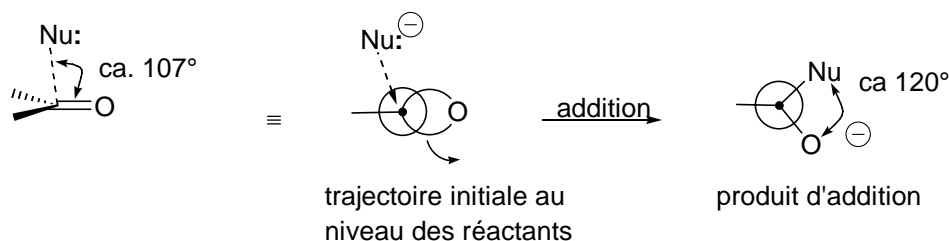


Schéma 5.7: Modèle des liaisons τ pour les alcènes: effets torsionnels dans le norbornène et le 2-méthylidènenorbornane d'après Houk

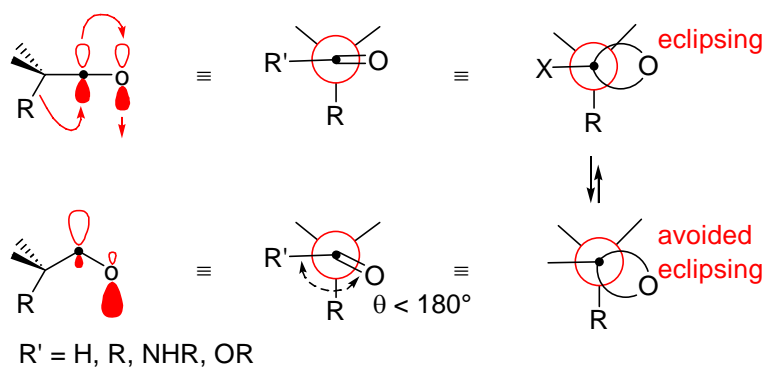


Le modèle des liaisons τ (bananes) pour les doubles liaisons permet d'expliquer aussi la **trajectoire Bürgi-Dunitz**. En effet l'addition d'un nucléophile sur une cétone ou un aldéhyde revient à réaliser une **substitution S_N2 de l'une des deux liaisons τ** . Pour des raisons de minimisation des répulsions électroniques, on s'attend à ce que le nucléophile se place dans la direction opposée à celle de la liaison τ qui se rompt.



Un fonction carbonyle (cétone, aldéhyde, ester, amide) qui possède en position α un substituant R qui préfère se placer perpendiculairement au plan π peut se **pyramidaliser** avant même l'approche d'un nucléophile. Cette pyramidalisation se fait de façon à réduire les répulsions électroniques entre les électrons du groupe C=O et les électrons des liaisons σ de C_α . **Le groupe carbonyle dévie de la planéité et se penche vers la direction où se trouve le substituant R**, faisant un angle θ avec le plan X-C- C_α . Cette déformation fait que le composé carbonylé adopte une géométrie qui se rapproche de celle de l'adduit favorisé par l'hyperconjugaison $\sigma(C_\alpha-R) \sim \pi(C=O)$. La théorie est vérifiée expérimentalement avec les structures cristallines (par diffraction neutronique) d'acides aminés et de dipeptides pour lesquels on mesure un pyramidalisation $\theta \approx 2^\circ$ lorsque le substituant R en position α est perpendiculaire au plan π du groupe carbonyle.¹²¹ Le modèle des liaisons τ permet aussi de prévoir cette pyramidalisation, comme indiqué ci-dessous.

¹²¹ Jeffrey, G. A.; Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Mitra, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 321.



6. Desymétrization des composés meso et C₂.

6.1. Rappel de notions de cinétique.

La thermodynamique traite des systèmes en équilibre. La cinétique chimique s'occupe de l'évolution des réactions chimiques au cours du temps.¹²² Soit la réaction générale.



Pendant l'intervalle de temps dt on aura:

$$-\frac{d[A]}{a} - \frac{d[B]}{b} = \dots - \frac{d[F]}{f} = \frac{d[L]}{l} = \dots = \frac{d[Z]}{z} = d\delta \quad (6.2)$$

On définit **dδ** comme le **degré d'avancement de la réaction**. La vitesse de la réaction est définie par $v = d\delta/dt$, ou encore par:

$$v = \underbrace{-\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt}}_{\text{vitesse de disparition}} = \dots = \underbrace{-\frac{1}{f} \frac{d[F]}{dt}}_{\text{vitesse de disparition}} = \underbrace{\frac{1}{l} \frac{d[L]}{dt}}_{\text{vitesse d'apparition}} = \dots = \underbrace{\frac{1}{z} \frac{d[Z]}{dt}}_{\text{vitesse d'apparition}} \quad (6.3)$$

6.1.1. La molécularité, l'ordre d'une réaction

On distingue les réactions simples et les réactions composées. Dans le premier cas les réactants (ou produits de départ PD) donnent les produits (ou produits finaux PF) directement. Dans le deuxième cas, il s'agit d'une suite de réactions simples formant des produits intermédiaires plus ou moins stables. On définit la molécularité d'une réaction simple comme le nombre de molécules qui entrent en collision pour donner une réaction. En réalité, à part la radioactivité (par exemple: équation (6.4)), il n'y a pas de réaction chimique monomoléculaire (spontanée). Il faut des chocs entre molécules et entre molécules et parois du réacteur, ou encore absorption d'un photon pour activer les molécules afin qu'elles réagissent. Les **réactions bimoléculaires** sont les processus chimiques les plus courants.



Les *réactions trimoléculaires* sont très rares car elles résultent de chocs triples qui sont très peu probables. Elles sont envisagées dans la « théorie des collisions collantes ». Les *réactions tétramoléculaires* quant à elles sont inexistantes car elles impliqueraient des chocs quadruples dont la probabilité est quasi-nulle. Ces réactions seraient extrêmement lentes.

L'ordre d'une réaction est donné par $\sum_{i=a}^f p_i$ de l'expression cinétique

¹²² Chamboux, J.; Tardieu de Maleissye, J.; Viossat, V. "Cinétique Chimique", Presse Universitaire de France, Paris, 1985; Destrian, M., Dorthe, G.; Ben-Aïm, R. I. "Cinétique et dynamique chimiques", Editions Technics, Paris, 1981; Frost, A.A.; Pearson, R.G. "Kinetics and Mechanism", J. Wiley & Sons, New York, 2nd Edition, 1961; Nicholas, J. "Chemical Kinetics", Harper & Row, New York, 1976; Benson, S. W. "Foundation of Chemical Kinetics" McGraw Hill Book Co.; New York, 1960; Iaidler, K. J. "Reaction Kinetics", Vol. I. II., Pergamon Press, Oxford, 1963.

$$v = k[A]^{p_a} [B]^{p_b} \dots [F]^{p_f} \tag{6.5}$$

où k est la constante de vitesse à la température T donnée. **L'ordre de la réaction est lié à la cinétique mathématique de la réaction alors que la moléularité est liée au mécanisme de la réaction.** Remarquons que les exposants p_i ($i = a, \dots, f$) ne sont pas forcément identiques aux coefficients stoechiométriques a, b, ...f dans l'équilibre (6.1). Les exposants p_i peuvent prendre n'importe quelles valeurs. On dit qu'une réaction obéissant à la loi cinétique (6.5) est d'ordre p_a par rapport à A, p_b , par rapport à B et, ... p_f par rapport à F. Très souvent on affirme qu'une réaction qui obéit à une loi du premier ordre telle que $v = k [A]$ est monomoléculaire. C'est un abus de langage. **Du point de vue pratique, la connaissance de l'ordre de la réaction détermine les conditions optimales d'une transformation chimique** (voir par exemple la dernière colonne du Tableau 6.1). Un grand nombre de réactions obéissent aux lois cinétiques résumées dans le Tableau 6.1. Des représentations de lois de vitesse pour des réactions de l'ordre 1 ($v = k [A]$) sont données à la Figure 6.1, des représentations de lois de vitesse pour des réactions d'ordre 2 ($v = k [A]^2$) sont données à la Figure 6.2.

Tableau 6.1. Lois de vitesse de réactions. $\tau_{1/2}$ = temps pour 50% de conversion; $\tau_{3/4}$ = temps pour 75% de conversion.^{a)}

Order/ Stoechio- métrie	Equation différentielle	Equation intégrée [P] _o	$\tau_{1/2}$	$\tau_{3/4}$	Temps de conversion 99%
0 X+A→P	$-\frac{dA}{dt} = k = \frac{dP}{dt}$	$A_o - A = t; P = kt$	$\frac{A_o}{2k}$	$\frac{3}{2} \tau_{1/2}$	$< 2\tau_{1/2}$
1 A→P	$-\frac{dA}{dt} = kA$ $-\frac{dA}{dt} = k[A_o - P]$	$A = A_o e^{-kt}$ $P = A_o (1 - e^{-kt})$	$\frac{\ln 2}{k}$	$2\tau_{1/2}$	$\sim 7\tau_{1/2}$
2 2A→P A+B→P (A≠B)	$-\frac{dA}{dt} = kA^2$ $\frac{dP}{dt} = k \frac{1}{2} [A_o - 2P]^2$ $-\frac{dA}{dt} = kA[B_o - A_o + A]$ $\frac{dP}{dt} = k[A_o - P][B_o - P]$	$\frac{1}{A} - \frac{1}{A_o} = kt$ $\frac{1}{A_o - 2P} - \frac{1}{A_o} = kt$ $\log \frac{A + B_o - A_o}{A} = \frac{B_o - A_o}{2.303} kt + \log \frac{B_o}{A_o}$ $\log \frac{B_o - P}{A_o - P} = \frac{B_o - A_o}{2.303} kt + \log \frac{B_o}{A_o}$	$\frac{1}{kA_o}$ for A: $\frac{2.303}{k(A_o - B_o)} \cdot \log \frac{B_o}{2B_o - A_o}$	$3\tau_{1/2}$	$\sim 1000\tau_{1/2}$
3 3A→P 2A+B→P (A≠2B) A+B+C→P (A≠B≠C)	$-\frac{dA}{dt} = kA^3$ $\frac{dP}{dt} = \frac{k}{3} (A_o - 3P)^3$ $-\frac{dA}{dt} = kA^2 (B_o \frac{A_o}{2} + \frac{A}{2})$ $-\frac{dA}{dt} = kA(B_o - A_o + A) \cdot (C_o - A_o + A)$	$\frac{1}{A^2} - \frac{1}{A_o^2} = 2kt$ $\frac{1}{(A_o - 3P)^2} - \frac{1}{A_o^2} = 2kt$ $\frac{2}{2B_o - A_o} (\frac{1}{A} - \frac{1}{A_o}) + \frac{2 \cdot 2.303}{(2B_o - A_o)^2} \log \frac{B_o A}{A_o B} = kt$ $\frac{2.303}{(A_o - B_o)(B_o - C_o)(C_o - A_o)} \log (\frac{A}{A_o})^{(B_o - C_o)} \cdot (\frac{B}{B_o})^{(C_o - A_o)} (\frac{C}{C_o})^{(A_o - B_o)} = kt$	$\frac{3}{2} \frac{1}{kA_o^2}$	$5\tau_{1/2}$	$\sim 350000\tau_{1/2}$
n nA→P (n≠1)	$-\frac{dA}{dt} = kA^n$ $\frac{dP}{dt} = \frac{k(A_o - nP)^n}{n}$	$1/A^{(n-1)} - 1/A_o^{(n-1)} = (n-1)kt$ $1/(A_o - nP)^{(n-1)} - 1/A_o^{(n-1)} = (n-1)kt$	$\frac{2^{(n-1)} - 1}{k(n-1)A_o^{(n-1)}}$	$[1+2(n-1)] \tau_{1/2}$	

a) Les réactants PD = A, B; Les produits: PF = P; les concentrations [A], [B] et [P] sont données pour A, B et, respectivement, P. Au temps $\tau_o = 0$, les concentrations initiales valent A_o, B_o et, respectivement, P_o ; toutes les réactions sont irréversibles.

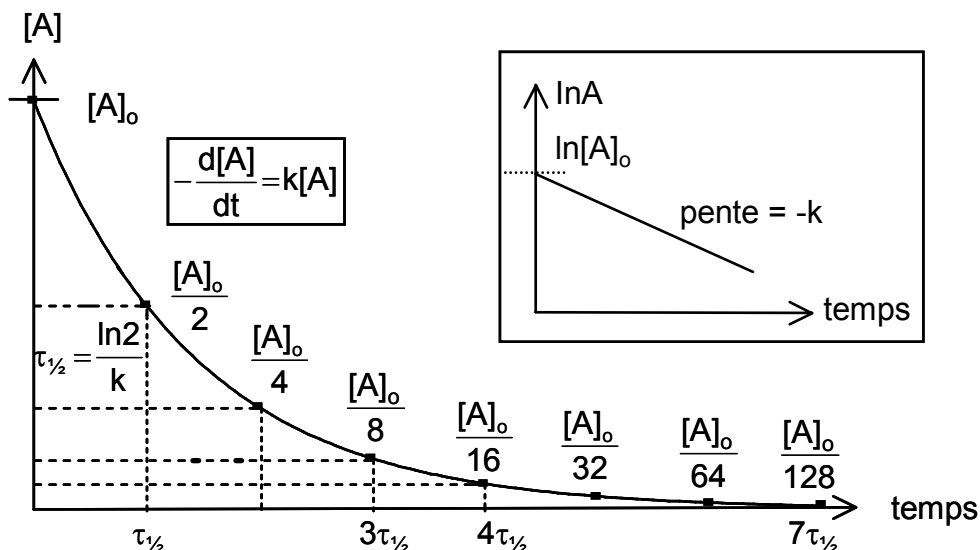


Figure 6.1. Loi cinétique d'ordre 1: $v = k[A]$; concentration de A au temps $t = 0$: $[A]_0$ (réaction irréversible; $\tau_{1/2}$ = temps de demi-réaction)

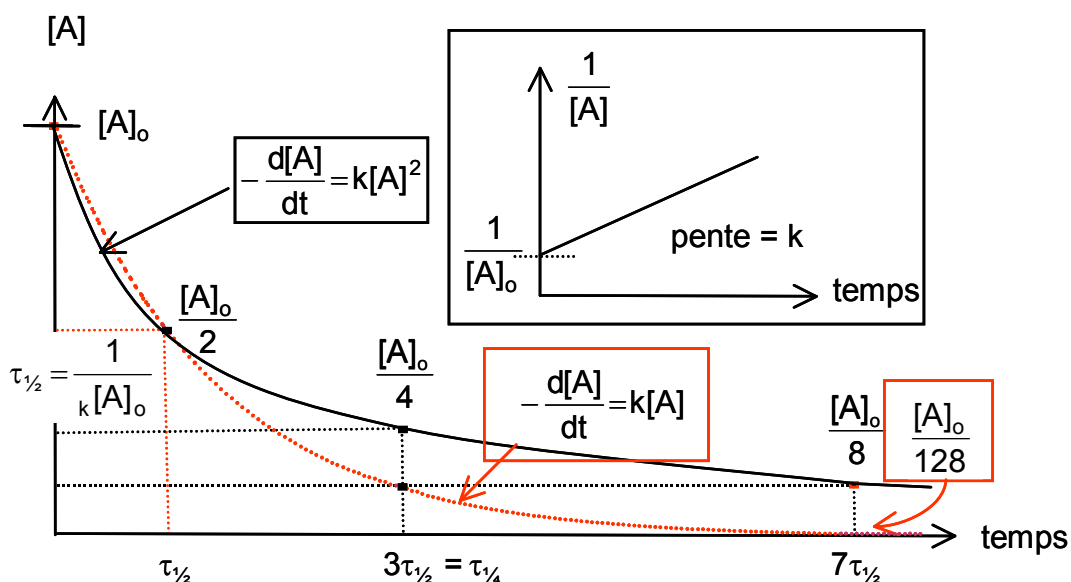


Figure 6.2. Loi cinétique d'ordre 2: $v = k[A]^2$; concentration de A au temps $t = 0$: $[A]_0$ (réaction irréversible).

6.1.2. Les réactions consécutives

Les étapes d'une réaction complexe sont successives (ou consécutives) si chacune, sauf la première, a pour réactants le ou les produit(s) de la précédente. Nous considérons un premier cas simple (6.6) de deux réactions successives d'ordre 1 qui transforment A en C puis C en D de façon irréversible.



Les vitesses des variations des concentrations de A, C et D sont données par (6.7), (6.8) et (6.9).

$$-\frac{d[A]}{dt} = v_1 - v_2 = k_1[A] \quad (6.7)$$

$$-\frac{d[C]}{dt} = v_1 - v_2 = k_1[A] - k_2[C] \quad (6.8)$$

$$-\frac{d[D]}{dt} = v_2 = k_2[D] \quad (6.9)$$

Si $[A]_0$ est la concentration initiale de A, et si les concentrations initiales de C et D sont $[C]_0 = 0$ et, respectivement, $[D]_0 = 0$, on peut faire les prévisions suivantes:

- La concentration de A décroît continuellement au cours du temps selon une loi cinétique d'ordre 1 (voir Figure 6.1) pour atteindre la concentration $[A]_\infty = 0$ (réaction irréversible);
- La concentration de D, inversement, croît à partir de $[D]_0 = 0$ et tend vers la valeur $[D]_\infty = [A]_0$, lorsque A aura été complètement transformé.
- La concentration de C augmente au début de la réaction car $v_1 > v_2$. Mais, [A] diminuant et [C] augmentant, v_1 décroît et v_2 croît. Il arrive un moment où $v_1 = v_2$ et où [C] atteint une valeur maximale $[C]_{\max}$. Après ce temps, la concentration de C diminue et tend vers $[C]_\infty = 0$.

Si k_1 est petite par rapport à k_2 , la concentration de C ne peut jamais devenir importante. On peut dans ce cas faire l'approximation qu'elle est constante pendant la plus grande partie de la réaction (6.6); c'est l'hypothèse de **l'état stationnaire**. On a alors:

$$-\frac{d[C]}{dt} = k_1[A] - k_2[C] = 0 \quad (6.10)$$

$$\text{d'où: } k_1[A] = k_2[C] \quad (6.11)$$

$$\text{et } \frac{d[C]}{dt} = k_1[A] = v_1 \quad (6.12)$$

Dans ce cas, la formation de D est contrôlée par la vitesse de la première étape, qui joue le rôle **d'étape déterminante**.

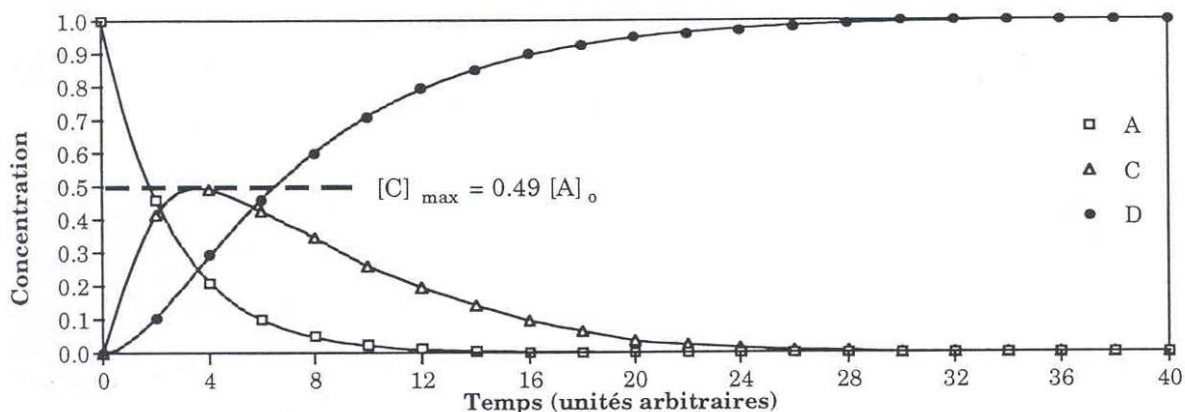


Figure 6.3. Cinétique pour les 2 réactions successives $A + B \rightarrow C$ (k_1) et $B + C \rightarrow D$ (k_2) avec $k_1 = k_2$ et $[B]_0 = 20 [A]_0$. Des courbes très semblables sont calculées pour $[B]_0 = 2 [A]_0$.

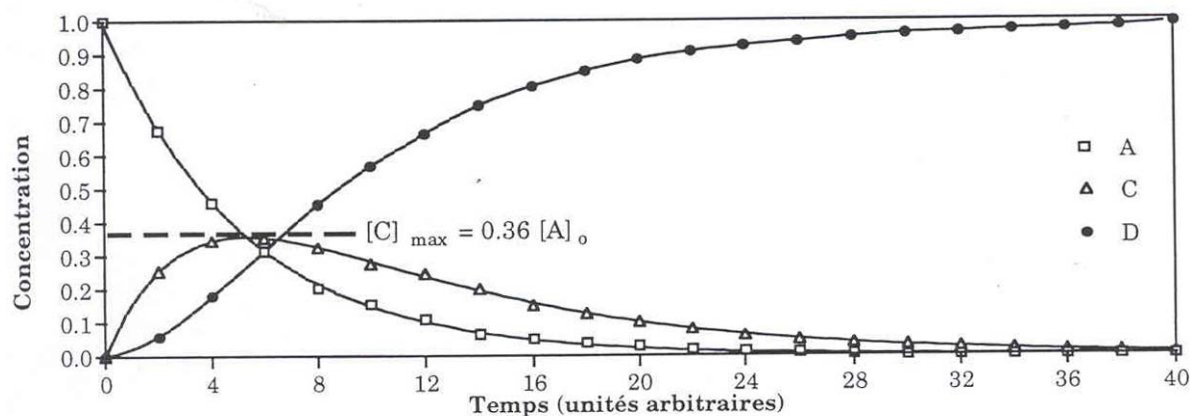


Figure 6.4. Cinétique pour les 2 réactions successives $A + B \rightarrow C$ (k_1) et $C + B \rightarrow D$ (k_2) avec $k_1 = 2 k_2$ et $[B]_0 = 20 [A]_0$. Des courbes très semblables sont calculées pour $[B]_0 = 2 [A]_0$.

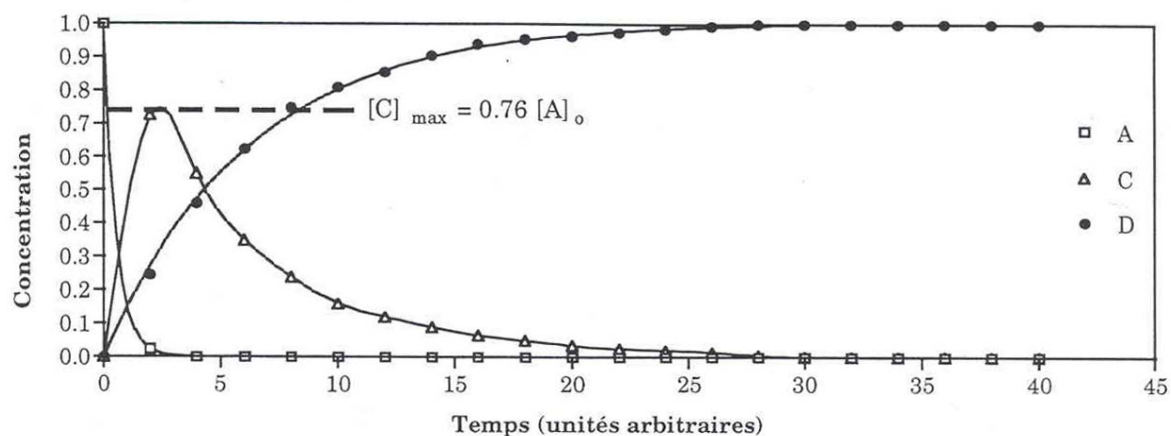


Figure 6.5. Cinétique pour les 2 réactions successives $A + B \rightarrow C$ (k_1) et $C + B \rightarrow D$ (k_2) avec $k_1 = 10 k_2$ et $[B]_0 = 20 [A]_0$. Des courbes très semblables sont calculées pour $[B]_0 = 2 [A]_0$.

Lorsqu'un réactant A peut réagir de façon irréversible avec un réactif B (constante de **vitesse k_1**) pour fournir un produit intermédiaire C qui lui-même réagit avec le **même** réactif B (constante de **vitesse k_2** , même stoechiométrie que $A + B \rightarrow C$) de façon irréversible pour fournir un produit D, la concentration maximale à laquelle on peut s'attendre pour C, soit $[C]_{\max}$ dépend du rapport des constantes de vitesse k_1/k_2 . Ainsi, par exemple le cas (6.13) où la concentration initiale du réactif B, $[B]_0 = 20 [A]_0$ et $[C]_0 = [D]_0 = 0$, on trouve que **$[C]_{\max}$ atteint seulement 0.36 $[A]_0$** , soit un rendement maximum de 36% pour C (voir Figure 6.3). Dans l'hypothèse où **$k_1 = 2k_2$** (Figure 6.4), on s'attend à $[C]_{\max} = 0.49 [A]_0$, soit un **rendement maximum de 49%** pour C. Finalement, dans le cas où **$k_1 = 10k_2$** (Figure 6.5), $[C]_{\max} = 0.76 [A]_0$, soit un **rendement maximum de 76%** peut être espéré pour la transformation $A + B \rightarrow C$.



Nous traitons maintenant le cas des deux réactions successives (6.14), la première étape $A + B \rightleftharpoons C$ est réversible (constante de vitesse aller: k_1 , constante de vitesse retour: k_{-1}), la seconde $C \rightarrow D$ étant irréversible (constante de vitesse k_2).



Si k_2 est petite par rapport à k_{-1} , ce qui est souvent le cas pour des réactions impliquant un intermédiaire réactif C, on pourrait s'attendre à ce que la seconde étape limite la vitesse de la réaction. Lorsque l'équilibre correspondant à la première étape est établi ($K_1 = k_1/k_{-1}$) on peut alors négliger la consommation de C par la seconde étape devant la consommation par la réaction $C \rightarrow A + B$, et écrire (6.15) pour la vitesse de formation de C:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[C] \quad (6.15)$$

En considérant l'hypothèse d'un état stationnaire pour [C], à savoir $d[C]/dt = 0$, on obtient (6.16).

$$[C] = \frac{k_1}{k_{-1}} [A][B] = K_1 [A][B] \quad (6.16)$$

La vitesse de formation de D peut alors s'écrire (6.17).

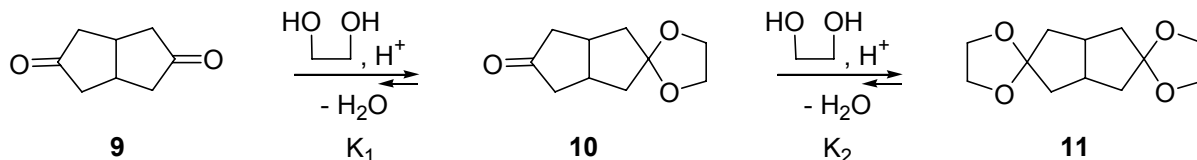
$$\frac{d[D]}{dt} = k_2[C] = k_2 K_1 [A][B] = k' [A][B] \quad (6.17)$$

Contrairement au cas de deux réactions successives irréversibles (équation (6.6)), la vitesse de formation du produit final D ne dépend pas seulement de l'étape dont la constante de vitesse est la plus faible. On peut donc tirer les conclusions générales suivantes:

- a) Une étape est cinétiquement déterminante si toutes celles qui la suivent ont des constantes de vitesse plus grandes que la sienne;
- b) La vitesse de la réaction globale dépend de l'étape déterminante et de celle(s) qui la précède (nt) éventuellement, mais pas de celle(s) qui la suivent (nt).

6.2. La désymétrisation des composés difonctionnels

La bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione (**9**) réagit avec l'éthylène glycol en excès dans le benzène bouillant en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluènesulfonique (TsOH) pour former un mélange de monoacétal **10** et de diacétal **11**. La réaction est effectuée en éliminant l'eau par distillation azéotropique, ce qui déplace les équilibres des réactions d'acétalisation. La sélectivité, c'est-à-dire la proportion des produits **9**, **10** et **11** est donc contrôlée par la stabilité relative (ΔG_r) des réactants et produits de réaction et par le taux d'élimination de l'eau formée (contrôle thermodynamique). En stoppant la réaction après env. 80% de conversion de **9**, on isole 13% de **9**, 40% **10** et 24% de **11**.¹²³ Ce résultat suggère que **9**, **10** et **11** ont des stabilités relatives semblables. On peut donc affirmer que les deux fonctions carbonyles de **9** ne se perturbent pas de façon suffisante



Pour rendre leur stabilité relative dans l'acétalisation différente de la fonction cétone du monoacétal **10**. On peut encore dire que les effets stériques différentiels entre **9** et **10** ne sont pas suffisants pour influencer la stabilité des fonctions carbonyles entre **9** et **10**. La masse moléculaire du monoacétal **10** (158.20) n'est pas beaucoup plus élevée que celle de la dicétone **9** (114.146). Par conséquent, et en absence de solvation différentielle, on ne s'attend pas à ce que l'entropie ΔS_r° (**10**→**11**) soit plus négative que ΔS_r° (**9**→**10**). Pour que K_1/K_2 devienne égal à 10, il faudrait que $\Delta\Delta S_r^\circ = \Delta S_r^\circ$ (**9**→**10**) - ΔS_r° (**10**→**11**) = $R \ln 10$ dans l'hypothèse où les chaleurs des deux réactions successives sont les mêmes. En faisant appel à l'entropie de translation, la différence d'entropie $\Delta\Delta S_r^\circ$ est proportionnelle au logarithme naturel du rapport des masses moléculaires entre produits de réaction et réactants. Il faudrait donc que la masse moléculaire du monoacétal résultant de la dicétone **9** ait une masse moléculaire 5 fois plus grande que celle du produit de départ **9** pour espérer atteindre une sélectivité thermodynamique $K_1/K_2 = 5.2$ (statistiquement, le monoacétal est favorisé d'un facteur 2 par rapport au diacétal), sélectivité qui permettrait d'atteindre un meilleur rendement en monoacétal. Dans le cas de la monoacétalisation de **9**, il faudrait utiliser un diol de masse moléculaire supérieure à 450 pour espérer une meilleure sélectivité dans l'obtention du monoacétal correspondant. Cette condition pose des problèmes pratiques, évidemment. Une solution serait de faire une première monoacétalisation avec un 1,2-diol fixé sur un polymère; dans ce cas, pour des raisons d'entropie d'une part, et de contraintes géométriques, d'autre part, la double acétalisation deviendrait très lente. Le monoacétal solide ainsi formé devrait pouvoir être transformé sur le polymère de façon adéquate, puis on hydrolyserait l'acétal. Un tel détour

¹²³ Lok, R.; Coward, J.K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2377; Bertz, S.H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5577.

n'a pas encore été étudié avec la dicétone **9**. Une synthèse efficace de la dicétone **9** due à Bertz, Rihs et Woodward¹²⁴ est rapportée au Schéma 6.1.

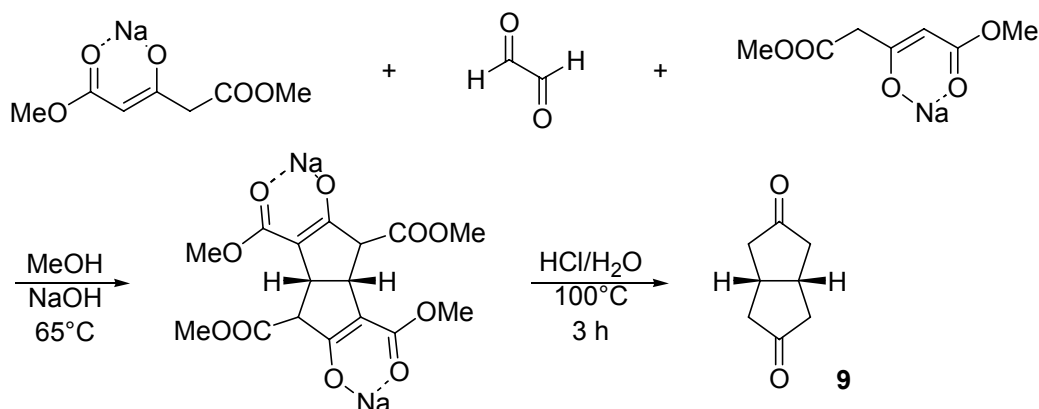


Schéma 6.1. Synthèse de la bicyclo[3.3.0]octa-3,7-dione

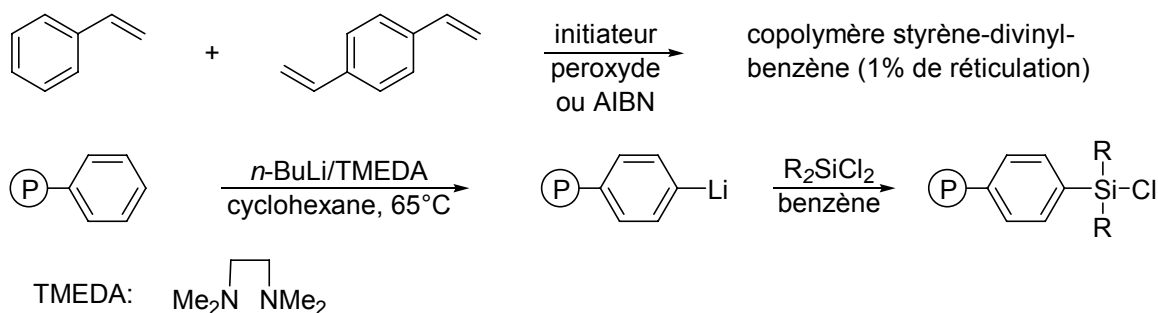
Problème 6.1: Calculer les entropies formation des hydrazones (entropie de translation) de la bicyclo[3.7.0]octa-3,7-dione avec MeNHNH₂ d'abord, puis avec un polystyrène contenant une fonction NHNH₂ et 100 groupements phényles. Faire le calcul pour les deux réactions successives de formation d'hydrazones.

6.2.1. L'emploi de polymères

Un exemple de monoprotection d'un composé symétrique difonctionnel par un polymère est présenté au Schéma 6.12. Il s'agit de la synthèse de la phéromone sexuelle d'une mite appelée *Archips saniferamus* (Walker) à partir du nonane-1,9-diol. Le polymère est un copolymère de styrène et de *p*-divinylbenzène réticulé à 1% et fonctionnalisé par des groupements chlorodiphénylsilane (Schéma 6.2A). Le diol en excès réagit avec le polymère suspendu dans la pyridine. Le diol qui n'a pas réagi est récupéré par simple filtration (filtrat). Cette réaction conduit à un mélange de monoéthers **i** qui se laisse oxyder en aldéhyde dans les conditions de Swern (DMSO/chlorure d'oxalyde). Après lavage et séchage du polymère une oléfination selon Wittig permet d'y fixer une fonction oléfinique. Les éthers silylés sont déplacés par l'anion fluorure (fluorure de tétrabutylammonium) ce qui donne un filtrat contenant 0.36 mmol par gramme de polymère d'un mélange 88:12 des (*Z*) et (*E*)-tétradéc-9-énols contaminé par 0.30 mmol de nonane-1,9-diol. Les alcénols sont acétylés (Ac₂O/pyridine) en acétate de (*Z*)- et (*E*)-tétradéc-ènè-1-yles, la phéromone sexuelle de l'*Archips saniferamus* (Walker).

¹²⁴ Bertz, S. H.; Rihs, G.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 63; Chan, T. H.; Huang, W.-G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 909.

A) Synthèse du polymère silylé:



B) Synthèse des acétates de (Z)- et (E)-tétradéc-9-én-1-yle

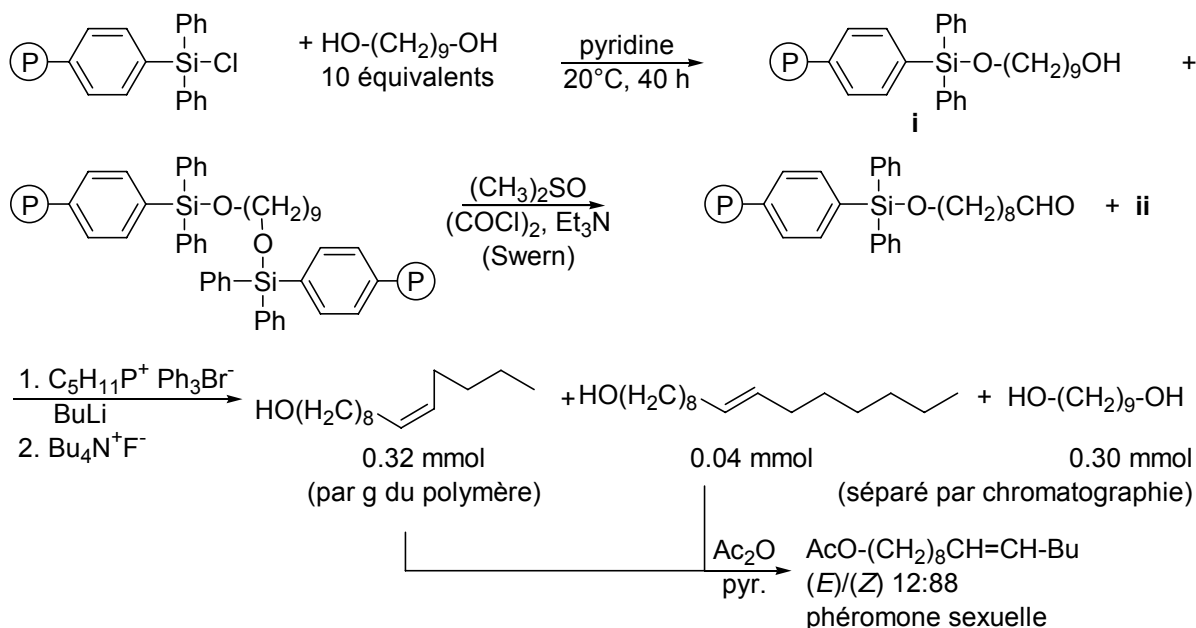


Schéma 6.2. Synthèse de la phéromone sexuelle de l'Archips saniferamus (Walker) désymétrisation du nonane-1,9-diol selon Chan and Huang

6.2.2. L'entropie de solvatation

Ikemoto et Schreiber¹²⁵ ont rapporté la synthèse très élégante de la (-)-hikizimycine présentée au Schéma 6.14. Leur méthode fait appel à une opération de désymétrisation cinétique du diester **12** par réduction au moyen du $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ (DIBAH) (Schéma 6.3). On ajoute une solution 1 M de DIBAH dans le CH_2Cl_2 (2.3 équivalents) à une solution 0.06 M du diester **12** maintenue à -78° pendant 3 h. Après traitement à l'acétone et au tartrate de Na et K dans l'eau, on extrait le mélange avec le CH_2Cl_2 . Une chromatographie sur colonne de gel de silice permet d'isoler l'ester alcool **13** avec un rendement de 82%, à côté du dialdéhyde **14** (6%) et du diol **15** (10%). Les auteurs ne précisent pas s'il y a formation de précipité ou non au cours de la réduction. Si c'était le cas, et s'il était dû à l'alcoolate d'aluminium de **13**, alors la sélectivité observée s'expliquerait très aisément. En effet, si le produit de réduction d'une seule fonction ester en alcoolate devait précipiter quantitativement et rapidement par rapport à la réduction, le produit ester-alcool **13** serait obtenu avec un haut rendement. Le fait que l'on isole les produits **14** et **15** résultant de la réduction des deux groupements esters de **12** suggère que s'il y avait effectivement

¹²⁵ Ikemoto, N., Schreiber, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2524.

précipitation celle-ci serait incomplète ou alors pas beaucoup plus rapide que la réduction. Les auteurs mentionnent que le dérivé de **12** où les paires de groupes protecteurs (*t*-Bu)₂Si sont remplacées par des groupements isopropylidène (acétonides) conduit à une sélectivité moins grande dans la réduction du diester en ester-alcool correspondant. On ne peut donc pas exclure des effets de solubilité différentielle des alcoolates d'aluminium entre les deux séries d'expériences. **Le rendement affiché de 82% en **13** implique une sélectivité cinétique $k_1/k_2 > 10$** pour les réductions successives des deux groupes esters de **12** (voir Figure 6.4).

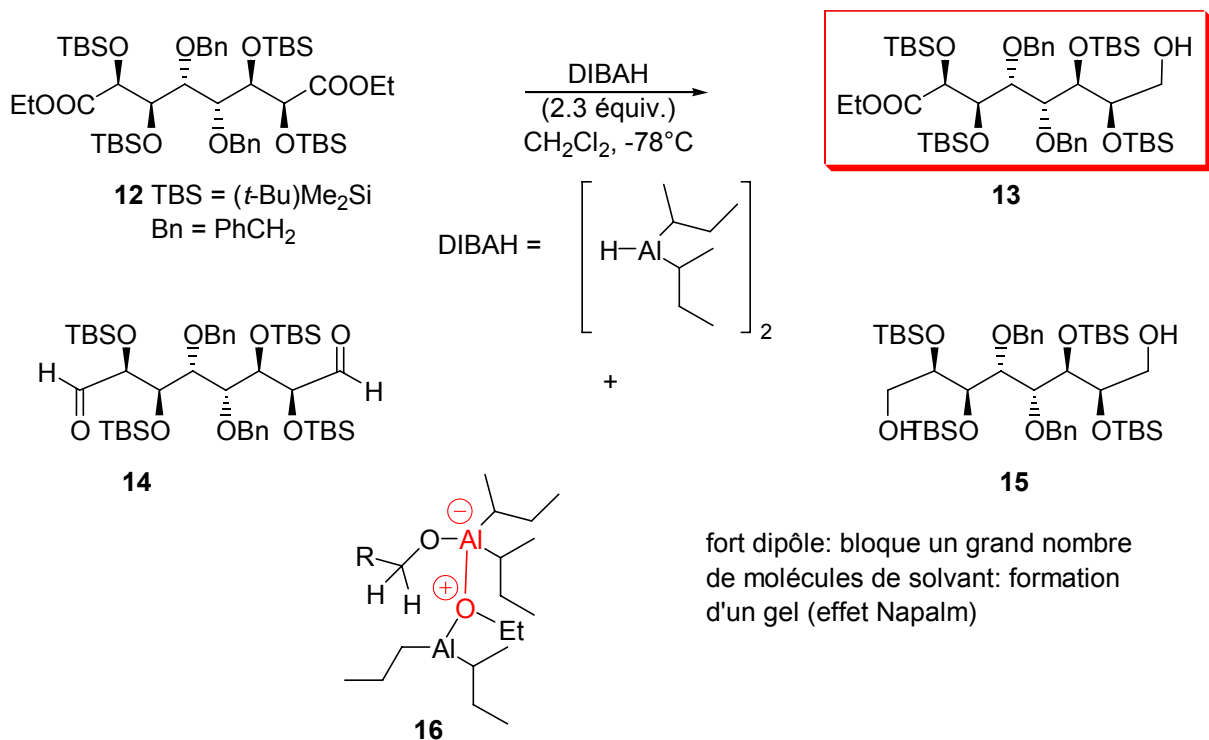
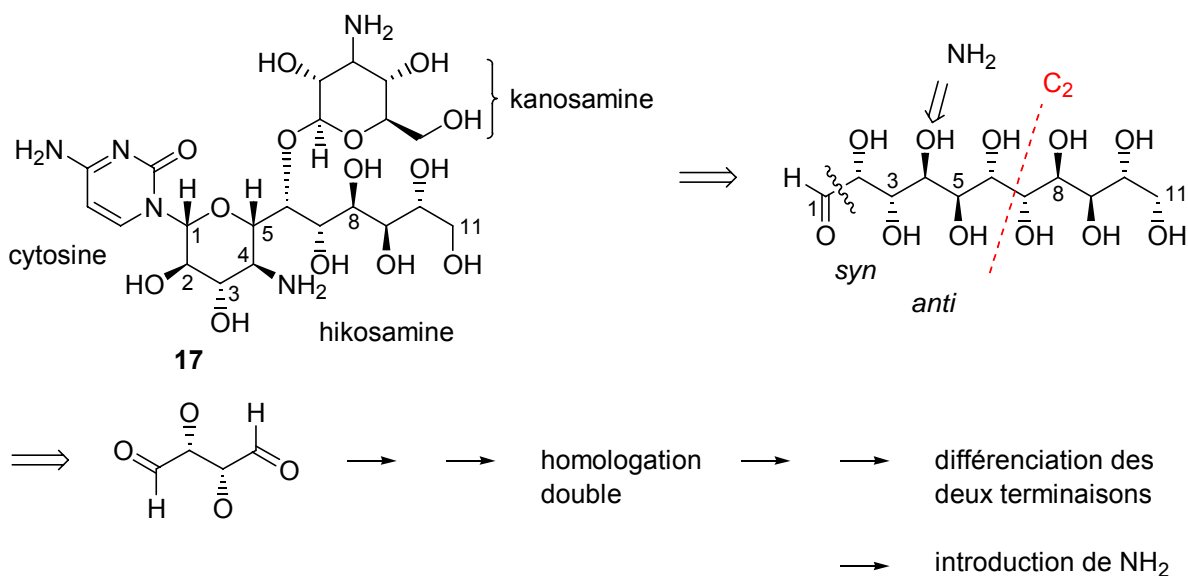
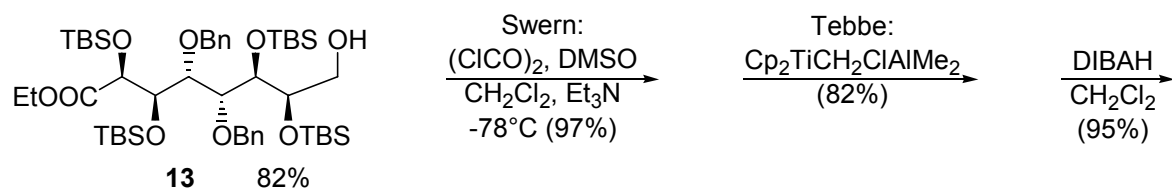
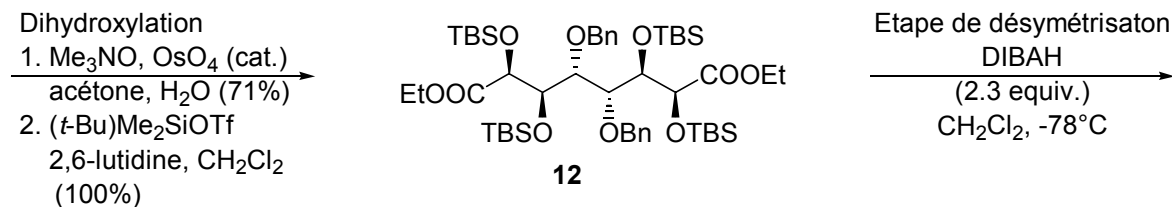
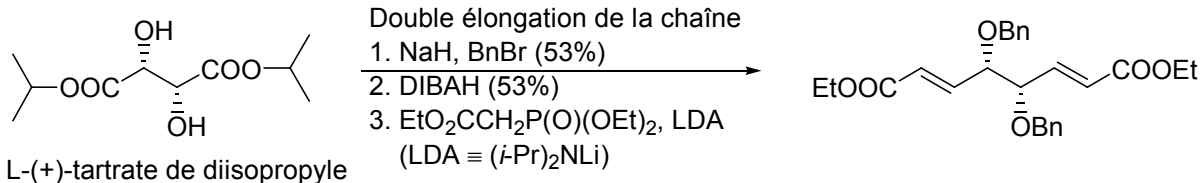


Schéma 6.3. Désymétrisation d'un diester par réduction au DIBAH

A. Plan rétrosynthétique

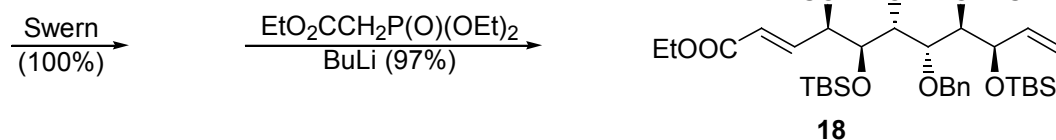


B. Synthèse

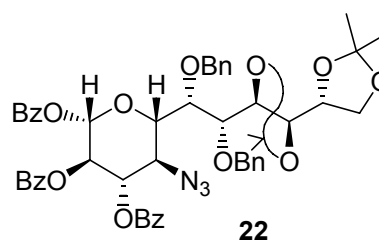
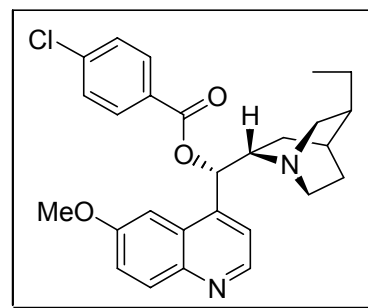
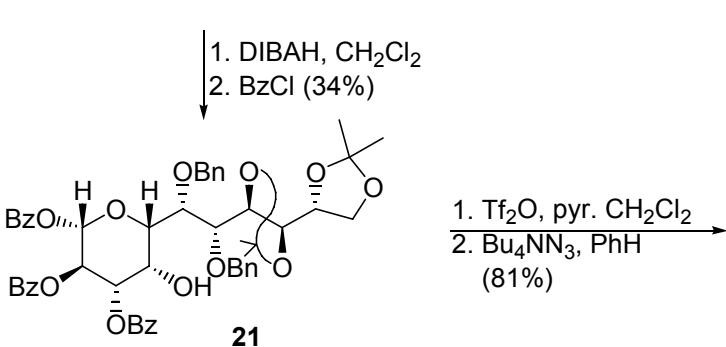
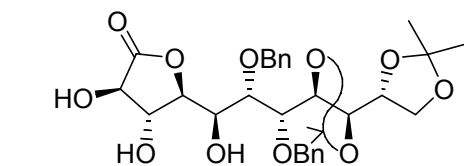
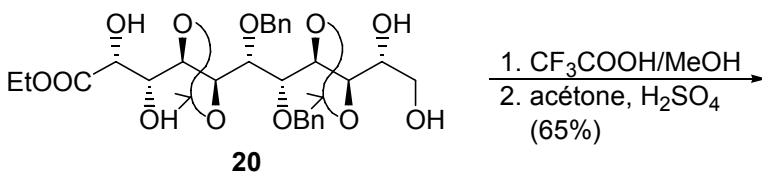
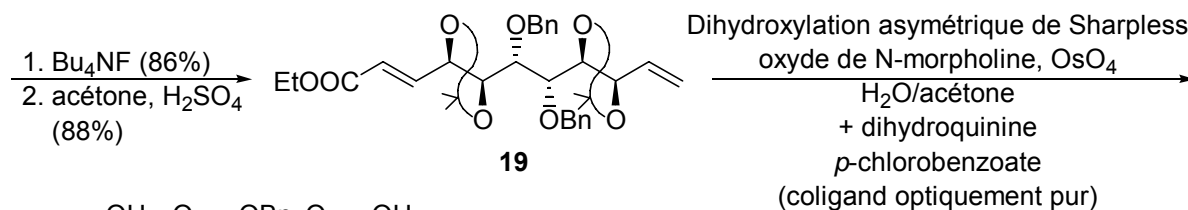


+ diol (10%)

+ dialdéhyde (6%)



TBS = (*t*-Bu)Me₂Si; Tf = CF₃SO₂; TMS = Me₃Si; Bn = PhCH₂; Bz = PhCO; Piv = Me₃CCO; 2,6-lutidine = 2,6-diméthylpyridine; DMAP = 4-diméthylaminopyridine; DDQ = dichlorocyanobenzoquinone; DMSO = Me₂SO; LDA = (*i*-Pr)₂NLi



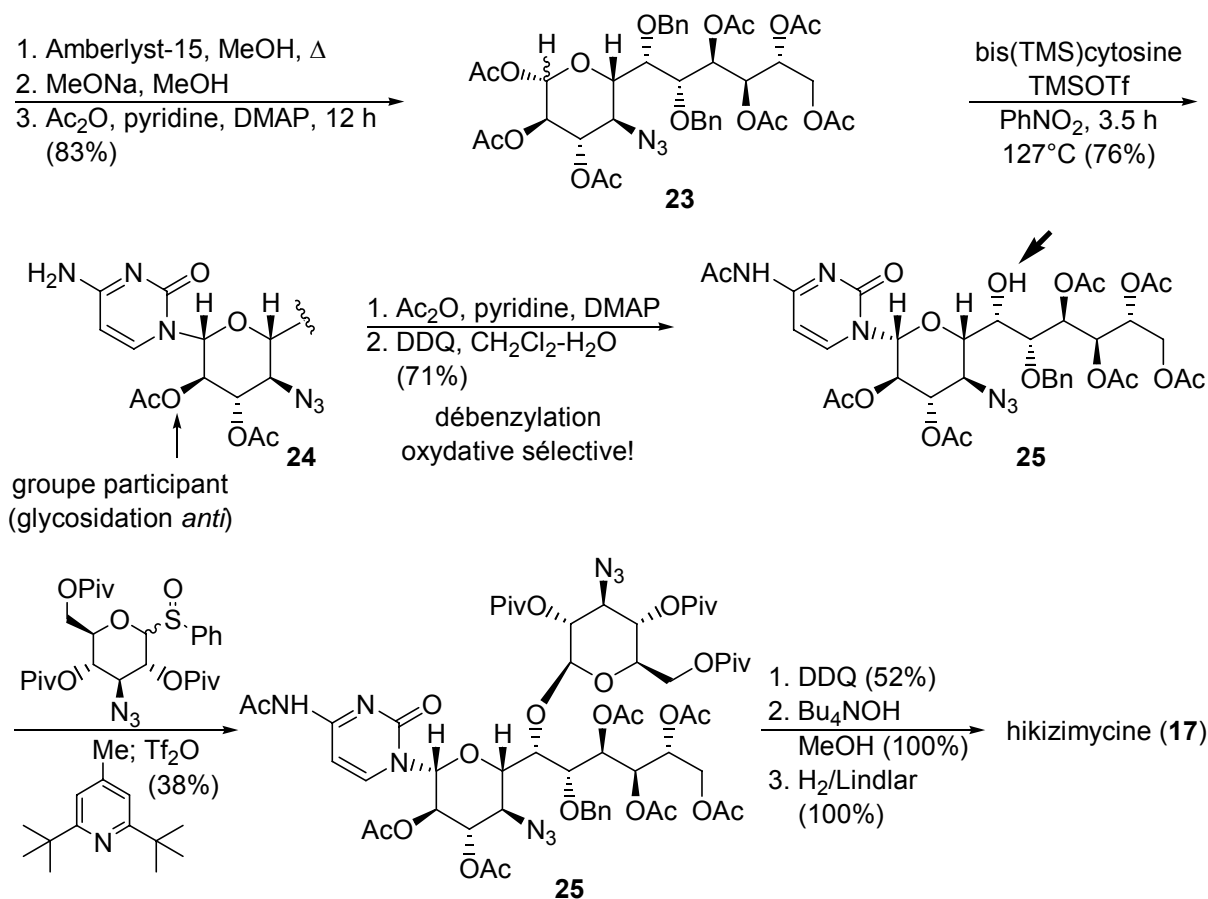


Schéma 6.4. Synthèse totale de la (-)-hikizimycine (anthelmycine) selon Ikemoto et Schreiber

Les alcoolates d'aluminium résultant de la réduction d'un ester d'éthyle (voir par exemple: **16**) sont des entités polaires.¹²⁶ Dans un solvant peu ionisant et de constante diélectrique relativement basse comme CH₂Cl₂ ($\epsilon = 9$), **il peut se former un gel à -78°C**, ou un grand nombre de molécules de solvant sont rigidifiées autour de l'entité polaire résultant de la réduction d'un des 2 groupements carboxylate de **12**, formant ainsi un «solvate» de masse moléculaire beaucoup plus élevée que l'ester de départ (**effet «Napalm»**: agent tension actif polaire qui gélifie l'essence; constante diélectrique de l'octane: $\epsilon = 1.95$, de l'eau: $\epsilon = 78$, du triéthylaluminium: $\epsilon = 2.9$).

L'hikizimycine (ou anthelmycine: **17**) est un nucléoside disaccharide isolé du bouillon de culture de *Streptomyces* A-5¹²⁷ et de *Streptomyces longissimus*.¹²⁸ Cette substance possède une activité antihelminthique contre une grande variété de parasites; c'est aussi un antibactérien.¹²⁹ Ce nucléoside est composé d'une base cytosine, d'un 4-amino-4-déoxyundécosé appelé hikosamine, et d'une entité 3-amino-3-déoxy-D-glucose appelée kanosamine. La synthèse de **17** selon Ikemoto et Schreiber se fait en deux séries d'étapes convergentes, la première qui implique la glycosidation de la cytosine selon la méthode de Vorrüggen¹³⁰ en condensant un dérivé polyacétylé du 4-azido-4-déoxy-undécopyranoose (**23**) et la bis (triméthylsilyl)cytosine en présence de trifluorométhanesulfonate de

¹²⁶ Ziegler, K. *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 545; Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.

¹²⁷ Uchida, K.; Ichikawa, T.; Shimauchi, Y.; Ishikura, T.; Ozaki, A. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 259.

¹²⁸ Hamill, R.; Hoehn, M. M. *J. Antibiot.* **1964**, *17*, 100.

¹²⁹ Uchida, K.; Wolf, H. *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 783.

¹³⁰ Niedballa, U.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 461; Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K.; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234.

triméthylsilyle dans le nitrobenzène. La seconde fait la glycosidation du nucléoside intermédiaire **25** sélectivement déprotégé en position 0(6) avec un dérivé du 3-azido-3-déoxy-D-glucopyranose ce qui conduit au produit **26**. La synthèse du dérivé de l'azidoundécose **23** suit une stratégie d'extension bidirectionnelle du L-(+)-diisopropyl tartrate, jusqu'à l'obtention du diester **12**. Après la désymétrisation de **12** via l'ester-alcool **13**, l'extension des 2 extrémités de la chaîne se fait de façon différenciée faisant appel à la transformation d'un aldéhyde en oléfine terminale par la méthode de Tebbe pour un côté de la molécule, et de l'autre côté, via une condensation de Wittig-Horner-Emmons conduisant à une dioléfine **18** qui sont toutes les deux doublement hydroxylées en **20** de façon hautement diastéréosélective à l'aide de la méthode de Sharpless¹³¹ et après échange des groupes protecteurs silylés en acétonides. La formation du pyranoside **21** permet d'isoler une fonction hydroxyle non protégée (effet stérique dans la benzoylation du polyol) utilisée pour l'introduction de l'azoture par déplacement du type S_N2 du trifluorométhanesulfonate correspondant. Après la formation du nucléoside intermédiaire **24**, une déprotection oxydative sélective d'un des deux éthers benzyliques permet de libérer le mono-alcool **25** nécessaires à la seconde glycosidation.

Problème 6.2. La désymmétrisation **12** → **13** avec le DIBAH est nettement moins bonne ($k_1/k_2 \sim 2$) lorsque les groupes protecteurs des alcools sont des MeOCHO ou des acétonides. Pourquoi?

6.2.3. Les réactions en cascade

En traitant le *meso*-4,5:8,9-diépoxydodécane-1,12-diol (**27**) avec KOH dans l'isopropanol, Hoye et Witowski¹³² obtiennent un mélange 3:2 des dérivés bis (tétrahydrofuranyles) **30** et **31** (*Schéma* 6.5). Le dérivé symétrique **31** résulte de la formation d'un alcoolate primaire **28** qui, par attaque de l'époxyde voisin conduit au dérivé monotétrahydrofuranyle **29**. Ce produit a deux possibilités de réarrangement, à savoir, celle qui implique l'alcool secondaire de **29** pour fournir le produit non-symétrique **30**, ou celle qui implique l'alcool primaire et qui conduit au produit symétrique **31**. Les produits **30** et **31** sont formés dans des proportions 55:45 lorsque le réarrangement de **27** est effectué dans le CH₂Cl₂ en présence d'acide camphresulfonique. Si les réactions **29** → **30** et **29** → **31** étaient plus lentes que **27** → **29**, on pourrait essayer d'isoler **29**, puis protéger son alcool primaire sélectivement, par exemple par un groupe trityle (Ph₃C), et induire le réarrangement impliquant l'alcool secondaire afin d'obtenir une meilleure proportion de produit non-symétrique. Cette situation n'existe pas, il faut donc trouver un moyen pour rendre inefficace le réarrangement **29** → **31**. Hoye et Witowski proposent une solution élégante (*Schéma* 6.6) qui utilise la transalcoolyse du bis-pivalate **32** dans l'éthanol ou l'isopropanol.

¹³¹ Hentges, S. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263; Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; voir aussi: Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6897.

¹³² Hoye, T. R.; Witowski, N. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7291.

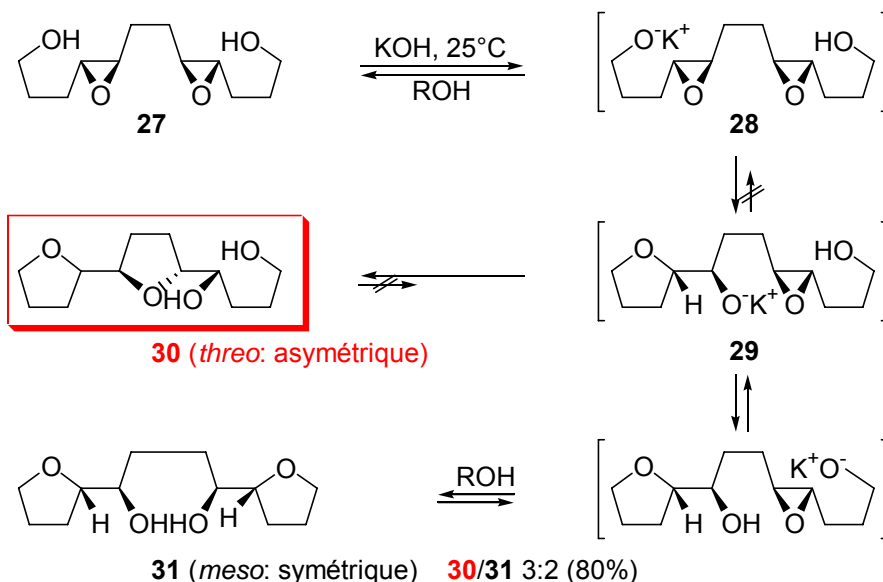


Schéma 6.5. Réarrangement non sélectif de bis(alcool-époxydes) symétriques

En traitant **32** avec KOH/ROH, l'alcoolate primaire **33** est obtenu à côté du pivalate d'alkyle (PivOR) et d'un équivalent d'eau. L'alcoolate **33** peut se réarranger en alcoolate secondaire **34**, la réaction étant irréversible à cause de la différence des tensions cycliques entre l'époxyde et le tétrahydrofurane. L'alcoolate **34** s'équilibre avec l'alcool **35**. Il peut aussi se réarranger en dérivé bis(tétrahydrofuranyle) non-symétrique **36** de façon irréversible avant même que l'alcoololyse de l'intermédiaire **35** ait eu lieu. Cette dernière réaction conduit à **29** qui se réarrange non sélectivement en **30** et **31**. L'ester **36** est alcoolysé spécifiquement en **produit non-symétrique 30**. La meilleure sélectivité **30/31** 98:2 est obtenue avec KOH dans l'isopropanol. Avec KOH dans le MeOH, elle tombe à 83:17, probablement parce que MeO^-K^+ étant plus réactif que EtO^-K^+ et $i\text{-PrO}^-\text{K}^+$ plus encombrants, la réaction $\text{35} \rightarrow \text{29}$ devient compétitive avec l'isomérisation $\text{35} \rightarrow \text{36}$. Il est intéressant de remarquer que le diacétate de **27** traité par KOH/ $i\text{-Pr-OH}$ conduit à un mélange 56:44 de **30** et **31**, en accord avec l'hypothèse des **effets stériques ralentissant la réaction indésirée 35 \rightarrow 29**.

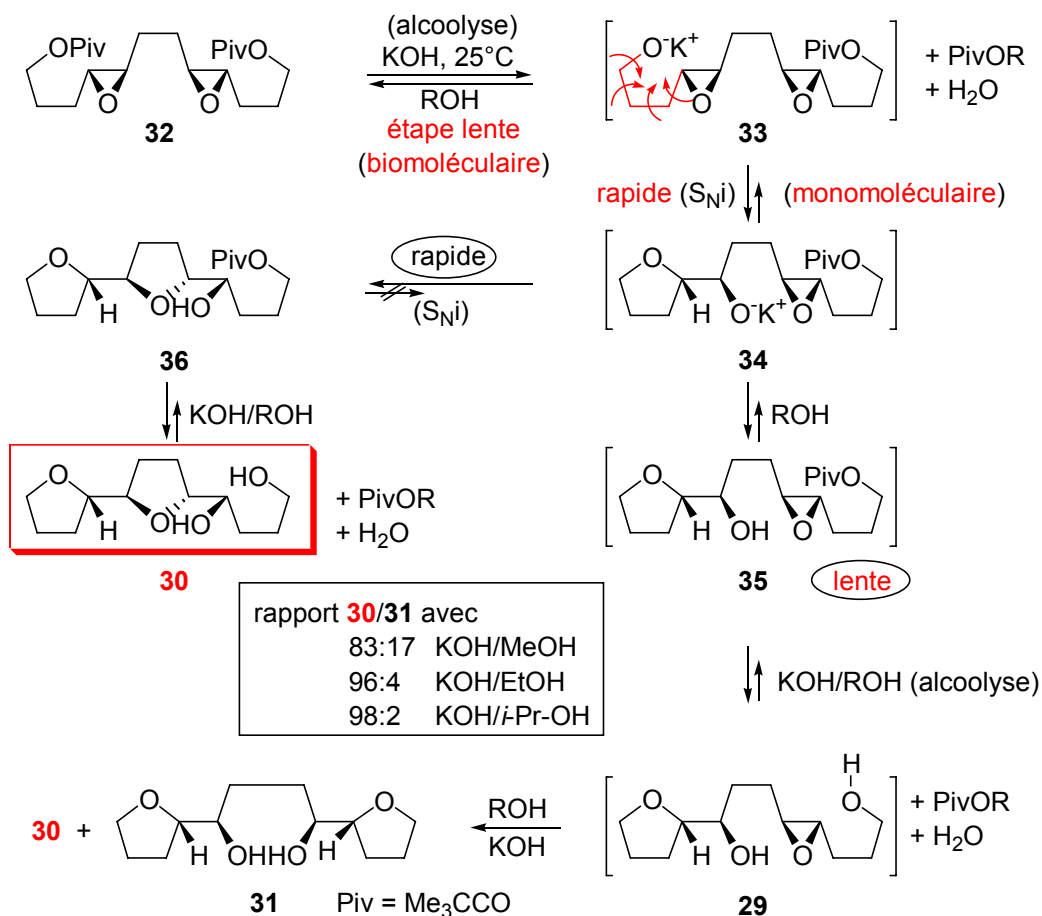


Schéma 6.6. Désymétrisation par réactions en cascade. **Rappel: les réactions de condensations (bimoléculaires) ont $\Delta S^\ddagger < -30$ u.e. alors que les S_Ni (monomoléculaires) ont $\Delta S^\ddagger = (-5) \cdot \text{nb de liaisons simples à bloquer}$.**

6.2.4. La désymétrisation basée sur le principe de Dimroth

En combinant des méthodes d'extension de chaîne bidirectionnelle ou plus généralement des méthodes de polyfonctionnalisations symétriques simultanées avec une méthode de désymétrisation, on réalise des stratégies synthétiques efficaces qui réduisent le nombre de pas synthétiques nécessaires à l'élaboration d'une molécule compliquée.

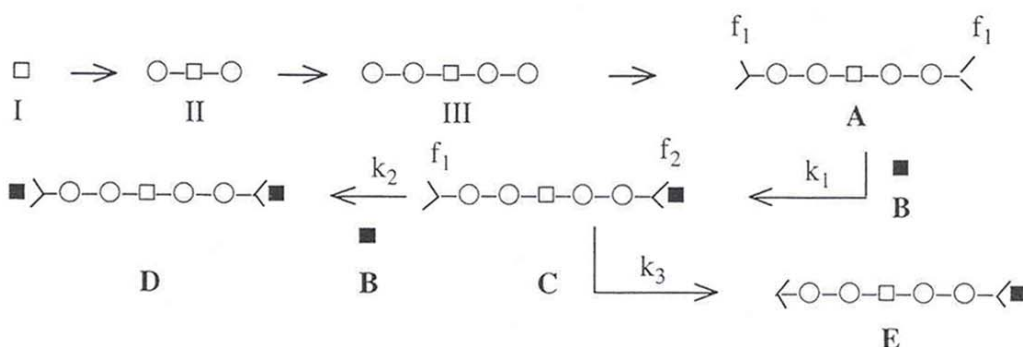
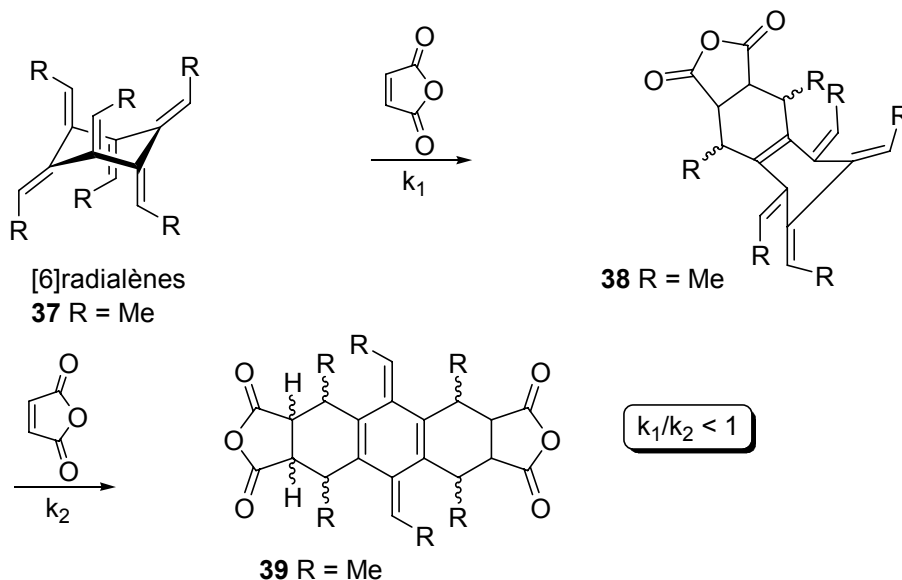


Schéma 6.7. Stratégie de synthèse avec difonctionnalisation symétrique simultanée et désymétrisation

Pour que le processus de désymétrisation soit efficace, et pour autant que le réactif **B** qui se combine avec la molécule difonctionnelle **A** (constante de vitesse k_1) ne soit pas un polymère ou un composé de masse moléculaire très élevée (ce qui permettrait d'isoler le produit non-symétrique **C** à cause de $\Delta S^\ddagger(\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{C}) > \Delta S^\ddagger(\mathbf{C} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{D})$), il faut que **C** précipite plus rapidement que la réaction de symétrisation $\mathbf{C} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{D}$ (constante de vitesse k_2). On peut aussi faire un détour (voir par exemple *Schéma 6.6*) qui implique une réaction du produit non-symétrique **C** et qui fournit un intermédiaire **E** avec une constante de vitesse $k_3 > k_2$. Il faut s'arranger pour que le produit **E** ne réagisse pas, ou très lentement avec **B** et puisse être utilisé dans la suite de la synthèse.

Pour des composés **A** où les deux fonctions réactives f_1 (voir *Schéma 6.7*) sont séparées d'une grande distance et pour autant que la nouvelle fonction f_2 résultant de la réaction $\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{C}$ ne perturbe pas la fonction f_1 de **C**, les enthalpies d'activation $\Delta H^\ddagger(\mathbf{A} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{C})$ et $\Delta H^\ddagger(\mathbf{C} + \mathbf{B} \rightarrow \mathbf{D})$ sont attendues être les mêmes. Cela pourrait ne plus être le cas si la distance entre les deux fonctions f_1 dans **A** est suffisamment courte et si la fonction f_2 de **C** perturbe la fonction f_1 pour des raisons stériques ou/et électroniques. Ce principe est discuté ci-dessous pour des additions de Diels-Alder de polyène exocycliques.

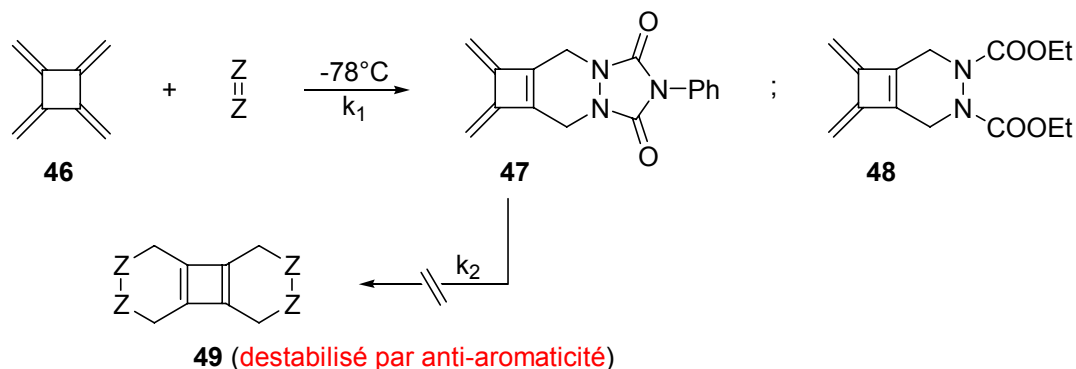
L'hexaéthylidène cyclohexane (**37**) réagit très rapidement avec l'anhydride maléique pour fournir exclusivement les produits de double cycloaddition **39**; aucune trace du monoadduit **38** n'est visible au cours de la réaction. Dans ce cas la sélectivité des deux additions successives est mauvaise, c'est à dire $k_1/k_2 \leq 1$. Ce résultat s'interprète en invoquant un changement de la géométrie du mono adduit **38** par rapport à celle de **37** [37].¹³³ En effet, la double liaison endocyclique de **38** conduit à réduire les angles dièdres des liaisons $\alpha(\text{C-C})$ du système cyclohexène par rapport au système cyclohexane des [6]radialènes, ce qui diminue la distance entre diènes exocycliques et conduit à une accélération de la cycloaddition de Diels-Alder.



Le [4]radialène (**46**) réagit à -78°C avec la PTAD (**N-phényltriazolinedione**) et l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) fournissant les monoadduits **47** et **48** avec des rendements de 90 et, respectivement, 46%. A 20°C , et en présence d'un excès de diénophile très fort comme PTAD ou DEAD, les monoadduits **47** et **48** restent inertes,

¹³³ Hopff, H.; Wick, A. K. *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 2533; **1965**, *48*, 437.

aucun bis-adduit du type **49** n'est formé. L'instabilité électronique et la tension cyclique du système cyclobutadiène des bis-adduits **49** n'arrivent pas à être compensée par **l'exothermicité de la réaction de Diels-Alder 47** (ou **48**) + diénophile → **49**. Les bis-adduits **49** ne sont pas formés à 20°C, probablement pour des raisons thermodynamiques.



Les deux cycloadditions successives de l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (ADM) sur le 2,3,5,6-tétraméthylidènebicyclo[2.2.2]octane (**50**) ont des constantes de vitesse k_1 et k_2 quasi-identiques (Tableau 6.2). Par contre, dans le cas des cycloadditions successives de l'ADM sur le 5,6,7,8-tétraméthylidènebicyclo[2.2.2]oct-2-ène (**53**), $k_1/k_2 \cong 10$ à 40°C dans CCl_4 (Tableau 6.3). En utilisant le tétracyanoéthylène (TCE), on mesure pour les deux cycloadditions successives du tétraène **50** une sélectivité $k_1/k_2 \cong 17$ qui est liée à une **diminution de l'entropie d'activation** (Tableau 6.2). Dans le cas du pentaène **53**, ses deux cycloadditions successives avec le TCE sont nettement différenciées, non seulement au niveau des entropies d'activation, mais aussi au niveau des enthalpies d'activation [40]. Ces résultats s'interprètent en faisant référence au **principe de Dimroth** («**plus une réaction est exothermique, plus elle est rapide**»). Avec le pentaène **53**, la deuxième cycloaddition de diénophile engendre un dérivé du barréleène déstabilisé électroniquement d'environ +8 kcal/mol. On s'attend donc à ce que la formation des bis-adduits de **53** (k_2) soit moins exothermique ($\Delta H_r(2)$) que celle fournissant les monoadduits correspondants ($\Delta H_r(1)$), d'où une sélectivité cinétique élevée ($k_1/k_2 \gg 1$) liée à $\Delta H^\ddagger(k_1) < \Delta H^\ddagger(k_2)$. Dans le cas du tétraène **50**, les exothermicités des deux cycloadditions successives sont à peu près les mêmes, donc on s'attend à $\Delta H^\ddagger(k_1) \cong \Delta H^\ddagger(k_2)$, comme observé, d'où une **sélectivité cinétique** plus petite que pour les cycloadditions successives du pentaène **53**.

Tableau 6.2. Faible sélectivité des additons selon Diels-Alder successives du 2,3,5,6-tétraméthylidènebicyclo[2.2.2]octane

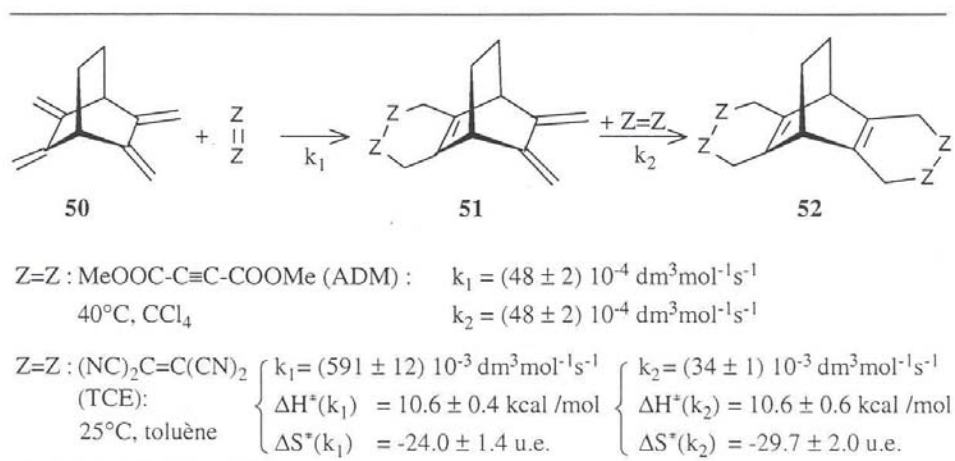
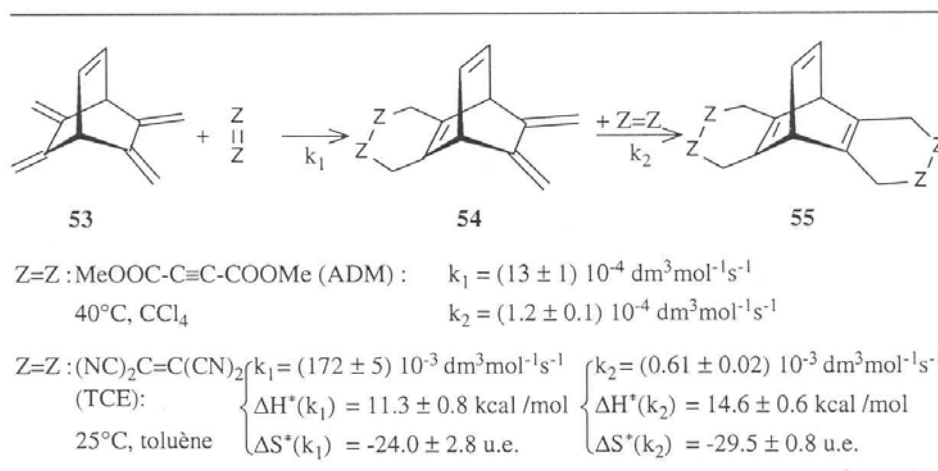


Tableau 6.3. Haute sélectivité des additions selon Diels-Alder successives du 2,3,5,6-tétraméthylidènebicyclo[2.2.2]oct-2-ène (**effet barrélène**).

Les interprétations données ci-dessus sont vérifiées avec les valeurs cinétiques mesurées pour les trois cycloadditions successives du **[2.2.2]héricène (56)** avec des diénophiles forts comme l'ADM et le TCE (Tableau 6.4). En effet, alors que les mono-adduits et bis-adduits du type **57** et, respectivement, **58**, sont attendus avoir les mêmes tensions cycliques, les tris-adduits du type **59** qui sont des dérivés du barrélène sont déstabilisés par répulsion électronique (**effet barrélène**). Ceci rend l'addition du troisième équivalent de diénophile (k_3) moins exothermique que les additions du premier (k_1) et du deuxième (k_2) équivalent de diénophile, d'où des sélectivités cinétiques $k_1/k_2 \approx 1$ et $k_2/k_3 \gg 1$.

Tableau 6.4. Additions selon Diels-Alder du [2.2.2]héricène

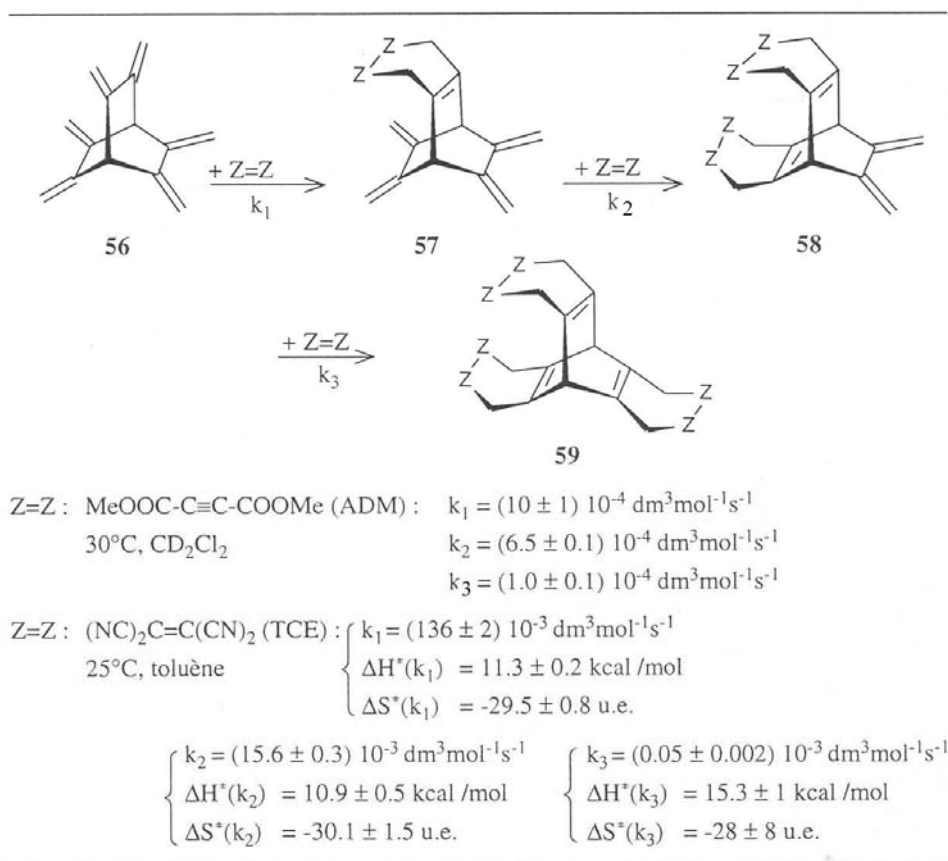


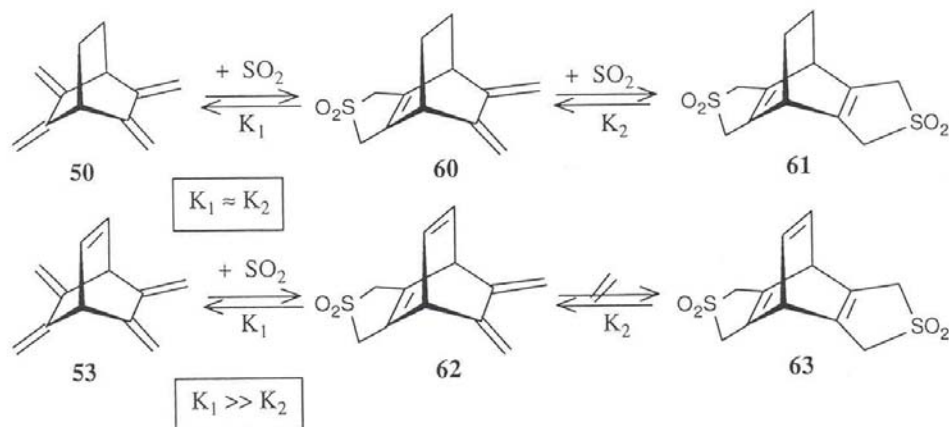
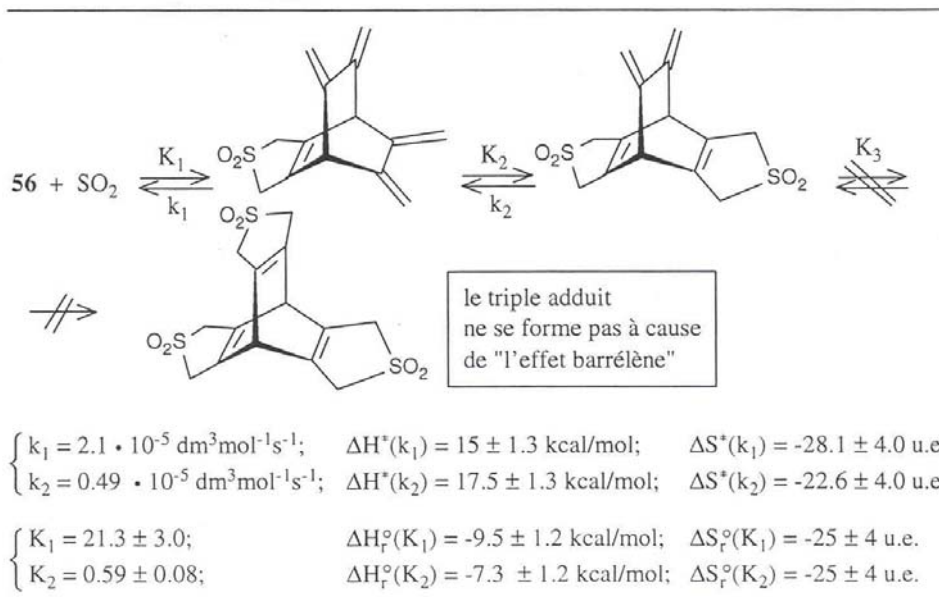
Tableau 6.5. Addition chélotropiques du SO₂ sur le [2.2.2]héricène dans le DMF-d₇ ((CD₃)₂NCOD), à 30°C.

Schéma 6.8. "Effet barrélène" mis en évidence par les équilibres d'addition chélotropique.

Une preuve de l'existence d'un «effet barrélène» déstabilisant dans les bis-adduits du type **55** (Tableau 6.3) et tris-adduits du type **59** (Tableau 6.4) est donnée par les additions chélotropiques des polyènes **50**, **53** et **56** avec le SO₂. Alors que le tétraène **50** s'équilibre avec le mono-sulfolène **60** et le bis-sulfolène **61** en présence de SO₂, le pentaène **53** forme facilement le mono-adduit **62**, mais aucune trace du bis-sulfolène **63** n'est observable, même dans le SO₂ pur.¹³⁴ Avec le [2.2.2]héricène (**56**), on a mesuré les paramètres cinétiques et thermodynamiques rapportés au Tableau 6.5. Là encore on n'observe pas de formation de tris-sulfolène.¹³⁵

6.2.5. La synthèse multi-cible des anthracyclines

Le principe de la désymétrisation de dérivés 2,3,5,6-tétraméthylidènebicyclo-[2.2.1]heptanes par cycloadditions selon Diels-Alder a été utilisé dans des **synthèses doublement convergentes de systèmes anthracéniques (chimie combinatoire)**, y

¹³⁴ Roulet, J.-M.; Deguin, B.; Vogel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3639.

¹³⁵ Birbaum, J.-L.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1474.

compris les anthracyclines, aglycones des anthracyclines **64-X**, substances très importantes en **chimiothérapie anticancéreuse**.¹³⁶

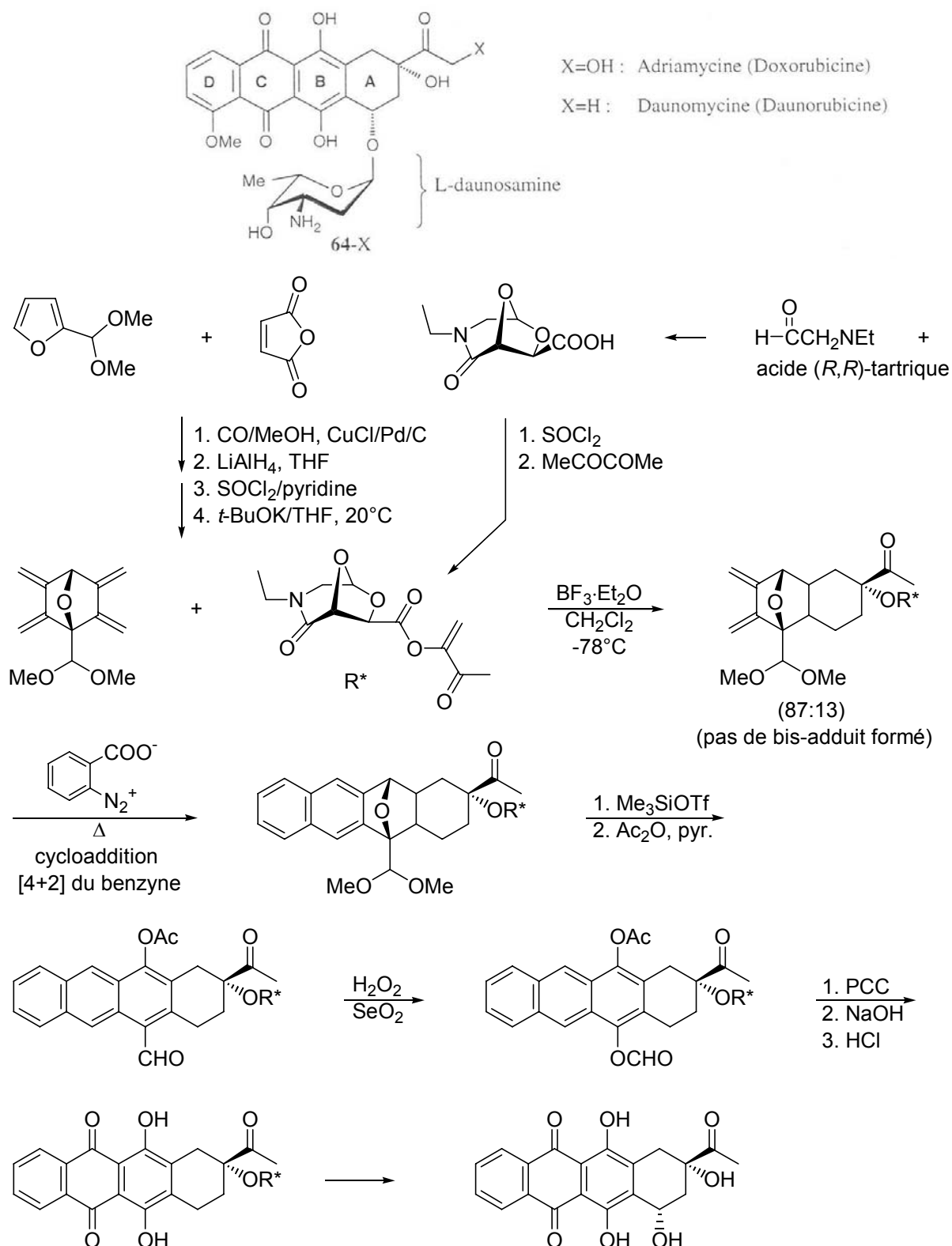


Schéma 6.9. Synthèse asymétrique de la (-)-4-déméthoxydaunomycine

¹³⁶ El Khadem, E., Ed. "Anthracycline Antibiotics", Academic Press, New York, 1982; Arcamone, F. "Doxorubicin Anticancer Antibiotics", Academic Press, New York, 1982; Lown, J. W. Ed. "Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents", Elsevier, Amsterdam, 1988.

Problème 6.3. Les deux cycloadditions de Diels-Alder successives du 2,3,5,6-tétraméthylidènebicyclo[2.2.1]octane ont des $k_1/k_2 > 100$. Pourquoi?

6.3. La désymétrisation par la chiralité

Dans la construction de systèmes moléculaires selon la stratégie d'élongation simultanée bidirectionnelle, il y a plusieurs topologies qui peuvent se présenter *a priori* selon que le composé de départ est de symétrie C_{2v} , C_s , ou C_2 . En se limitant à une représentation bidimensionnelle et en interdisant aux figures planes ainsi représentées de quitter le plan dans leur mouvement (tout retournement est interdit), les **trois topologies** types peuvent être représentées par un **rectangle H** (C_{2v}), un **trapèze isocèle T** (C_s), et par **deux parallélogrammes** pour les deux formes énantiomères **p** et **q** (de chiralité opposée) de symétrie C_2 .



On constate que le trapèze peut se découper en deux triangles énantiomères et un rectangle, ce qui correspond aux formes *méso* en chimie. De son côté, le parallélogramme **p** se découpe en deux triangles de même chiralité (*R*) et un rectangle, alors que l'autre parallélogramme **q** se découpe en deux triangles de même chiralité (*S*) et un rectangle. Les objets **p** et **q** sont images-miroirs l'un de l'autre dans un miroir perpendiculaire au plan qui les contient. On peut définir la chiralité des triangles rectangles de façon analogue aux composés tétraonaux du carbone, par exemple, en utilisant la **règle de Cahn-Ingold-Prelog**. Le substituant le plus léger serait la face cachée du triangle, les 3 autres substituant seraient les 3 côtés du triangle. En établissant une règle de priorité qui tient compte des longueurs des côtés des triangles rectangles, l'hypothénuse a le poids le plus grand, puis suivent le grand et le petit côté, ce qui donne les configurations (*R*) et (*S*) utilisées ci-dessous.

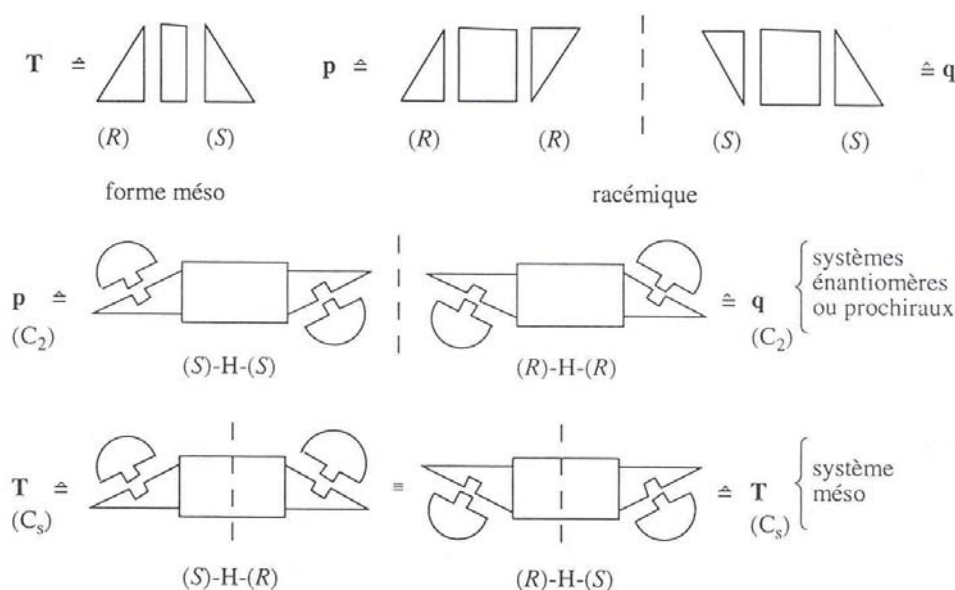
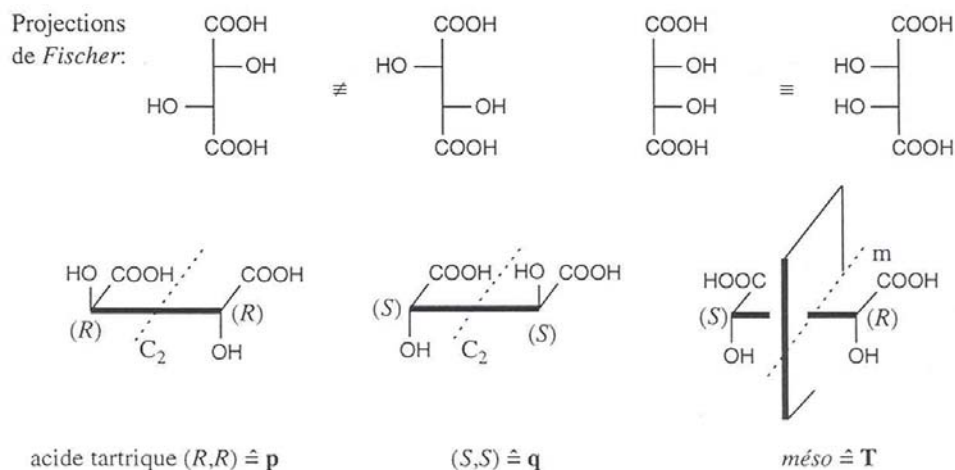


Schéma 6.10. Représentation graphique de la non-sélectivité cinétique pour les réactions d'un réactif achiral sur des molécules asymétriques, prochirales ou *méso*.

Une «brique de construction» H peut être un groupe $-CH_2-$, un groupement carbonyle, un système benzène 1,4-disubstitué, etc... En lui greffant deux fragments moléculaires (ou substituants) achiraux identiques, la nouvelle molécule a les mêmes propriétés de symétrie que le modèle H. En utilisant plutôt des fragments moléculaires chiraux représentés par des triangles encochés, afin de repérer ainsi que fonction d'accrochage d'un fragment moléculaire futur, on a les 4 possibilités représentées au *Schéma 6.10*. Les deux combinaisons utilisant deux fragments homochiraux conduisent à deux systèmes énantiomères de chiralité semblable à **p** et **q**, alors que si l'on combine deux fragments de chiralité opposée avec le substrat **H** on obtient une seule structure méso de symétrie C_s puisqu'elle adopte un plan miroir médian. On peut construire des systèmes de chiralité équivalente à **p**(C_2) et **q**(C_2) en joignant sur eux-mêmes deux groupements moléculaires homochiraux (de même configuration) (*R*) ou, respectivement (*S*), ou de chiralité équivalente à **T**(C_s) en joignant deux groupements moléculaires énantiomères (de configuration opposée). Ceci est illustré avec le cas classique des acides tartriques, comme indiqué ci-dessous.



Un réactif symétrique (achiral) représenté par un demi-cercle denté ne pourra pas distinguer l'un ou l'autre côté des assemblages représentés au *Schéma 6.10*. On ne peut pas s'attendre à une sélectivité cinétique due à la chiralité. Si le réactif est chiral, représenté par un triangle rectangle denté (*Schéma 6.11*), on s'aperçoit que l'approche du réactif n'aura pas la même facilité selon sa configuration (*R*) et (*S*) et celle des fragments (*R*, face *Re* ou *S*, face *Si*) latéraux de la molécule. Avec un réactif de configuration (*S*) on peut s'attendre donc à une sélectivité cinétique entre la forme (*S*)-*H*-(*S*) et la forme énantiomère (*R*)-*H*-(*R*) conduisant aux produits diastéréomères (*S*)-*H*-(*S*)-(S)(k_1) et respectivement (*R*)-*H*-(*R*)-(S) (k_1') pour les produits de monoréaction. La diastéréosélectivité cinétique sera donnée par le rapport des constantes de vitesse k_1/k_1' . La réaction du second équivalent de réactif de configuration (*S*) avec le produit (*S*)-*H*-(*S*)-(S) fournira le produit (*S*)-(S)-*H*-(*S*)-(S) avec la constante de vitesse k_2 qui peut être différente de k . De même le produit (*S*)-*H*-(*S*)-(S) peut réagir avec un second équivalent de réactif (*S*) pour donner un autre produit (*S*)-(R)-*H*-(*R*)-(S) avec une constante de vitesse k_2' qui peut être différente de k_2 . La différenciation des constantes de vitesse k_1 et k_2 , d'une part et k_1/k_2' , d'autre part, dépendra, comme dans le cas de systèmes achiraux, des effets stériques et/ou électroniques différentiels entre la réaction du premier et la réaction du second équivalent de réactif.

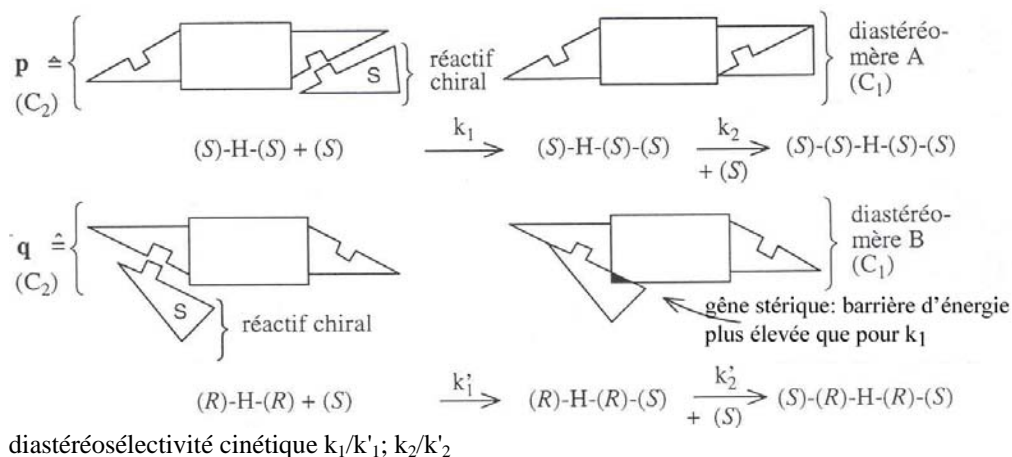


Schéma 6.11. Représentation graphique d'une résolution cinétique d'un mélange racémique d'un système difonctionnel de symétrie C_2 avec un réactif chiral énantiomériquement pur.

6.3.1. La désymétrisation par la réaction-ène asymétrique

Pour un substrat de symétrie C_{2v} (**H**) sur lequel on a greffé deux fragments moléculaires de configuration opposée (cas de substrats **méso**), le réactif (**S**) distinguera les deux fonctions (**R**) (ou face Re) et (**S**) (ou face Si) du produit de départ $(R)-H-(S)$; on obtiendra les diastéréomères $(R)-H-(S)-(S)$ et $(S)-H-(R)-(S)$ avec les constantes de vitesse k_1 et, respectivement, k'_1 . Si la diastéréosélectivité cinétique est élevée, c'est à dire si $\gg 1$ ou $\ll 1$, alors on peut s'attendre à un bon rendement en produit de mono-réaction. Par exemple, si $(R)-H-(S)-(S)$ est formé plus rapidement que $(S)-H-(R)-(S)$, la réaction de ce produit avec un deuxième équivalent de réactif (**S**) sera probablement aussi lente, c'est à dire $k_2 \approx k'_1 \ll k_1$. Cette situation qui est représentée avec notre modèle bidimensionnel au Schéma 6.12 correspond à une situation très fréquente en synthèse bioorganique,¹³⁷ en particulier lors de la saponification de diesters méso par les lipases. Un autre exemple est la réaction oxa-ène asymétrique (Schéma 6.13) rapportée par Whitesell et Allen.¹³⁸

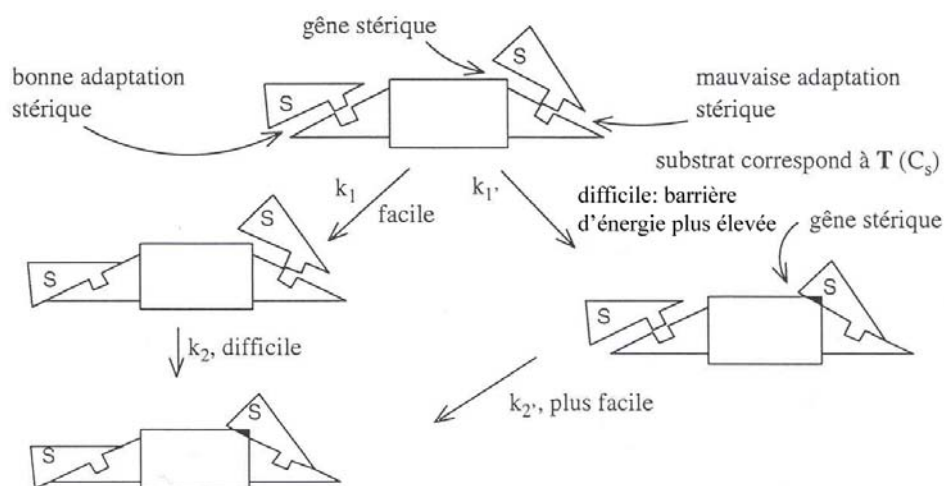


Schéma 6.12. Représentation graphique de la désymétrisation diastéréosélective cinétique de composés méso avec un réactif chiral énantiomériquement pur

¹³⁷ Jones, J. B. "Asymmetric Synthesis", J. D. Morrison, Ed. Academic Press New York, 1985, p. 309.

¹³⁸ Whitesell, J. K.; Allen, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 865.

Les **deux unités oléfiniques** du bicyclo[3.3.0.]octa-2,6-diène (**110**) **sont énantiotopes** puisque images miroirs l'une de l'autre, le plan miroir passant par les deux têtes de pont C(1), C(5). Elles sont distinguées cinétiquement dans leur réaction avec le glyoxylate de 8-phénylméthyle (**109**) qui fournit le produit de mono-condensation oxa-ène asymétrique **111** avec un rendement de 74% après purification. Le glyoxylate **109** est préparé par oxydation selon Kornblum¹³⁹ de l' α -bromoacétate de 8-phénylméthyle (**108**).¹⁴⁰ Le 8-phénylméthol (**107**) est préparé à partir de la (+)-pulégone via une addition du bromure de phénylmagnésium qui fournit un mélange 1:1 des cétones *cis* et *trans* **106**. En milieu alcalin, le diastéréomère *trans* est majoritaire (85:15) et est réduit rapidement en alcool **107** avec le sodium métallique dans l'isopropanol et le toluène au reflux.¹⁴¹

Lorsqu'on construit sur un substrat de symétrie C_s (par exemple un centre carboné hybridé sp^3 porteur de deux substituants identiques) deux chaînes latérales de chiralité opposée on obtient un système méso qui peut être représenté dans le plan par la combinaison d'un trapèze isocèle et de deux triangles énantiomères (Schéma 6.14). Comme pour le cas traité au Schéma 6.12, on constate qu'il y a possibilité d'une diastéréosélectivité cinétique avec un réactif chiral (S), par exemple, qui pourrait permettre, si le rapport k_1/k_1' est élevé, une bonne sélectivité en produit de monofonctionalisation. Un exemple correspondant à ce cas de figure est donné au Schéma 3.23 avec la synthèse de la (-)-4-déméthoxydaunomycinone par la méthode des cycloadditions de Diels-Alder tandem avec des diénophiles optiquement purs; un autre exemple est présenté ci-dessous.

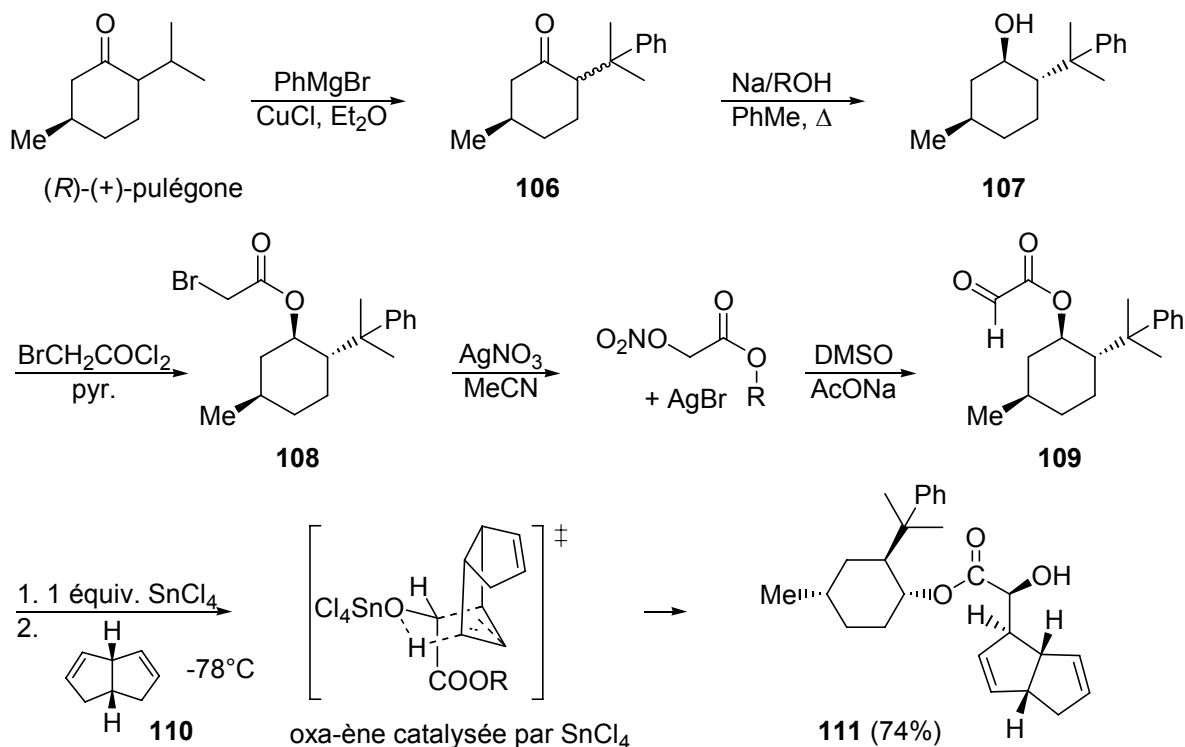


Schéma 6.13. Réaction oxa-ène asymétrique selon Whitesell et Allen

¹³⁹ Kornblum, N.; Frazier, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 865.

¹⁴⁰ Whitesell, J. K.; Bhattacharya, A.; Henke, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 988.

¹⁴¹ Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.

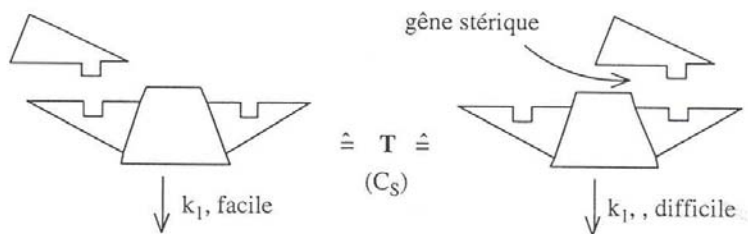
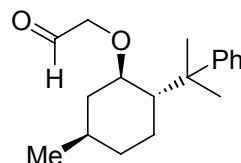


Schéma 6.14. Représentation graphique de la diastéréoselection cinétique de composés *méso* avec un réactif chiral; ne se distingue pas du cas traité aux Schéma 6.12.

Problème 6.4. La désymétrisation de **110** par la réaction oxa-ène serait-elle plus ou moins efficace qu'avec **109** en utilisant l'aldéhyde suivant:



6.3.2. La désymétrisation par l'époxydation selon Katsuki-Sharpless et

L'époxydation asymétrique de Sharpless et Katsuki¹⁴² du divinylcarbinol avec le peroxyde de *t*-butyle en présence de tétraisopropylate de titane et du L-(+)-tartrate de diéthyle fournit le monoépoxyde (+)-**112** avec un rendement de 50-60% après purification par distillation. La benzylation de l'alcool allylique fournit (-)-**113** qui se laisse hydrogéner (Pd/C) sans hydrogénolyse de l'éther benzylique, donnant (-)-**114**. L'addition du réactif de Grignard **115** sur (-)-**114** en présence de CuI conduit à l'alcool (+)-**116** (96%). La débenzylation avec Li/NH₃ fournit le diol **117** qui est transacétalisé en milieu acide et conduit à la (+)-*endo*-brévicomine ((+)-**118**) avec une pureté optique 78.5%¹⁴³ (Schéma 6.15). La (-)-*endo* et la (+)-*exo*-brévicomine sont des phéromones d'un insecte qui attaque les pins occidentaux.

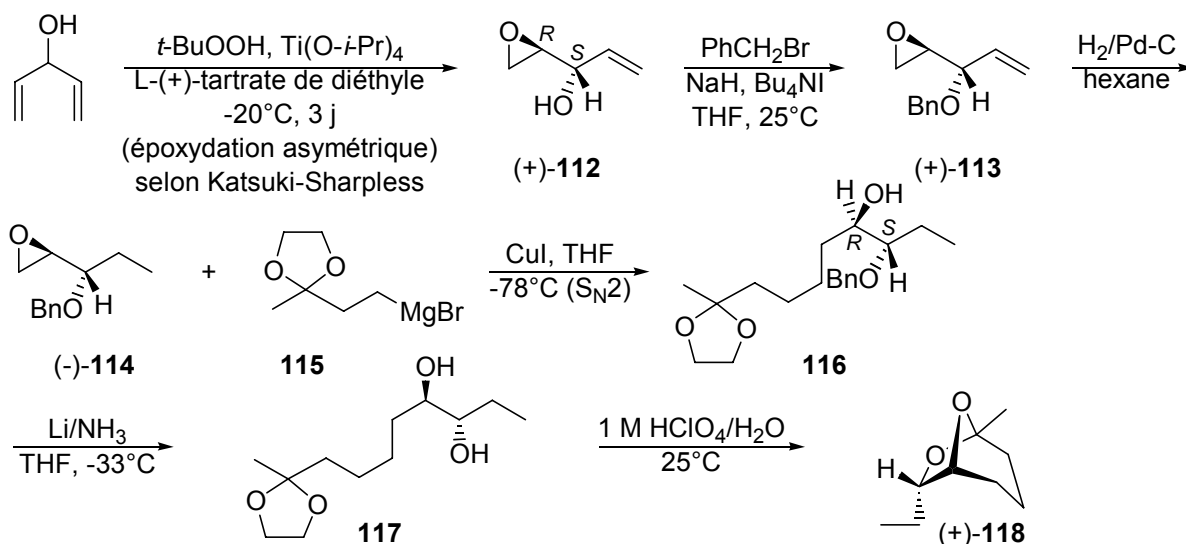


Schéma 6.15. Synthèse de la (+)-*endo*-brévicomine selon Takano

¹⁴² Sharpless, K.B.; Behrens, C.H.; Katsuki, T.; Lee, A.W.M.; Martin, V.S.; Takatani, M.; Viti, S.M.; Walker, F.J.; Woodard, S.S.; Finn, M.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 55, 1823.

¹⁴³ Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Takano, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1759; Pour d'autres exemples d'application de l'époxydation asymétrique du divinylcarbinol, voir par exemple: Smith, D.B.; Wang, Z.; Schreiber, S.L. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4793.

Problème 6.5. Donner un mécanisme pour l'époxydation asymétrique de Katsuki-Sharpless.

6.3.3. La désymétrisation à l'aide de groupes protecteurs énantiomériquement purs

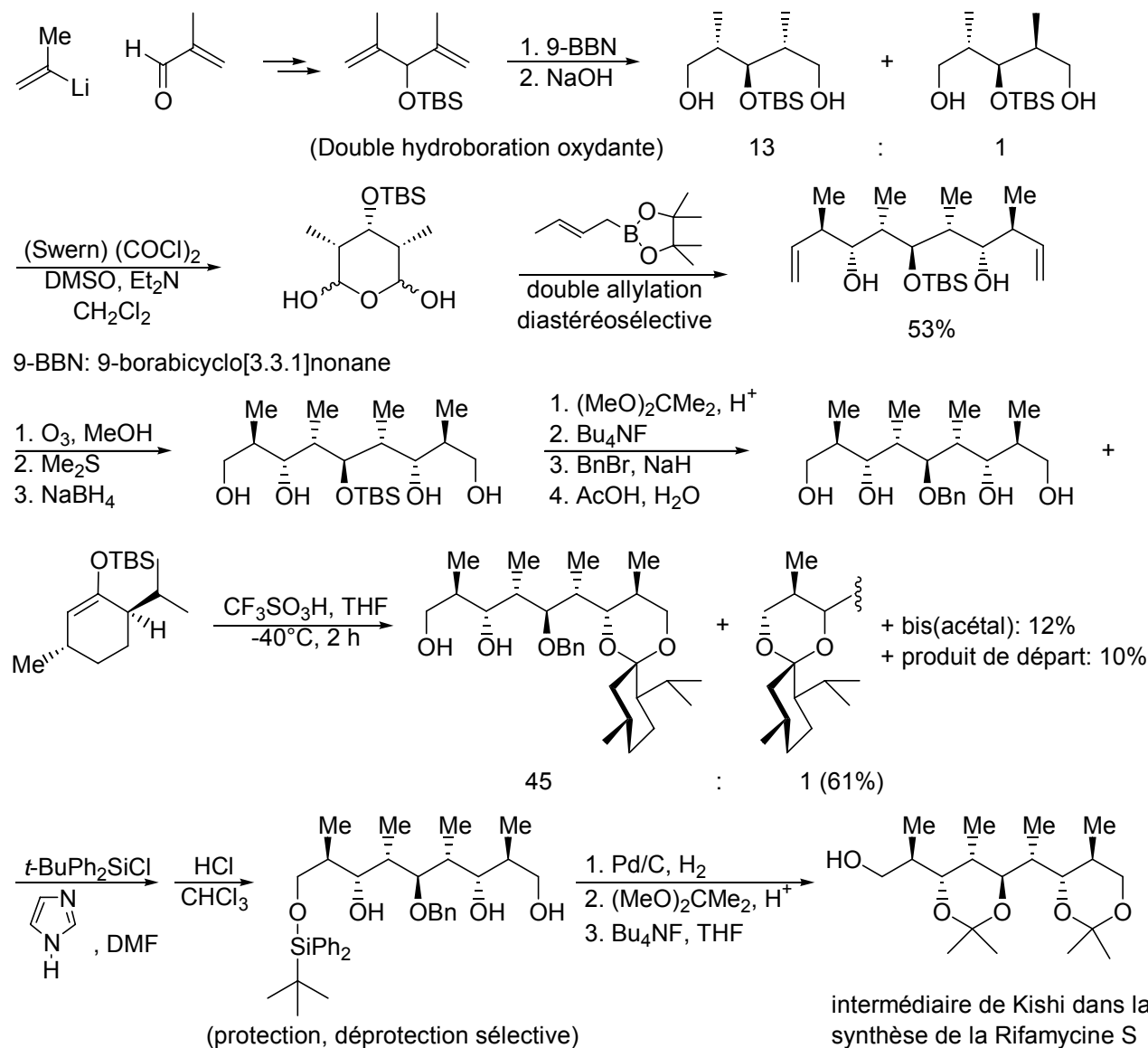


Schéma 6.16. Synthèse d'un polypropionate selon Harada

Problème 6.6. Expliquer la diastérosélectivité de l'allylation des aldéhydes avec les (*E*)- et (*Z*)-crotylboronates.

6.3.4. La désymétrisation à l'aide de groupes activateurs énantiomériquement purs

Lorsque deux fragments moléculaires homochiraux identiques sont attachés à une entité de symétrie C_s , on obtient une molécule asymétrique. En effet, avec notre modèle bidimensionnel où l'entité centrale C_s est un trapèze isocèle constitué en fait de deux triangles énantiomères et d'un rectangle C_{2v} , la molécule complète possède une chiralité équivalente à (*S*)-(*S*)-(*R*)-(*S*) ou (*R*)-(*S*)-(*R*)-(*R*), comme indiqué au Schéma 6.17. Il paraît donc évident qu'un réactif achiral pourra distinguer entre l'une ou l'autre des deux

fonctions portées par les groupes latéraux. Il n'est pas nécessaire d'utiliser un réactif chiral énantiomériquement pur pour «désymétriser» cette molécule, elle est déjà disymétrique. Un exemple appartenant à ce cas se figure est donné au *Schéma 6.18*. pour une synthèse de la (-)-(3*S*)-3-méthylvalérolactone ((-)-**132**).

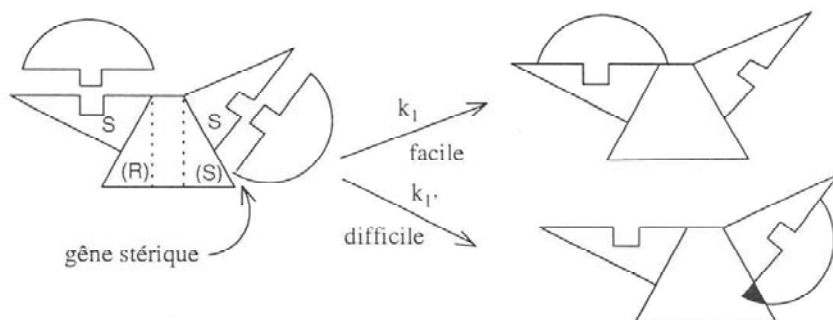
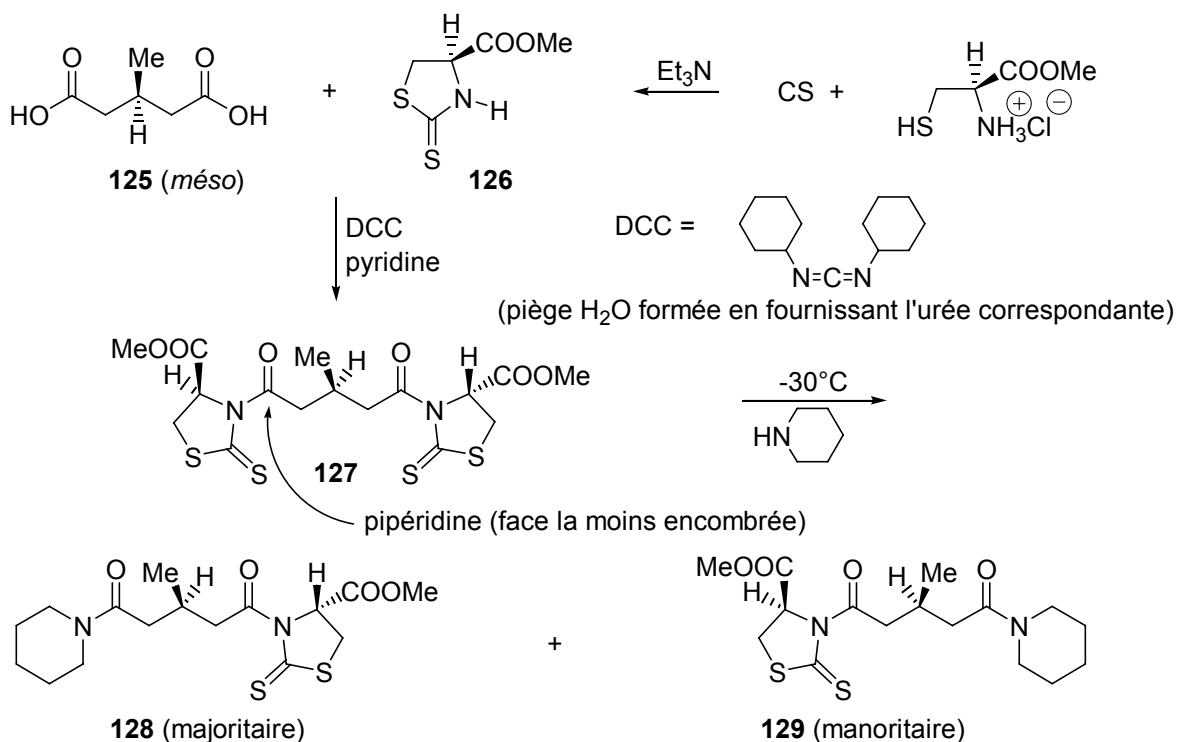
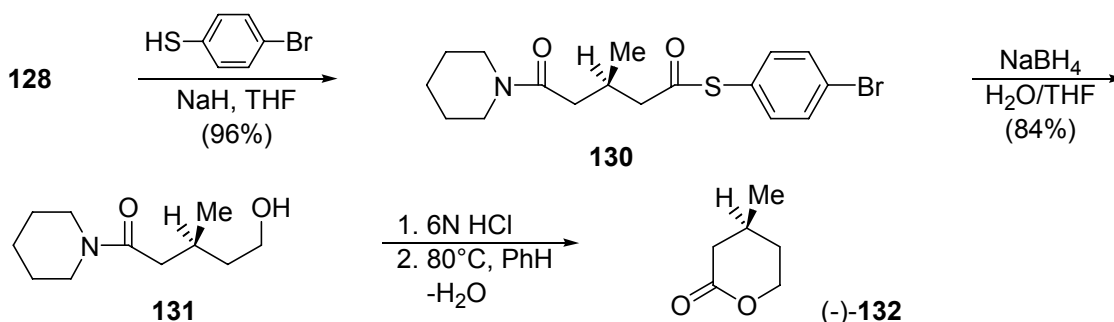


Schéma 6.17. Représentation graphique de l'asymétrie d'un système moléculaire possédant deux groupes, ou fonctions homochirales identiques fixées sur un squelette de symétrie C_s , et de la sélectivité cinétique attendue pour une réaction avec un réactif achiral

L'acide 3-méthylglutarique (**125**) de symétrie C_s possède deux fonctions carboxyliques prochirales. Il réagit avec deux équivalents de 1,3-thiazolidine-2-thione **126** dérivée de la L-cystéine (*Schéma 6.18*) fournissant la diamide **127**. En choisissant un nucléophile achiral approprié, sa réactivité (k_1 vs $k_{1'}$) avec l'une ou l'autre des deux fonctions amides sera différenciée. C'est le cas pour des amines secondaires comme la pipéridine qui conduit à un mélange 7.4:1 des diastéréo-isomères **128** et **129**. Le produit majoritaire **128** réagit avec le *p*-bromothiophénol et donne **130** dont la réduction sélective avec NaBH_4 dans le THF (différence de réactivité entre thioester, et amide) conduit à l'alcool **131**. L'hydrolyse acide de l'amide et l'élimination azéotropique de l'eau formée au cours de la lactonisation permet d'isoler la (-)-(3*S*)-3-méthylvalérolactone ((-)-**132**).¹⁴⁴

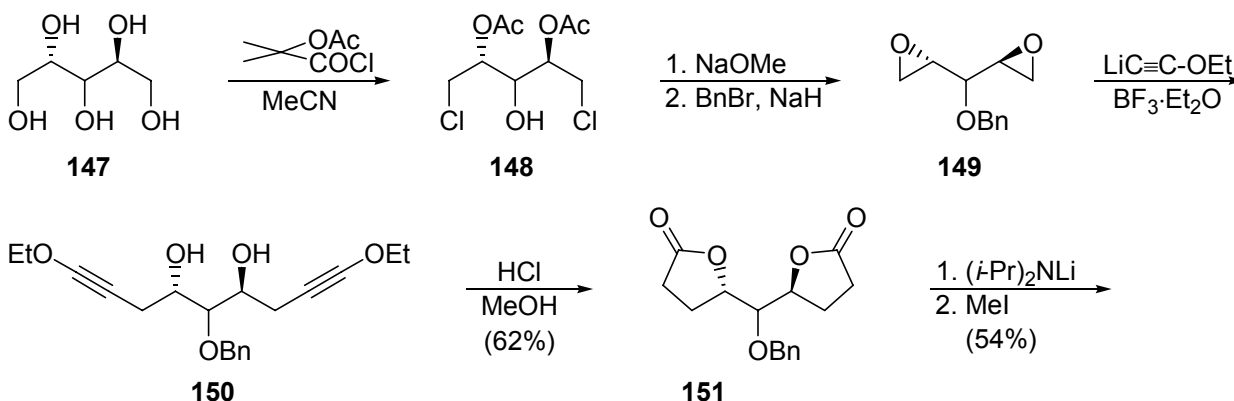


¹⁴⁴ Nagao, Y.; Ikeda, T.; Yagi, M.; Fujita, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2079.

Schéma 6.18. *Trans*-amidolyse stéréosélective

6.3.5. La désymétrisation par lactonisation diastéréosélective

Un troisième exemple de régiosélectivité, cette fois contrôlée cinétiquement, est donné au Schéma 6.19. L'étape de « désymétrisation » est une lactonisation qui implique un groupe hydroxyle fixé sur le noyau central (symétrie locale C_s) de la molécule flanquée de deux chaînes homochirales identiques et terminées par les fonctions esters de méthyle. Selon que la lactone qui se forme implique l'un ou l'autre des groupements esters on obtient deux diastéréomères différents. Cette différence (diastéréosélectivité) peut se manifester au niveau des vitesses de lactonisation comme indiqué ci-dessous. L'arabinitol (**147**) peut être chloré sélectivement sur ses deux centres primaires et acétylé sur les deux fonctions alcools en C(2) et C(4), fournissant **148**. Un traitement avec NaOMe fournit le diépoxyde correspondant isolé sous la forme de **149** (45% à partir de **147**) après benzylation. La condensation de **149** avec deux équivalents de LiCCOEt catalysée par $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ fournit le diacétylène **150** instable qui, en présence de HCl/MeOH, fournit la dilactone **151**. Une double méthylation en α donne **152**. Cette dilactone asymétrique à case de C(3) est saponifiée avec NaOH et méthylée avec NaH/Mel pour fournir le diester **153** (51%). L'hydrogénéolyse de l'éther benzylique en C(3), libère un alcool (fixé sur un **centre chirotope non-stéréogène**) capable de distinguer entre les deux esters présents dans la molécule. Ainsi le traitement de cet alcool par le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans CH_2Cl_2 donne un mélange 6:1 de deux lactones (65%) à côté de 25% de produit de départ. La lactone majoritaire **154** se laisse réduire sélectivement avec le L-selectride ($\text{KB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3]_3\text{H}$) donnant **155**. Le mélange d'hémiacétal peut être transformé en dithiane-lactone **156**.¹⁴⁵

¹⁴⁵ Schreiber, S.L.; Sammakia, T.; Uehling, D.E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 15.

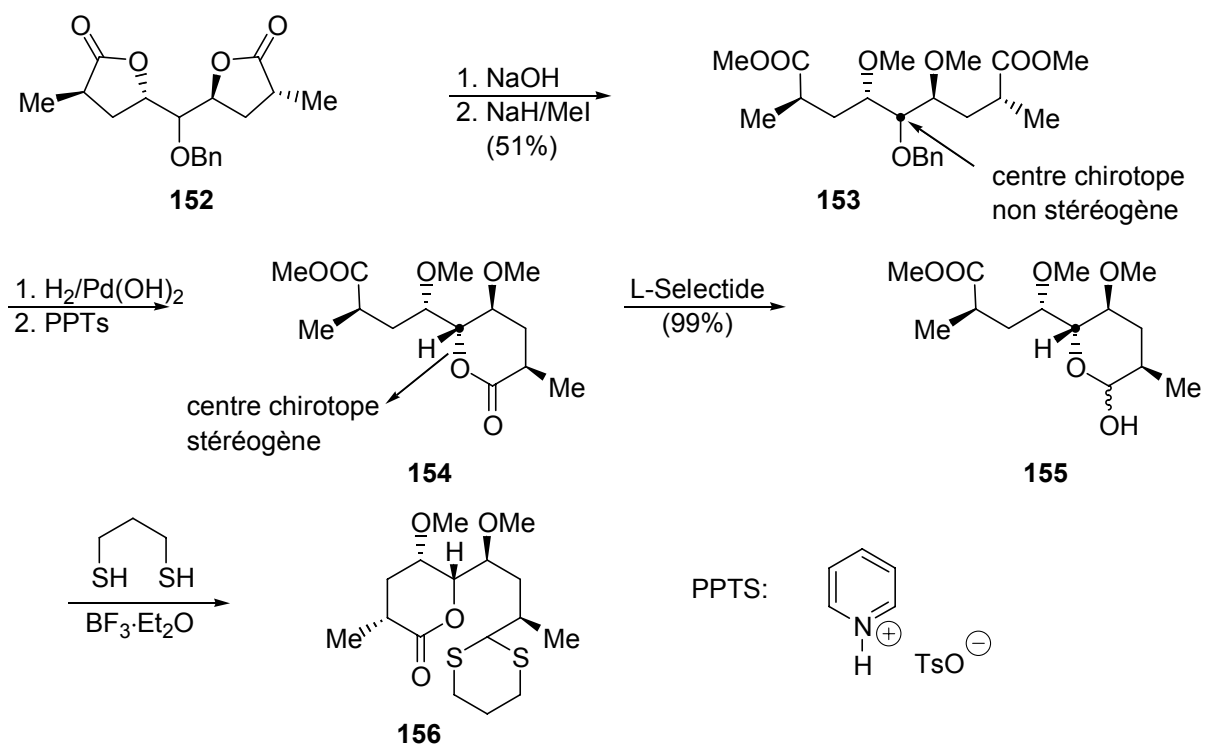


Schéma 6.19. Lactonisation stéréosélective d'un diacide 5-hydroxynonane-1,9-dicarboxylique

Problème 6.7. Pourquoi la lactone **154** est-elle favorisée ? Quel autre stéréo-isomère pourrait-il se former ?

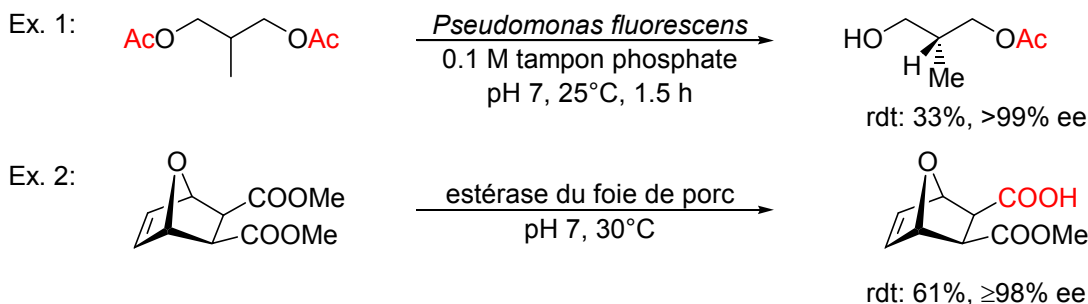
7. Catalyse asymétrique

Emil Fischer reconnu que les enzymes sont des catalyseurs capables de reconnaître les substrats de structure bien définies (reconnaissance moléculaire: concept de la clé (substrat) et de la serrure (site active de l'enzyme)). Après les découvertes de **Pasteur** on a tenté de produire des composés enrichis énantiomériquement à partir de substrats achiraux ou de mélange racémique. **Un premier exemple (1908) est l'addition de HCN sur PhCHO catalysée par l'émulsine, une enzyme isolée de l'amande.**¹⁴⁶

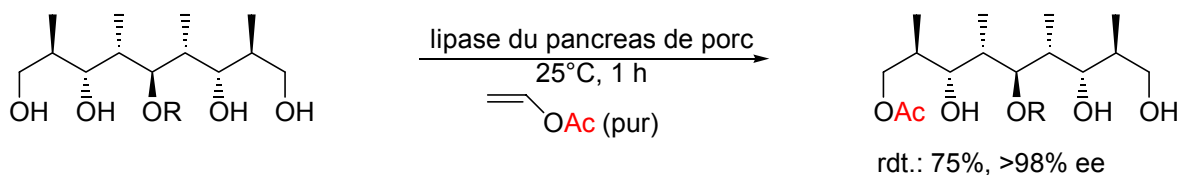
Aujourd'hui les catalyseurs faits par le chimiste deviennent aussi efficaces et plus faciles d'emploi que les enzymes. Les énantiosélectivités (e.e.) sont très élevées de même que leur TON (turn-over number: moles de produit formé par mole de catalyseur) et leur TOF (turn-over number par unité de temps). Les enzymes et les microorganismes restent intéressants comme catalyseurs pour de raisons écologiques (pas de métaux lourds). S'agissant de générer de nouveaux composés, les catalyseurs chimiques sont plus flexibles et plus faciles à mettre en œuvre. Ils peuvent travailler dans des conditions (température, solvant, nature de réactants) beaucoup plus variées que les enzymes et les microorganismes. Souvent une enzyme permet l'obtention d'un seul énantiomère.

7.1. Catalyseurs biologiques et biochimiques¹⁴⁷

7.1.1. Désymétrisation de composés méso par chiralité (estérases)



On peut utiliser les lipases (et autres estérases) dans le sens de l'acylation énantiosélective. Par exemples:¹⁴⁸



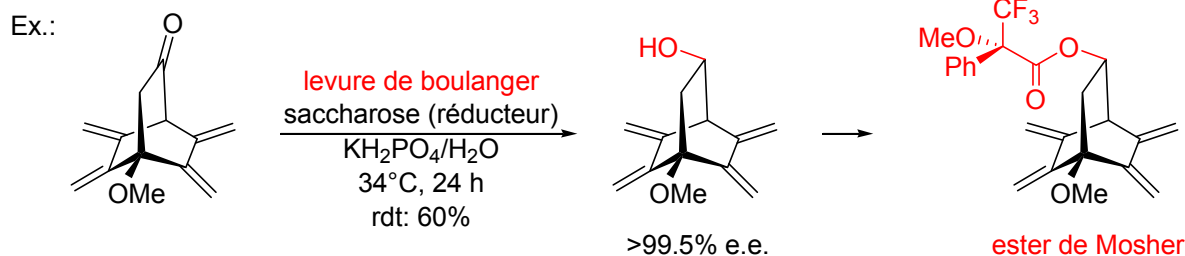
¹⁴⁶ Rosenthaler, L. *Biochem Z.* **1908**, *14*, 232, 365.

¹⁴⁷ Azerad, R. Application of biocatalysts in organic synthesis. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 17-51 and references cited; Ager, D.J.; East, M.B. *Asymmetric Synthetic methodology*. CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1996; Sugai, T. Application of enzyme- and microorganism-catalyzed reactions to organic synthesis. *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 373-406.

¹⁴⁸ Chênevert, R.; Rose, Y.S. Enzymatic Desymmetrization of a meso polyol corresponding to the C(19)-C(27) segment of Rifamycin S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1707.

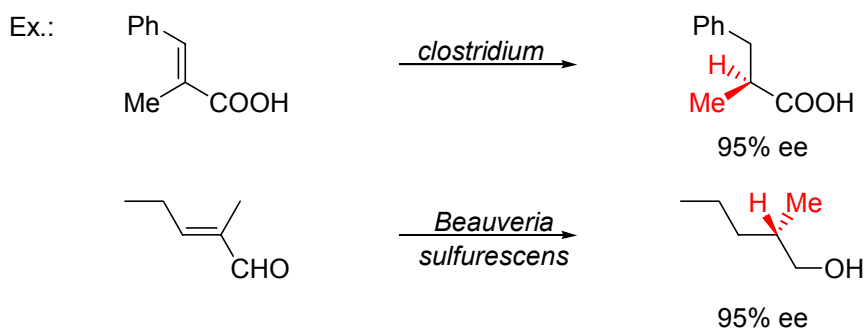
7.1.2. Réductions des composés carbonylés

Un catalyseur de choix est la levure de boulanger.¹⁴⁹



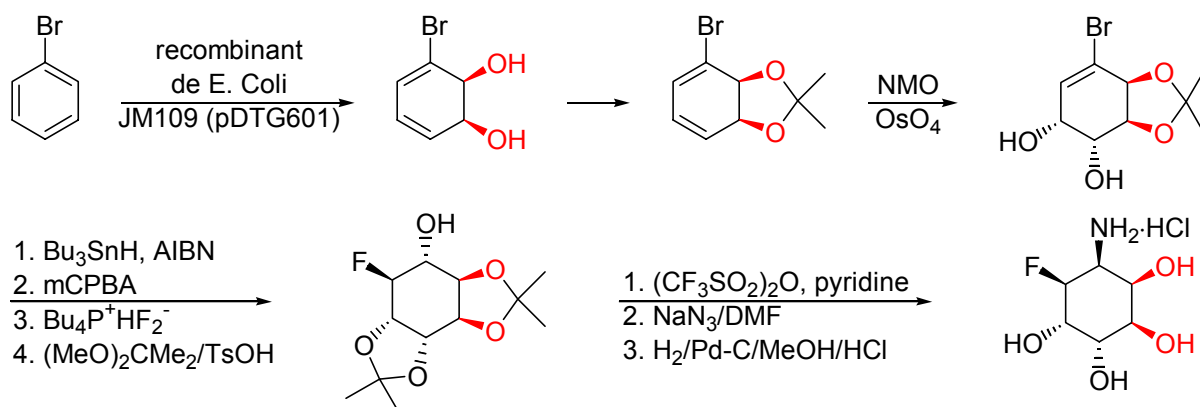
Méthode des esters de Mosher pour **l'analyse de la pureté optique des alcools** par HPLC, ¹H-RMN, ¹³C-RMN or ¹⁹F-RMN (signaux satellites ¹³C-X).

7.1.3. Bio-hydrogénation des alcènes activés



7.1.4. Oxydation microbologique

En 1968, Gibson et coll. montrent que les benzènes substitués se laisse oxyder en cyclohexadiènediols avec des mutants de *pseudomonas putida*.¹⁵⁰ Les diols ainsi obtenus sont des intermédiaires clés dans la synthèse de composés d'intérêt biologique.¹⁵¹



¹⁴⁹ Burnier, G., Vogel, P. *Helv. Chim. Acta* **1990**, 73, 985.

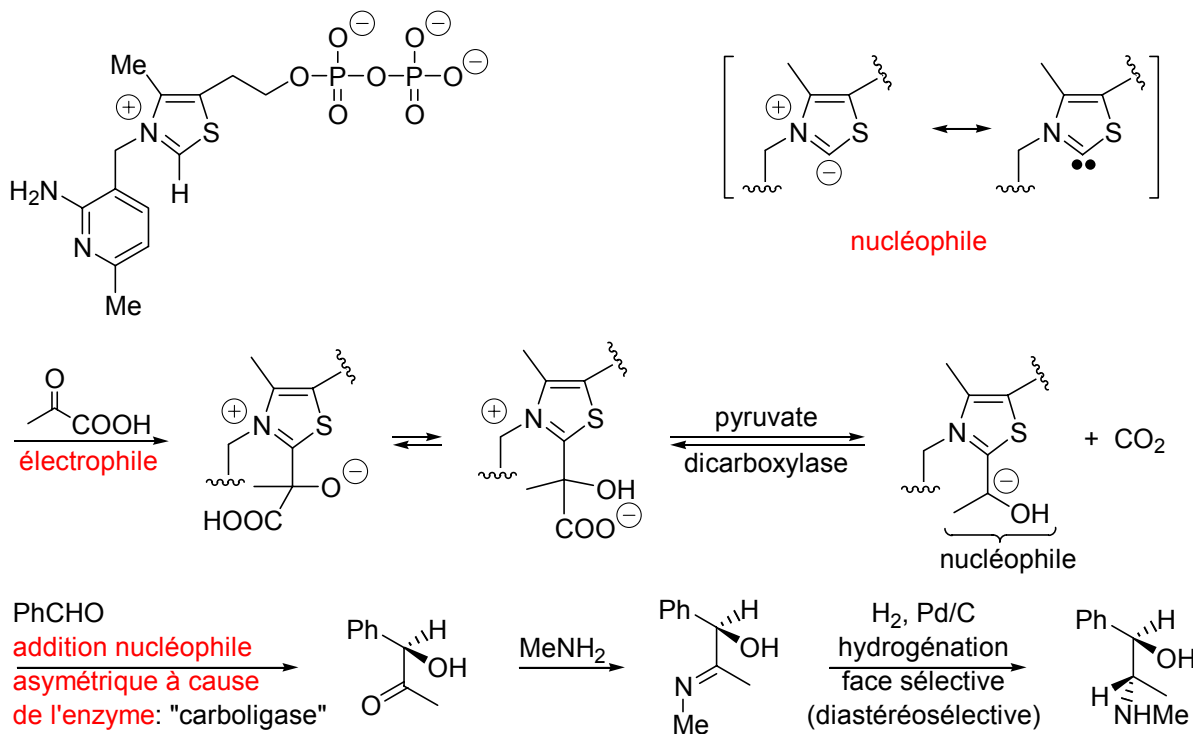
¹⁵⁰ Gibson, D.T.; Koch, J.R.; Schuld, C.L.; Kallio, R.G. *Biochem.* **1968**, 7, 3795.

¹⁵¹ Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3; Hudlicky, T.; Entwistle, D.A.; Pitzer, K.K.; Thorpe, A.H. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195.

7.1.5. Condensation acyloïne

Ex: Synthèse industrielle de la L-(-)-éphédrine

Dans la nature deux fonctions carbonyles peuvent former une liaison C-C par **Umpolung au moyen de la thiamine pyrophosphate**. Une déprotonation α de la thiamine engendre une ylure d'ammonium et de carbone \leftrightarrow amino-thio-carbène. Cette espèce est **nucléophile** et s'additionne aux fonctions carbonyles. L'enzyme (pyruvate décarboxylase des levures) fournit l'entité CH_3CHO qui se condense sur le benzaldéhyde.



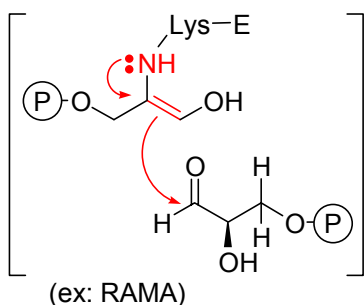
7.1.6. Aldolisations catalysées par les aldolases

Les aldolases sont des enzymes omniprésentes dans les plantes et les animaux qui catalysent les réactions d'aldolisation réversibles *in vivo*. Il existe deux types principaux: (a) **les aldolases de type I** (plantes et animaux supérieurs) et (b) **les aldolases de type II** (microorganismes). Pour le type I, la condensation aldolique se fait via **une base de Schiff** résultant de la réaction de l'aldéhyde et du groupement ϵ -amino d'un reste lysine de l'enzyme (Méc. 1). Dans le cas d'aldolases du type II, un cation **Zn²⁺ active l'aldéhyde** via co-coordination avec un reste histidine (Méc. 2). L'aldolase la plus utilisée depuis 40 ans est la **fructose-1,6-diphosphate (FDP) aldolase** extraite du muscle de lapin (rabbit muscle, RAMA, E.C.4.1.2.13).¹⁵² *In vivo*, cette enzyme catalyse la condensation réversible du 3-phosphate de D-glycéraldéhyde et du phosphate de dihydroxyacétone (**DHAP**) pour engendrer **FDP**.

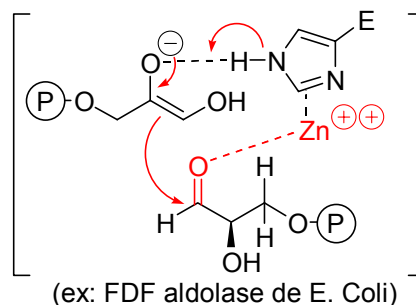
¹⁵² Bednarski, M.D.; Simon, E.S.; Bischofberger, N.; Fessner, W.-D.; Kim, M.-J.; Lees, W.; Saito, T.; Waldmann, H.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627; Toone, E.J.; Simon, E.S.; Bednarski, M.D.; Whitesides, G.M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5365; Wong, C.-H.; Halcomb, R.L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 412, 521.



Méc. 1 (type I)

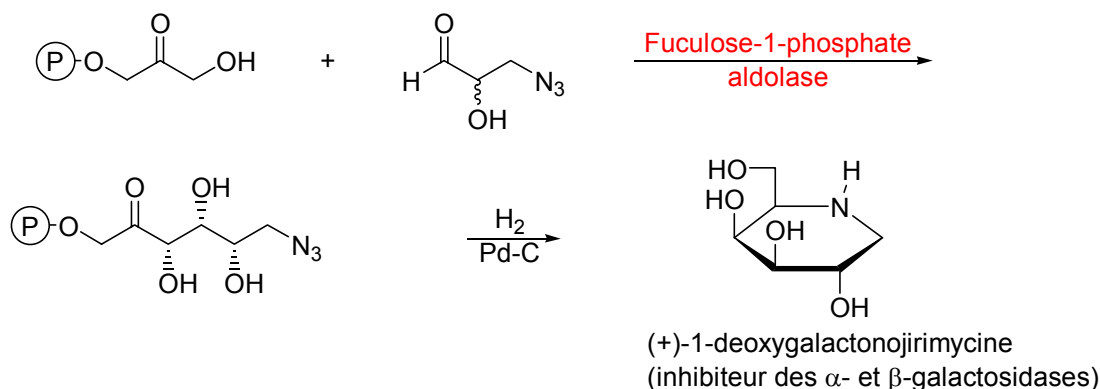


Méc. 2 (type II)

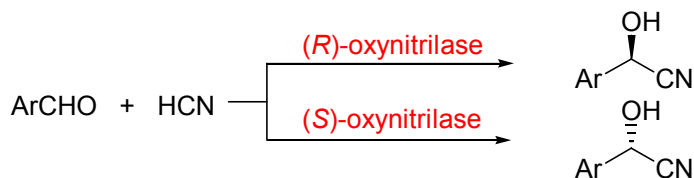


Le RAMA accepte tous les aldéhydes comme électrophiles, sauf les dérivés encombrés en position α , les aldéhydes α,β -insaturés ou ceux y conduisant facilement par élimination. Apparemment, seul DHAP est accepté par l'enzyme comme nucléophile.

Synthèse d'azasucres, inhibiteurs de glycosidases.



7.1.7. Synthèse asymétrique de cyanhydrines.

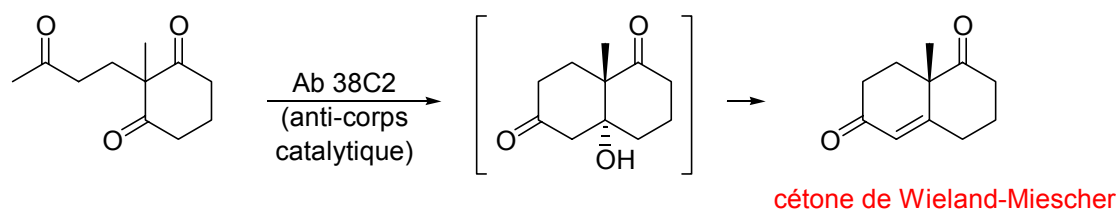


(R)-oxynitrilase: isolée des amandes amères (*Prunus amygdalus*), catalyse la décomposition de l'amygdaline en glucose, HCN et PhCHO

(S)-oxynitrilase: isolée du sorgho (*sorghum bicolor*)

7.1.8. Catalyse asymétrique par les anti-corps catalytiques (**abzymes**).

La **cétone de Wieland-Miescher**, un intermédiaire important dans la synthèse de terpénoïdes et de stéroïdes est préparée par condensation aldolique intramoléculaire et une élimination d'eau successive (crotonalisation).¹⁵³



Déf.: **abzyme: antibody enzyme**: anticorps généré par le système immunitaire en réponse à un antigène qui imite la structure de transition de la réaction à catalyser.¹⁵⁴

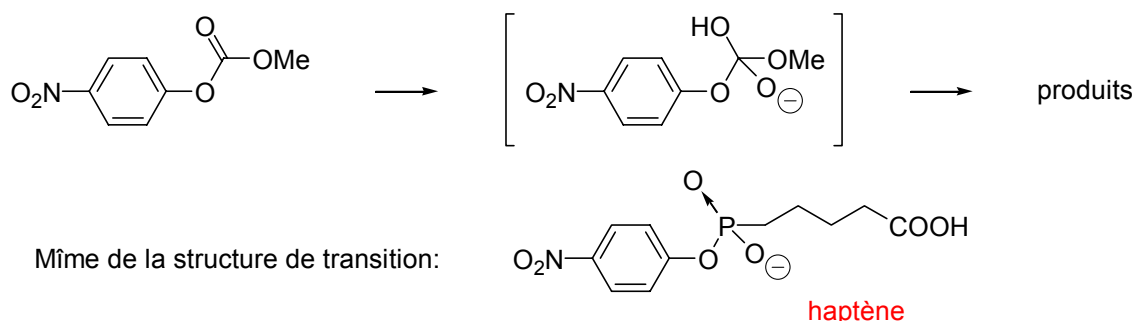
L'anticorps est une immunoglobuline = grosse protéine de 150 kDaltons au moins.

Méthode générale pour engendrer un anticorps catalytique

Soit la réaction $A + B \rightleftharpoons [A..B]^* \rightleftharpoons A-B$ que l'on souhaite catalyser.

1. Trouver une molécule modèle (mime: A'-B') de la structure de transition $[A..B]^*$ = **haptène**.
2. Attacher l'haptène à un fragment moléculaire (spacer) de 6 à 8 Angström.
3. Attacher le tout à une protéine porteuse: A'-B'-spacer-protéine = **antigène**.
4. Injecter l'antigène dans le sang d'un animal dont le système immunitaire réagit en créant des **anticorps**.
5. Isoler ces anticorps, les purifier, vérifier leur activité enzymatique.
6. Choisir l'anticorps le plus performant et le cloner, le cas échéant afin d'obtenir une quantité suffisante du catalyseur.

Exemple 1: Hydrolyse d'une carbonate de *p*-nitrophényles (activité catalytique de 1000 à 100000).



¹⁵³ Zong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R.A.; Danishefsky, S.; Barbas, III, C.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8131.

¹⁵⁴ Tramonto, A.; Janda, K.D.; Lerner, R.A. *Science* **1986**, *234*, 1566; Pollack, S.J.; Jacobs, J.W.; Schultz, P.G. *Science* **1986**, *234*, 1570; Schultz, P.G. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 287-294.

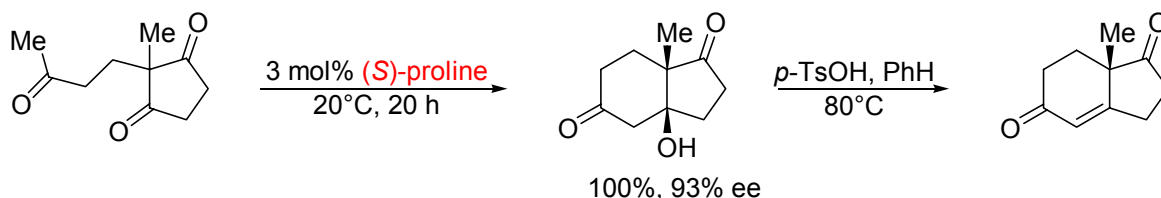
7.2. Catalyse asymétrique chimique.

Exemples vus plus haut:

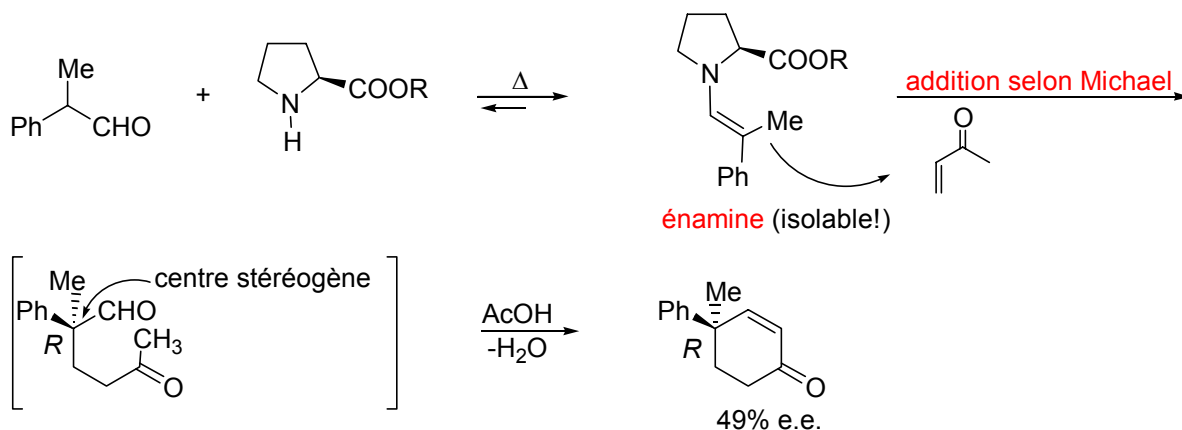
1. hydrogénation catalytique, p. 64
2. hydratation d'époxydes catalysée par un complexes au cobalt(III), p. 64
3. acylation catalysée par une pyridine homochirale, p. 64, par une imine homochirale, p. 65
4. résolutions cinétiques parallèles, p. 67

7.2.1. Catalyse par les acides aminés naturels, les peptides et les analogues.

En 1971: **Hajos, Parrish** (Hoffmann-La Roche) et **Eder, Sauer, Wiechert** (Schering) préparent les cétones de Wieland-Miescher énantiomériquement enrichies par catalyse au moyen de la L-proline.



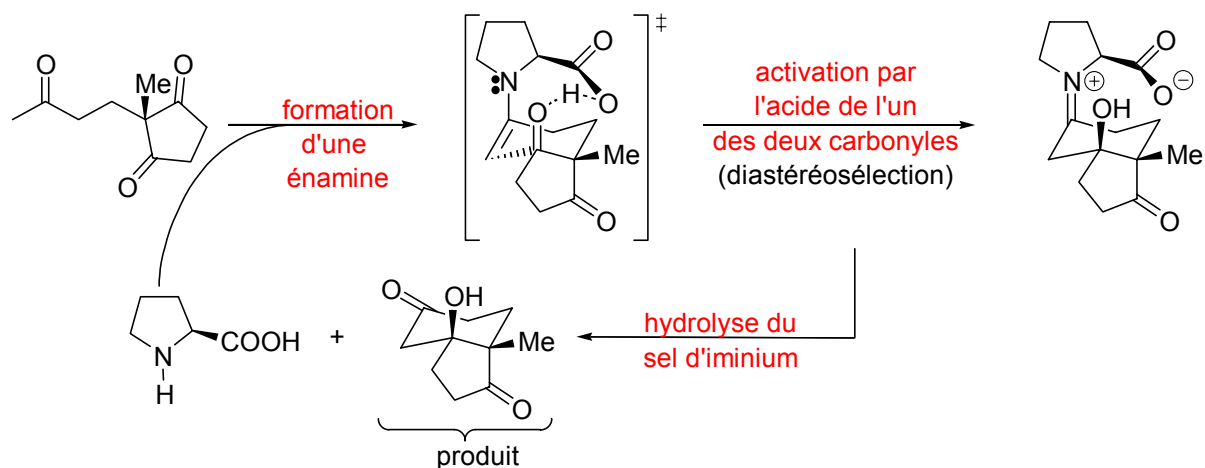
Cet intermédiaire dans la synthèse de stéroïde est obtenu avec e.e. >99.5% par recristallisation.¹⁵⁵

Expérience pionnière:¹⁵⁶

¹⁵⁵ Hajos, Z.G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615; Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496; Gutzwiller, J.; Buchschacher, P.; Fürst, A. *Synthesis* **1977**, 167; Cohen, N. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 412.

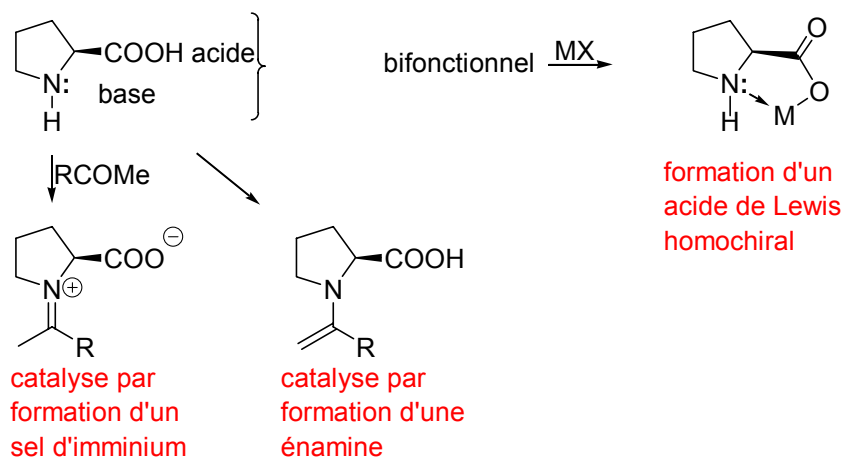
¹⁵⁶ Yamada, S.; Otani, G. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4237.

Mécanisme simplifié:¹⁵⁷

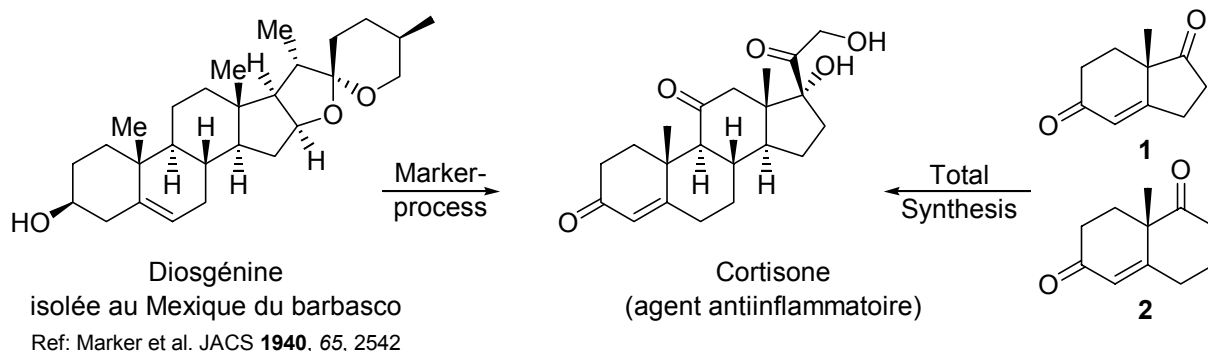


Conclusion:¹⁵⁸

"Un acide aminé peut faire aussi bien qu'une enzyme!"

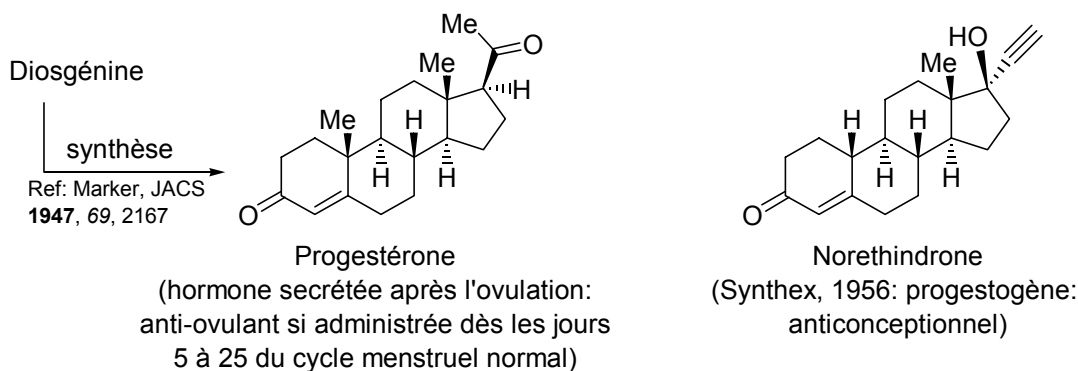


Encart: les stéroïdes les plus importants

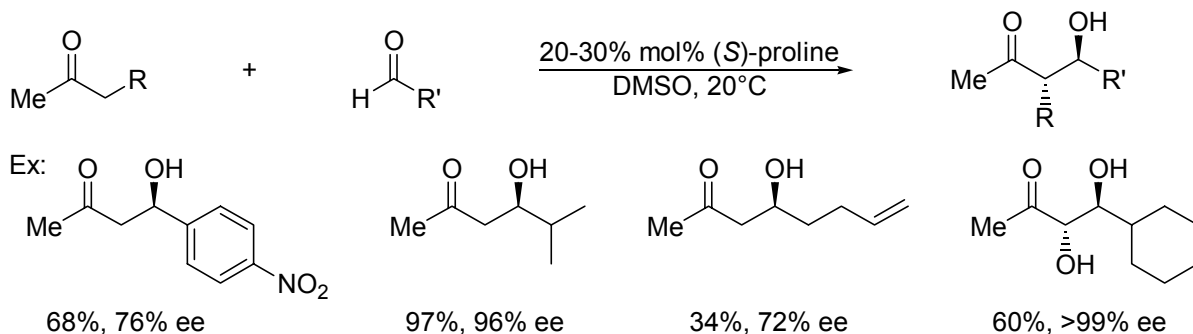


¹⁵⁷ Bahamanyar, S.; Houk, K.N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43, 5766.

¹⁵⁸ List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573; Jarvo, E.R.; Miller, S.J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2481.

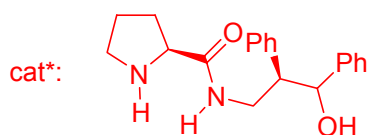
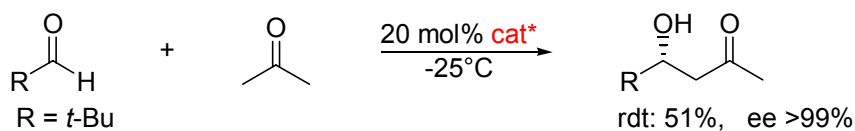


7.2.2. L'aldolisation intermoléculaire.



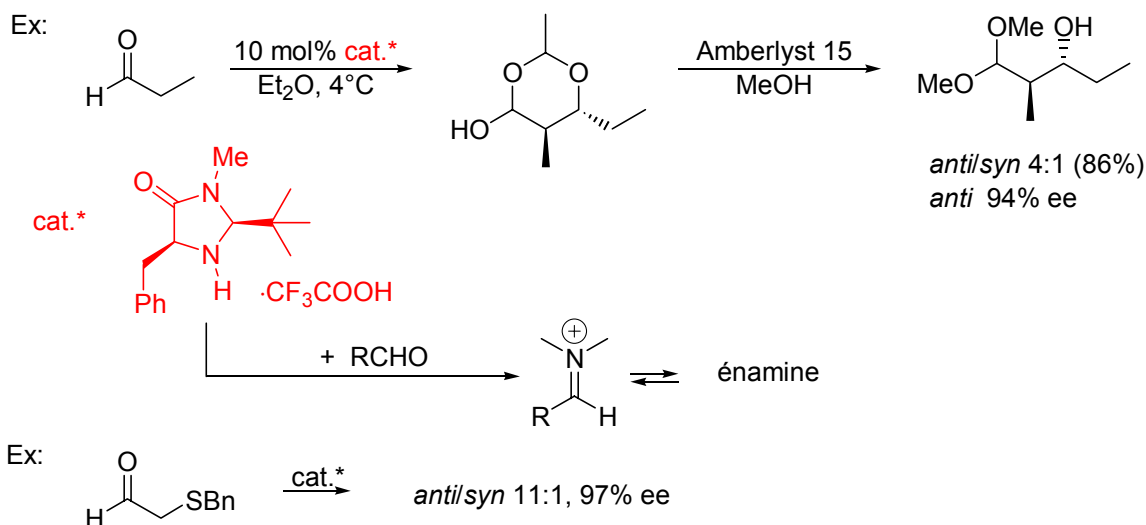
Problème 7.1. Quels sont les réactants engagés dans ces réactions?

7.2.3. Aldolisation: catalyse asymétrique par des prolines modifiées.¹⁵⁹



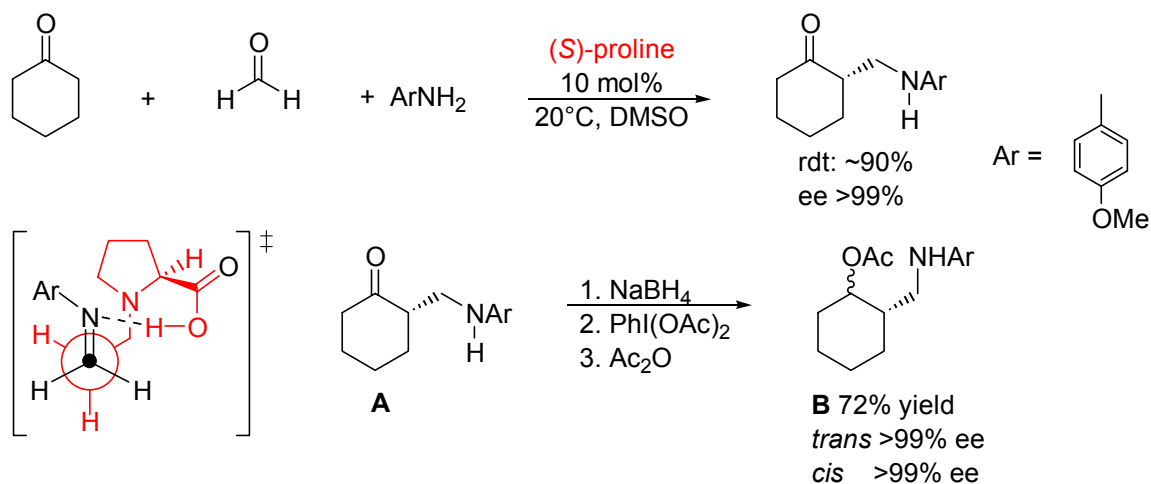
Problème 7.2. Qu'attendez-vous au niveau du rendement et de la pureté optique de cette aldolisation si la réaction était effectuée à 40°C au lieu de -25°C?

¹⁵⁹ Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Tong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5202.

7.2.4. Aldolisation asymétrique: catalyse par une amine secondaire homochirale dérivée de la phénylalanine.¹⁶⁰

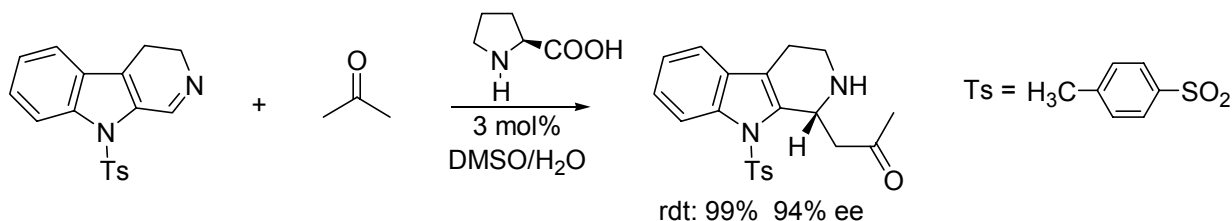
Problème 7.3. Donner la structure des produits de la condensation aldolique de BnSCH₂CHO.

Problème 7.4. Proposer une voie de synthèse pour le catalyseur *cat.** de ci-dessus.

7.2.5. Réactions de Mannich énantiosélectives.¹⁶¹

Problème 7.5. Expliquer les réactions impliquées dans la conversion de **A** et **B**.

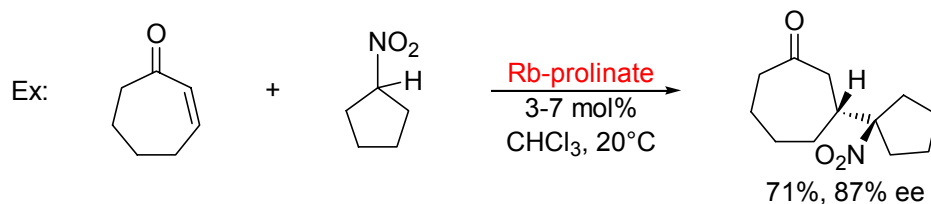
Problème 7.6. Expliquer la réaction suivante¹⁶²



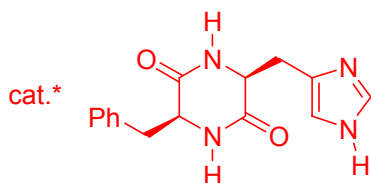
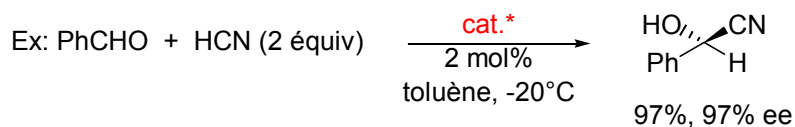
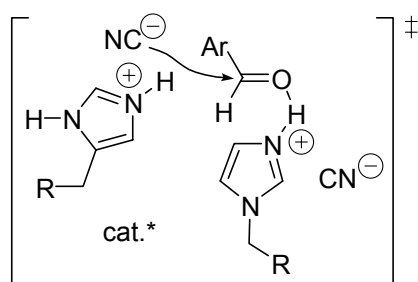
¹⁶⁰ Mangion, I.K.; Northrup, A.B.; MacMillan, D.W.S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722.

¹⁶¹ Ibrahem, I.; Casac, J.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528.

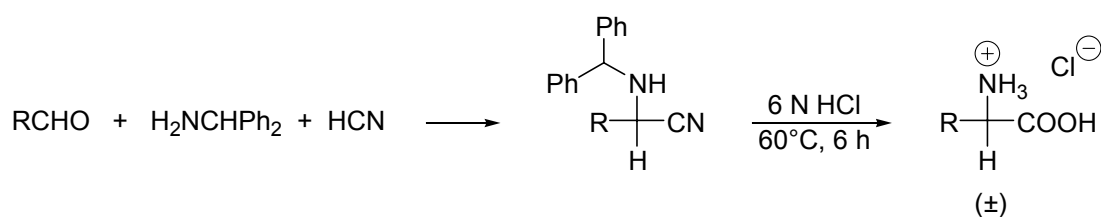
¹⁶² Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301-4304.

7.2.6. Additions selon Michael énantiosélectives.¹⁶³

7.2.7. Hydrocyanation énantiosélective des aldéhydes.

Mécanisme of Shvo¹⁶⁴

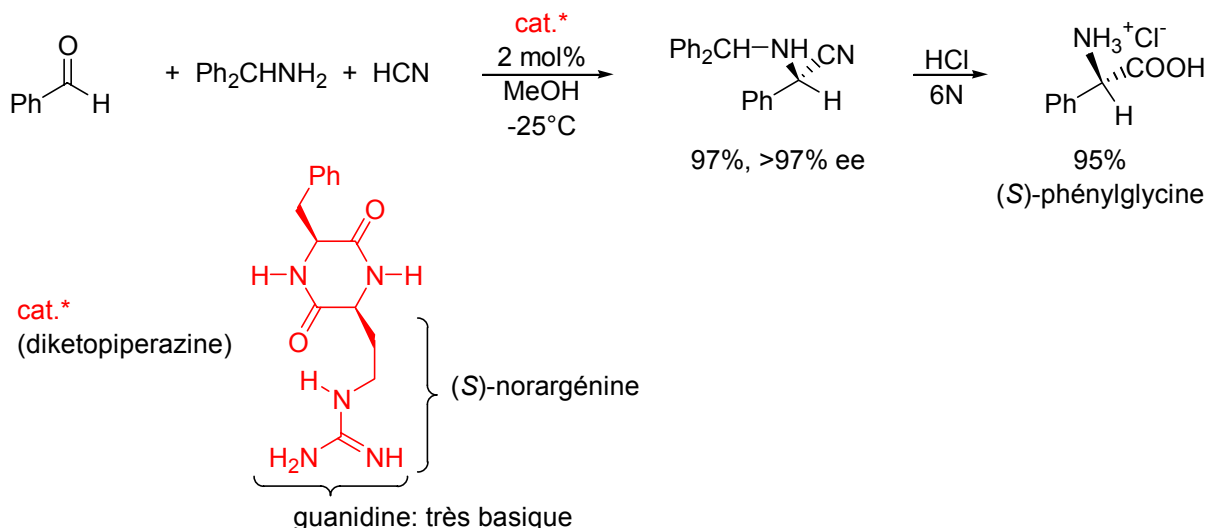
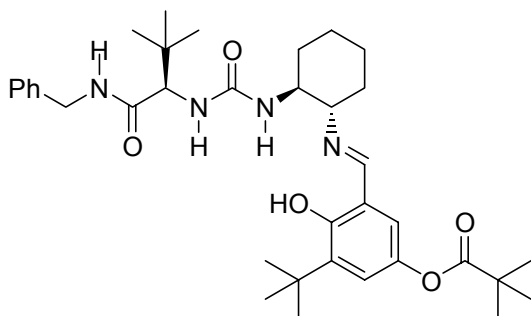
Deux molécules du catalyseur cat.* sont impliquées dans l'étape conduisant à la cyanhydrine

7.2.8. Synthèse asymétrique des acides aminés selon Strecker.¹⁶⁵

¹⁶³ Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hiram, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3520.

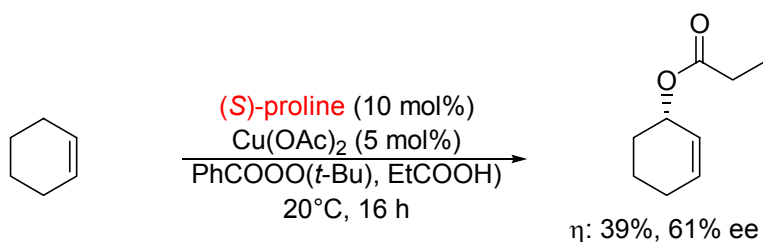
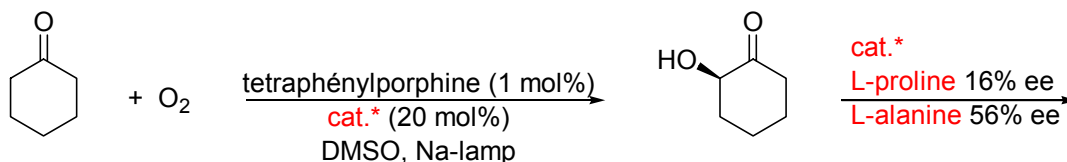
¹⁶⁴ Shvo, Y.; Gal, M.; Becker, Y.; Elgari, A. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 911.

¹⁶⁵ Yet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 875.

Méthode asymétrique de Lipton.¹⁶⁶Catalyseur de Jacobsen pour la réaction de Strecker asymétrique.¹⁶⁷

7.2.9. Oxydations asymétriques.

Ex.1. Oxydation allylique

Ex.2. α-Oxydation des cétones.¹⁶⁸

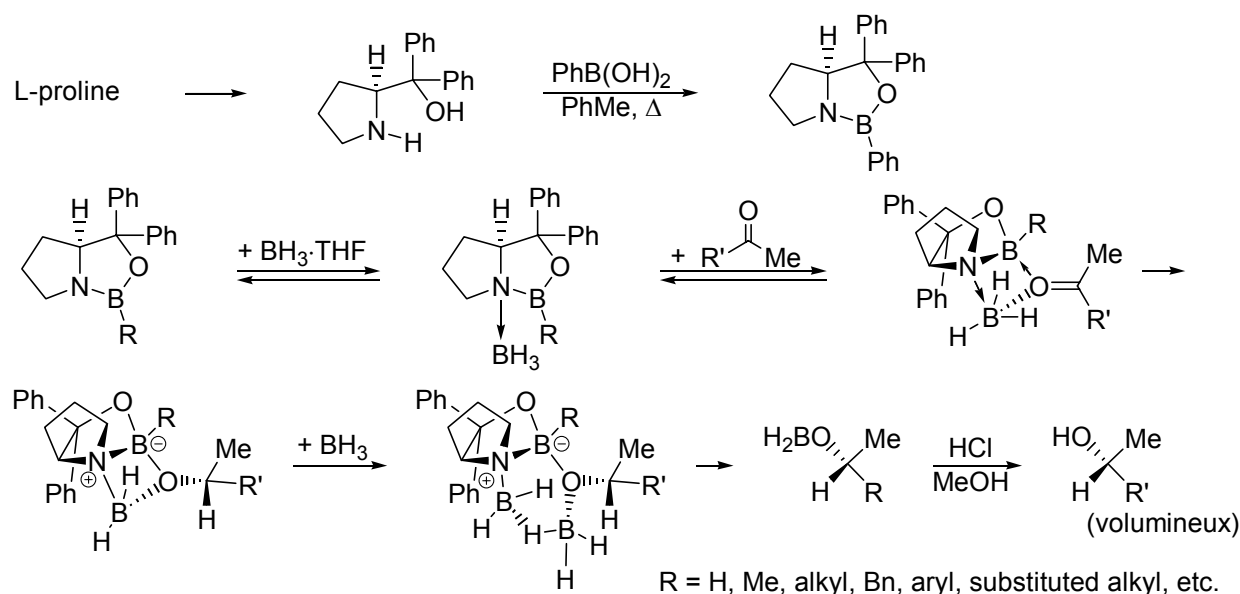
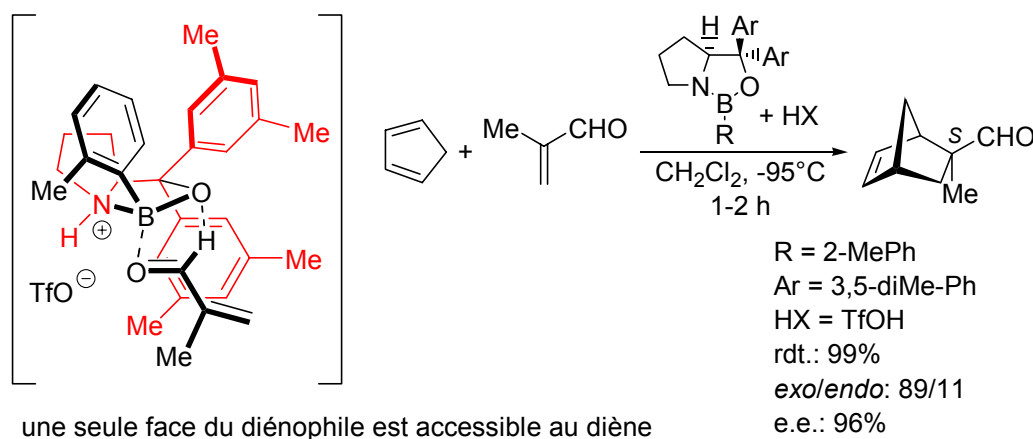
Problème 7.7. Proposer un mécanisme pour cette oxydation asymétrique. La tétraphénylporphine est un colorant qui permet de convertir ³O₂ en ¹O₂ sous l'action de la lumière.

¹⁶⁶ Iyer, M. S.; Gigstad, K.M.; Namdev, N.D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910; Iyer, M.S.; Gigstad, K.M.; Narridev, N.D.; Lipton, M. *Amino Acids* **1996**, *11*, 259.

¹⁶⁷ Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279.

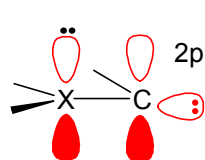
¹⁶⁸ Sundén, H.; Engquist, M.; Casas, J.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532.

7.2.10. Réduction asymétrique des cétones.

Catalyseur "CBS" pour la réduction énantiosélective des cétones¹⁶⁹7.2.11. Les additions de Diels-Alder énantiosélectives..¹⁷⁰

7.2.11. Les carbènes N-hétérocycliques comme catalyseurs asymétriques.

Remarques:

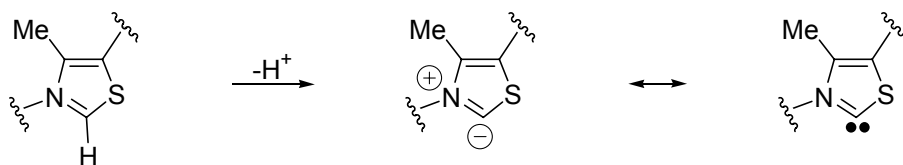


- les carbènes sont des nucléophiles et des électrophiles (espèces amphotères)
- les carbènes substitués par des groupes donneurs sont stabilisés par donation $n(\ddot{X}) \rightarrow 2p(\text{C} :)$

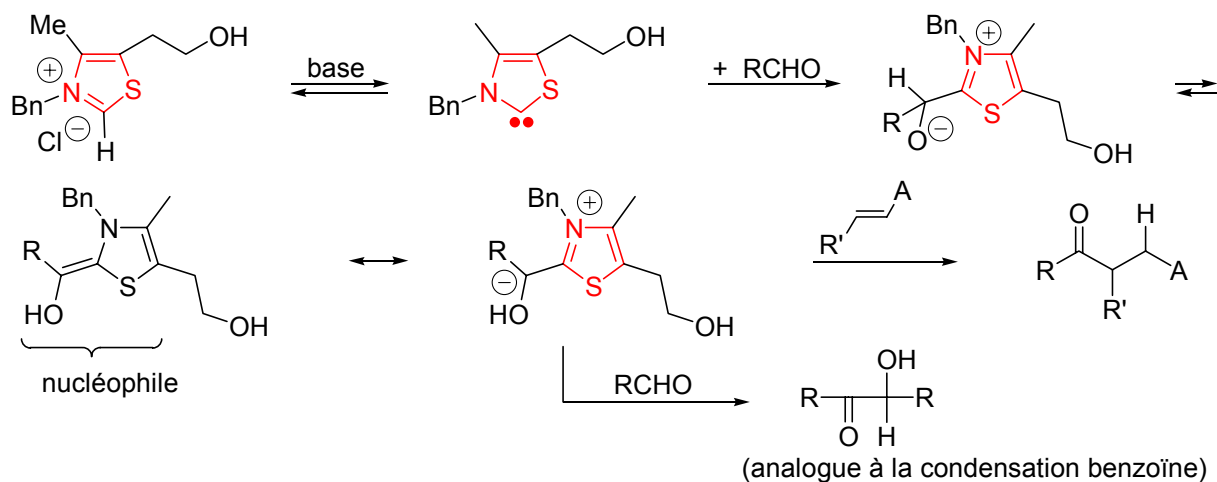
Dans la nature: thiamine pyrophosphate subit une élimination- α donnant un thioaminocarbène:

¹⁶⁹ Corey, E.J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551; Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.

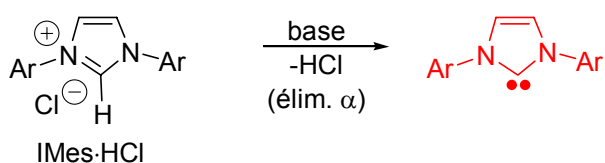
¹⁷⁰ Cory, E.J.; Shibata, T.; Lee, T.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808.



Analogues synthétiques: **catalyse de la réaction de Stetter par les sels de thiazolium.**¹⁷¹



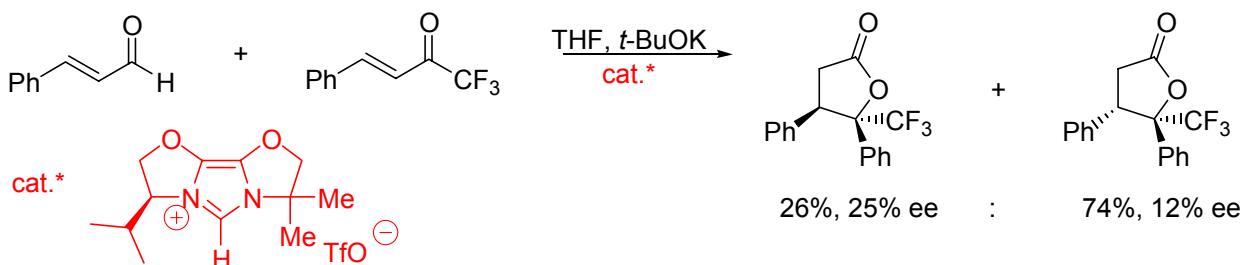
Les diaminocarbènes de Herrmann...¹⁷²



par exemple:

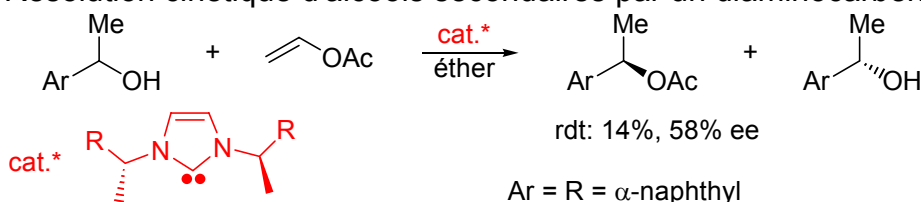
1,3-di(2,4,6-triméthylphenyl)imidazolin-2-ylidne: IMes

Réaction de Stetter asymétrique¹⁷³



Problème 7.8. Donner un mécanisme pour cette dernière réaction.

Résolution cinétique d'alcools secondaires par un diaminocarbène homochiral.¹⁷⁴



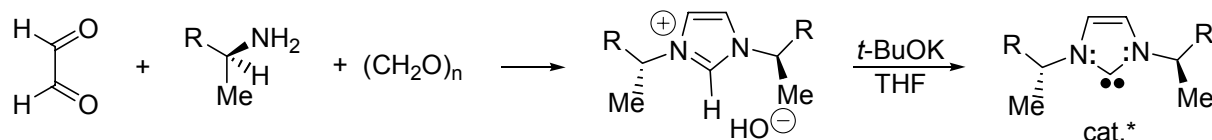
¹⁷¹ Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2890.

¹⁷² Herrmann, W.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1291; Grasa, G.A.; Singh, R.; Nolan, S.P. *Synthesis* **2004**, 971; Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534.

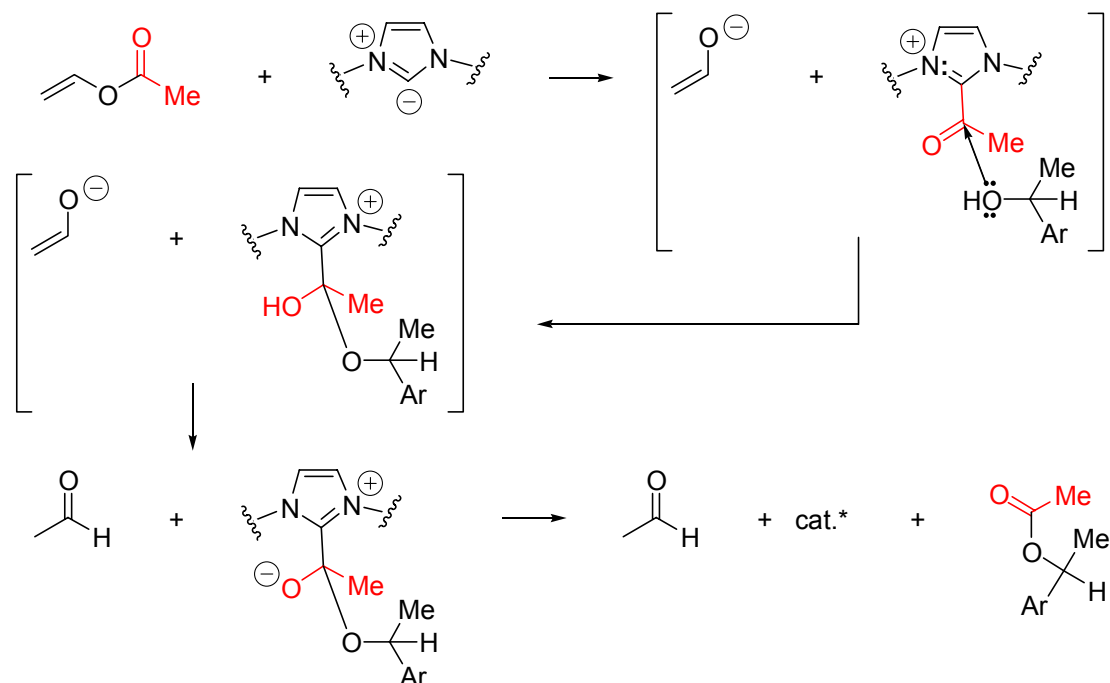
¹⁷³ Burstein, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6205.

¹⁷⁴ Suzuki, Y.; Yamauchi, K.; Maramatsu, K.; Sato, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2004**, 2770.

Synthèse du catalyseur:



Mécanisme du transfert d'acétyle :

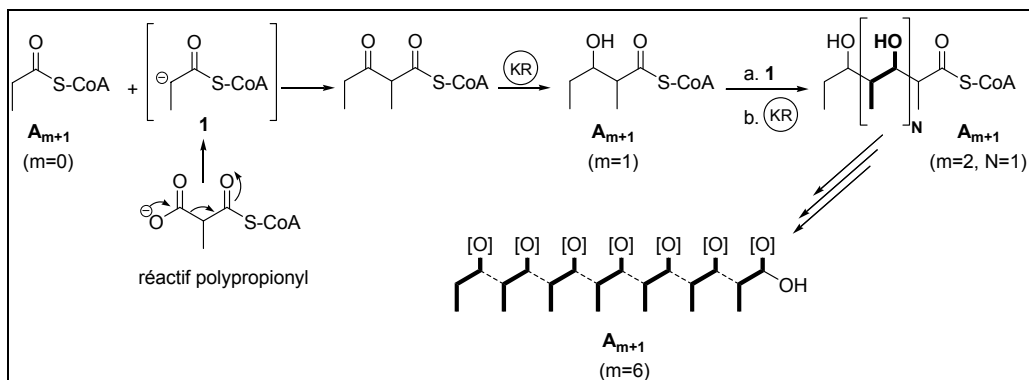


7.2.12. Synthèse de polypropionates par catalyse asymétrique organique.

Comme nous l'avons vu précédemment, les polypropionates sont d'une grande diversité structurale. Depuis la fin des années 1980, il devient évident que la biosynthèse¹⁷⁵ de ces polypropionates suit un mécanisme similaire à celle des acides gras. Néanmoins contrairement à celle des acides gras, tous les cycles de réduction sont réalisés avec une grande sélectivité et l'assemblage contrôlé des intermédiaires polypropionates peut être construit avec un grand nombre de combinaisons possibles suivant la chaîne en croissance. Les produits de départ sont le malonate de méthyle et les propionates.

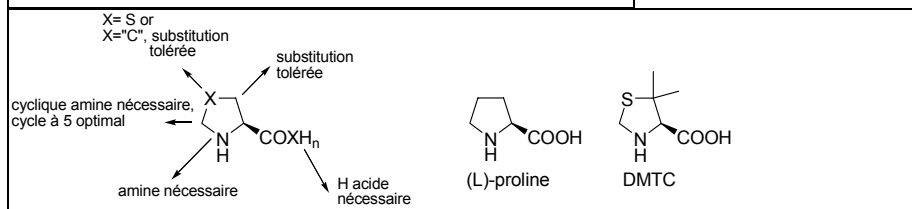
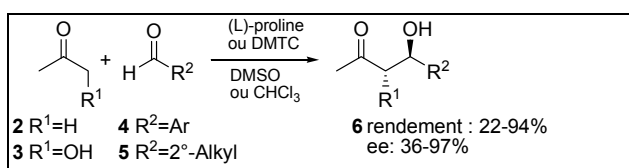
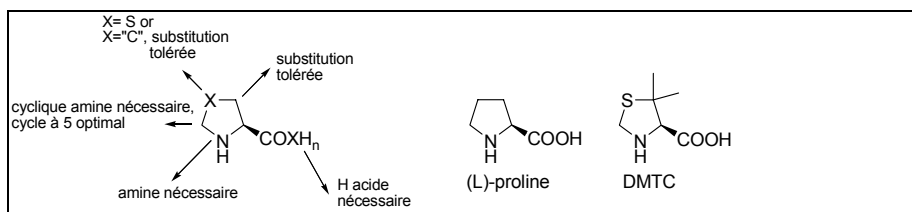
Nous pouvons alors considérer le schéma suivant :

² De nombreuses publications ont été réalisées sur la biosynthèse des polypropionates : (a) Staunton, J.; Wilkinson, B. *Topics in Current Chemistry*, **1998**, 195, 49. (b) Rawlings, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, 18, 231; **2001**, 18, 190; **1999**, 16, 425; **1998**, 15, 275; **1997**, 14, 523; **1997**, 14, 335. (c) Simpson, T. J. *Nat. Prod. Rep.* **1991**, 8, 573; **1987**, 4, 339; **1985**, 2, 321; **1984**, 1, 28. (d) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 1; **1993**, 10, 593; **1992**, 9, 447.



Ainsi par cette biosynthèse nous comprenons l'origine du nom polypropionate, qui sont construits par additions successives de type Claisen de l'énolate de thiopropionate **1** sur le thioester correspondant **A**, suivi d'une réduction du carbonyl en position β avec la β -ketoacyl reductase **KR** pour donner A_{m+1} . Après six étapes successives A_7 peut être obtenu.

Les travaux de List¹⁷⁶ ainsi que Barbas III¹⁷⁷ ont montré qu'une amine secondaire cyclique est nécessaire pour une activation efficace. L'acétone s'est avérée réagir avec de nombreux aldéhydes aromatiques. Cela a été étendu ensuite à l'hydroxyacétone qui est également un bon donneur pour les réactions directes catalysées par les amino-acides¹⁷⁸ :

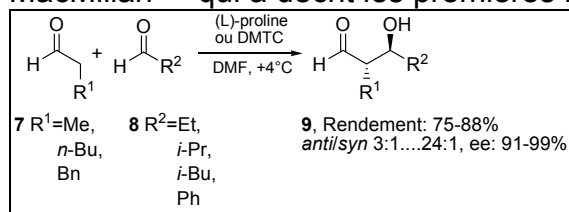


¹⁷⁶ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

¹⁷⁷ Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F., III *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

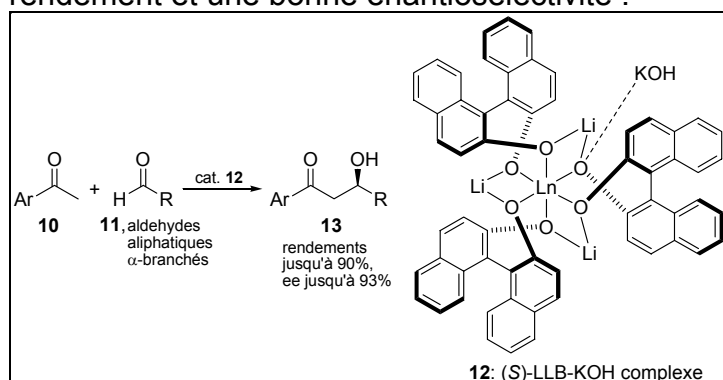
¹⁷⁸ Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.

Une importante extension de l'approche précédente a été réalisée dans le groupe de MacMillan¹⁷⁹ qui a décrit les premières réactions d'aldolisation croisée entre aldéhydes :

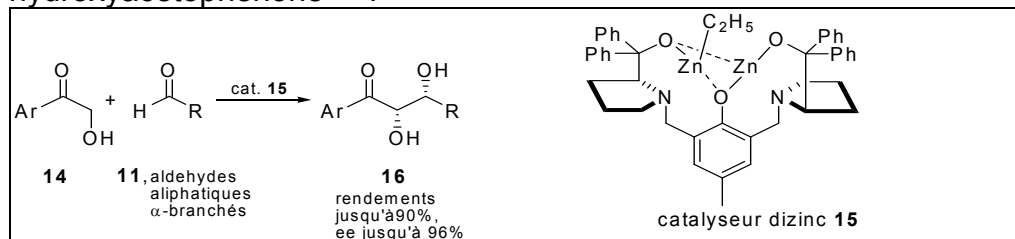


Comme indiqué les aldols **9**, sont préparés avec de bons rendements. La diastéréosélectivité, dépend du partenaire de couplage et varie entre *anti/syn* 3:1 à 21:1.

Les catalyseurs mimant les aldolases de type II sont les premiers qui ont été développés pour les réactions directes d'aldolisation. Ces catalyseurs comprennent comme des complexes bimétalliques contenant à la fois un site acide de Lewis ainsi qu'un site base de Brønsted. Shibasaki¹⁸⁰ a été le premier à décrire l'utilisation d'un tel catalyseur pour les réactions de condensation aldolique en 1997 démontrant son potentiel avec la réaction de divers aldéhydes avec l'acétophénone. Les aldols **13** sont obtenus avec un bon rendement et une bonne énantiosélectivité :



Plus tard, Trost a introduit un catalyseur dizinc **15**, pour l'utilisation avec des donneurs hydroxyacétophénone¹⁸¹ :



¹⁷⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

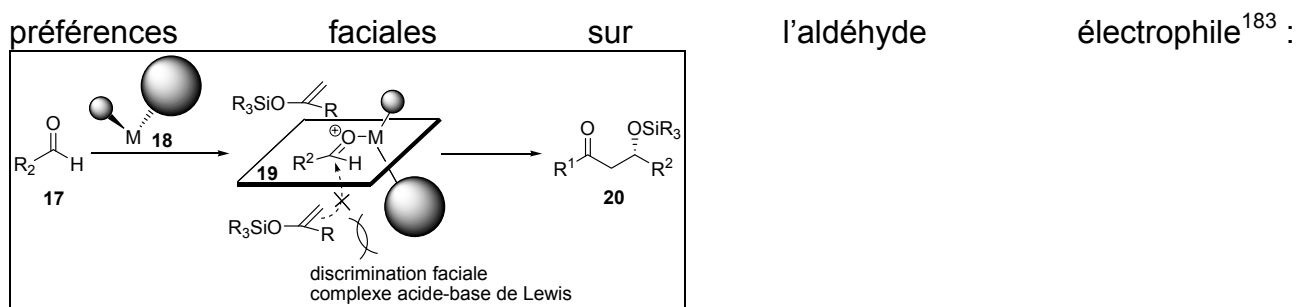
¹⁸⁰ Yamada, Y. M. A.; Yoshika, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871.

¹⁸¹ Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003 ; Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.

Les réactions d'aldolisation indirectes nécessitent une activation du donneur en formant des énoxysilanes ou des énolates d'alkylether.

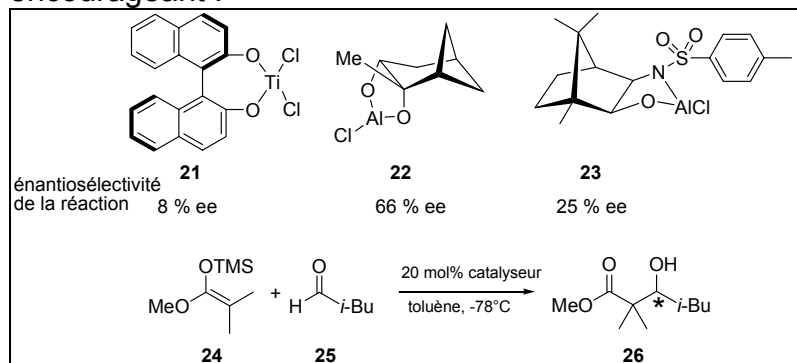
Les énoxysilanes sont reconnus comme équivalents d'énolates latents, réagissant avec des aldéhydes activés par la présence d'acide de Lewis. Ce procédé est connu sous le nom d'aldolisation de Mukaiyama¹⁸². Ces paramètres de réaction énumérés par Mukaiyama constituent une plateforme de réaction ainsi qu'une ligne directrice concernant le mécanisme afin de réaliser la création et le développement de catalyseurs chiraux pour obtenir une version chirale de cette aldolisation.

Il a été prouvé que le mécanisme est la réaction de l'énolate latent constitué par l'énoxysilane sur le complexe de l'aldéhyde activé par l'acide de Lewis. Ainsi le mécanisme implique, afin d'obtenir des réactions d'aldolisation asymétriques, la possibilité d'utilisation de complexes d'acide de Lewis optiquement actifs afin de créer des



En 1986, Reetz propose pour la première fois l'utilisation de complexes d'acide de Lewis chiraux afin d'introduire de l'asymétrie dans les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama.

En effet, le complexe Ti(IV)-BINOL et l'utilisation de complexe d'acide de Lewis Al(III) **23** et **22**, sont évalués en tant que catalyseurs chiraux¹⁸⁴. Cela constitue déjà un résultat encourageant :

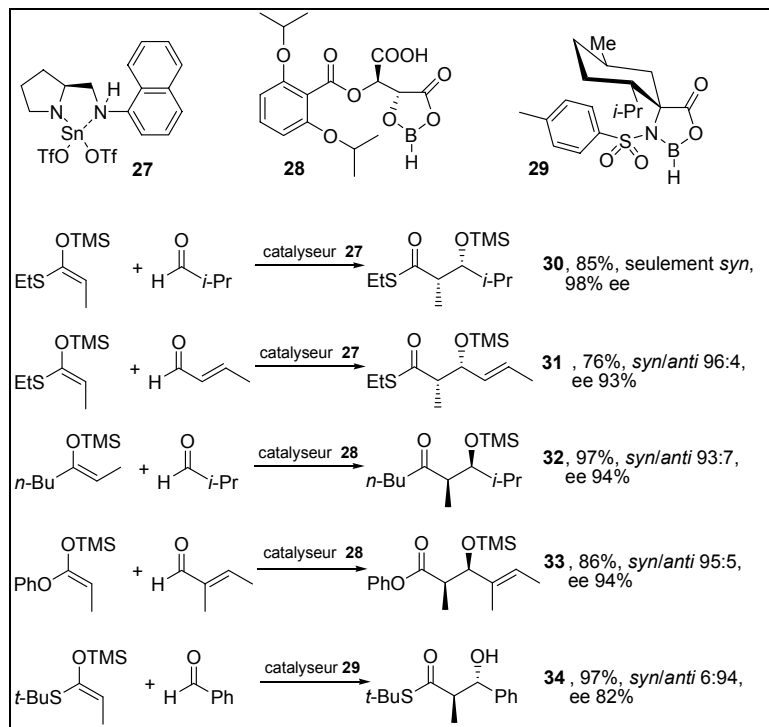


¹⁸² Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.

¹⁸³ Nelson, S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 357.

¹⁸⁴ Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824.

Suite à cette étude la catalyse de réactions d'aldolisation de type Mukaiyama est un important sujet de recherche et de nombreux catalyseurs ont été développés^{185, 186, 187}.



Un catalyseur dérivé de la proline **27** a été développé dans le groupe de Mukaiyama et peut-être considéré comme le premier développement après le concept initial proposé par Reetz. Plus tard les acides de Lewis **28** et **29** ont été proposés. Des produits contenant deux centres asymétriques **30-34** sont obtenus avec un bon rendement et excès énantiomérique. De plus un autre intérêt est qu'ils possèdent des sites permettant une fonctionnalisation ultérieure. D'autres catalyseurs du même type ont été développés par Corey et par Evans et obtiennent également de bons résultats.

Une avance considérable dans les réactions d'aldolisation de type Mukaiyama a été la possibilité d'obtenir des aldols *anti*.

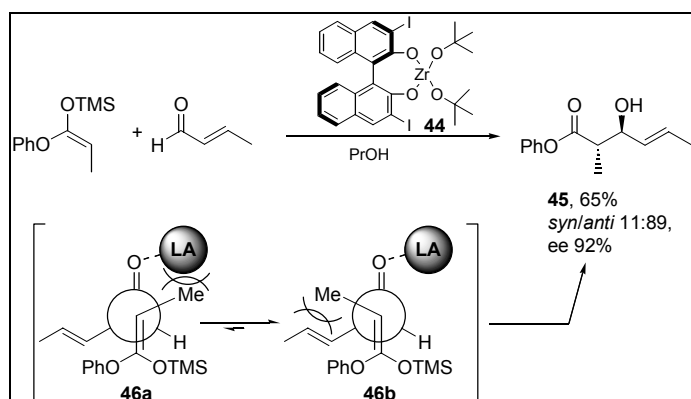
Cette méthode est basée sur le modèle des états de transition ouverts qui prouve, que si des acides de Lewis volumineux sont utilisés, l'interaction entre le substituant méthyle et

¹⁸⁵ Cat. **27** : Kobayashi, S.; Mukaiyama, T. *Chem Lett.* **1989**, 297 ; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fijishita, Y.; Shiina, I. ; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4247; Kobayashi, S. ; Horibe M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9805.

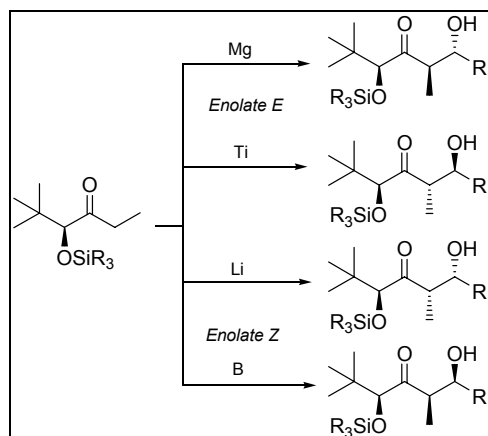
¹⁸⁶ Cat. **28** : Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041.

¹⁸⁷ Cat. **29** : Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S.; Abiko, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365.

l'acide de Lewis doit être dominante (état de transition **46a**) afin de favoriser le produit anti¹⁸⁸ :



Une autre approche déjà mentionnée précédemment est basée sur la chiralité déjà présente sur la chaîne carbonée. Selon les conditions, les quatre diastéréoisomères possibles peuvent être obtenus¹⁸⁹ :



Les travaux de Paterson¹⁹⁰ utilisant les énoles de bore sont beaucoup utilisés pour la synthèse des fragments polypropionates. La sélectivité dans les réactions d'aldolisation utilisant les énoles de bore provient d'une discrimination faciale de l'énole de bore ou du système π de l'aldéhyde. Cette discrimination faciale peut être obtenue par un ou plusieurs de ces moyens :

- Utilisation d'un aldéhyde chiral
- Utilisation d'un auxiliaire chiral comme nous l'avons vu précédemment

¹⁸⁸ Yamashita, Y.; Ishitani, H.; Shimizu, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3292.

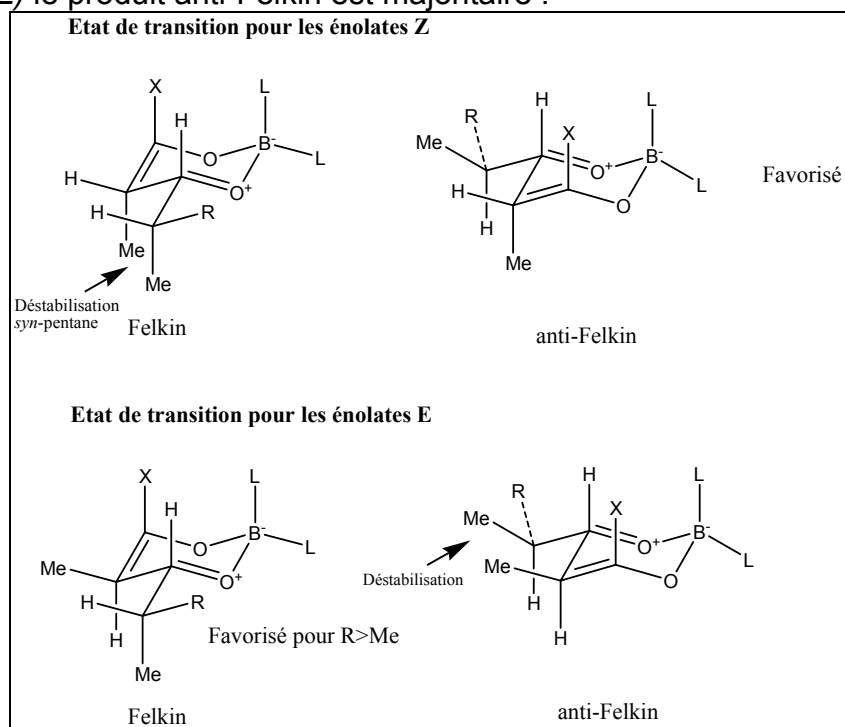
¹⁸⁹ Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1566.

¹⁹⁰ Cowden, C.J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.

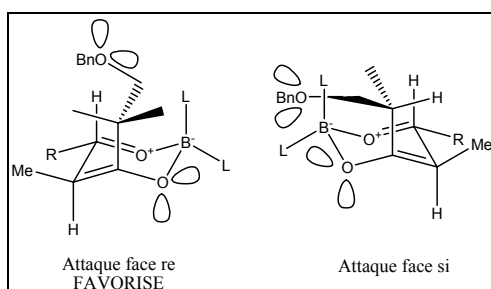
- Utilisation d'un énolate possédant une chiralité sur la chaîne carbonée
- Contrôle par le biais d'une chiralité sur le bore.

Les réactions de condensation aldolique utilisant un énolate de bore non chiral, avec un aldéhyde possédant une chiralité en α est le système le plus étudié.

Dans le cas d'énolate (*E*), il est observé une attaque de type Felkin-Ahn alors que dans le cas d'énolate (*Z*) le produit anti-Felkin est majoritaire :

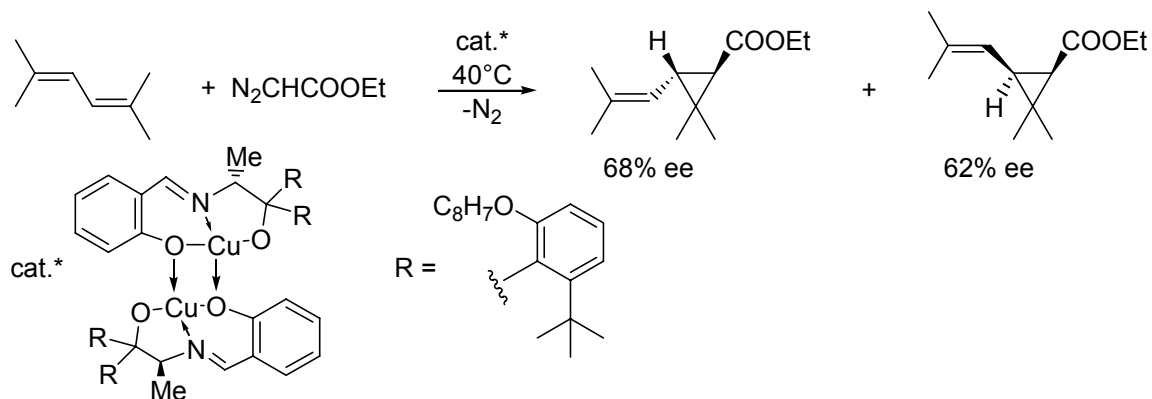


Concernant l'étude des énolates possédant une chiralité sur leur chaîne carbonée, Paterson utilise des cétones possédant un centre asymétrique ainsi qu'un groupement CH_2OBn en α de la cétone. Ce système utilisant des énolates *E* permet d'obtenir de très bonnes diastéréosélectivités. Cela est expliqué à la fois par des effets stériques (gêne allylique 1,3) ainsi que l'effet électronique (répulsion par les paires libres des oxygènes) qui entraîne l'attaque d'une face par rapport à l'autre.



7.3. Catalyse asymétrique par les complexes des éléments de transition.

Un des premiers exemples (10% ee) de catalyse asymétrique induite par un métal de transition (Cu(II)) a été rapporté par Nozaki et son équipe à Kyoto en 1966.¹⁹¹ En changeant la nature des ligands autour du métal, Aratani et coll.¹⁹² obtiennent l'ester éthylique de l'acide chrysantémique avec 68% ee. L'acide chrysanthémique est un antiparasitaire naturel se trouvant dans les fleurs du pyrèthre.



Problème 7.9. Proposer un mécanisme pour la cyclopropanation par les diazoacetates catalysé par un métal de transition.

7.3.1. Hydrogénation asymétrique des alcènes.

En 1966, **Wilkinson** démontre la catalyse homogène pour l'hydrogénation des alcènes avec le catalyseur de Wilkinson: $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$.¹⁹³ En 1968, **Horner**¹⁹⁴ et **Knowles**¹⁹⁵ découvrent de façon indépendante qu'en présence d'une phosphine énantiomériquement pure (S)-(Ph)(n-Bu)MeP, le Rh(I) conduit à une hydrogénation catalytique énantiosélective de 15% ee dans l'hydrogénation de l'acide α -phénylacrylique. Un pas de géant est réalisé en 1971 et 1972 par **Kagan et Dang**¹⁹⁶ qui utilisent un ligand diphosphine facile à préparer, appelé **(-)-(R,R)-DIOP** (dérivé de l'acide (R,R)-tartrique). Ils obtiennent des puretés optiques atteignant 88% ee. Cette découverte permit à Knowles chez la Monsanto de développer la **fabrication industrielle de la L-DOPA**, un médicament important pour lutter contre la maladie de Parkinson.¹⁹⁷ Avec des charges de <0.5% mol de catalyseur on atteint des puretés optiques >99%.

¹⁹¹ Nozaki, H.; Moroi, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2, 6239.

¹⁹² Aratani, T.; Yoneyoshi, Y.; Nagase, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 685; **1977**, 30, 2599.

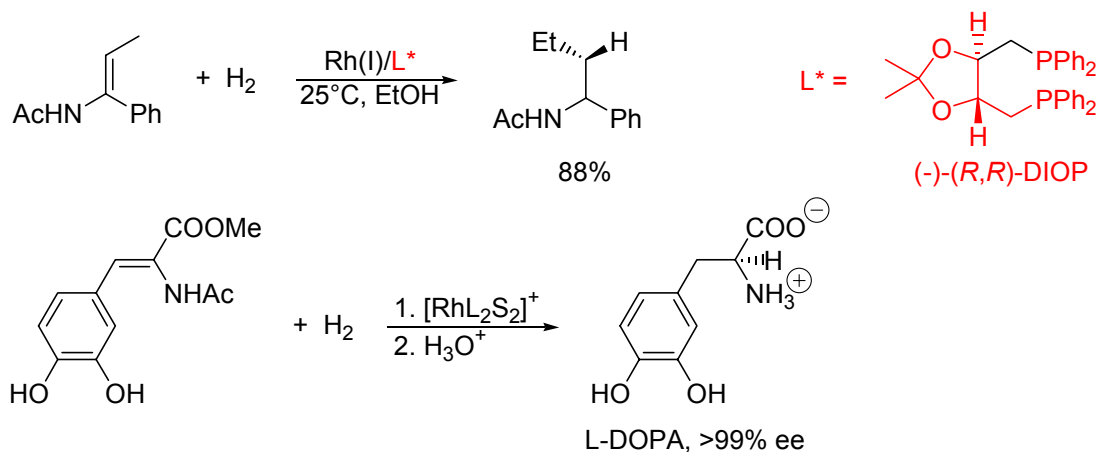
¹⁹³ Osborn, J.A.; Jardine, F.H.; Young, J.F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1966**, 1711.

¹⁹⁴ Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 942.

¹⁹⁵ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445.

¹⁹⁶ Dang, T.P.; Kagan, H.B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481; Kagan, H.B.; Dang, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429.

¹⁹⁷ Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Wineyard, B.D.; Weinkart, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567; Knowles, W.S.; Wineyard, B.D.; Sabacky, M.J.; Stults, B.B. *Homogeneous Catalysis* Plenum, New York, 1979.



Halpern propose le mécanisme représenté au Schéma 6.1 pour l'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes cationiques du rhodium. L'échange de deux ligands S (solvant) du complexe par l'acétamidoalcène fournit deux complexes diastéréomères **C1** et **C2**. Le diastéréomère **C2** le moins stable coordine l'hydrogène plus rapidement que le diastéréomère le plus stable **C1**. L'insertion- β de l'hydruire *syn*-sélective est suivie d'une élimination réductive.

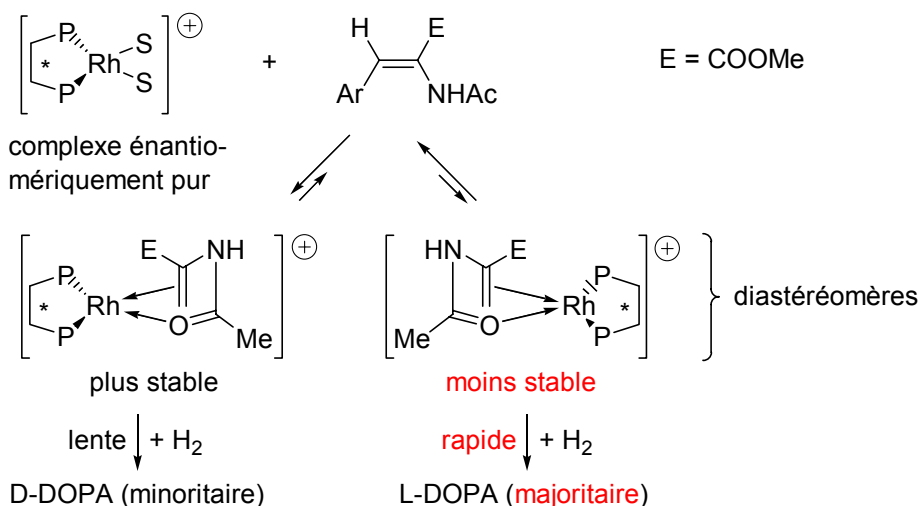
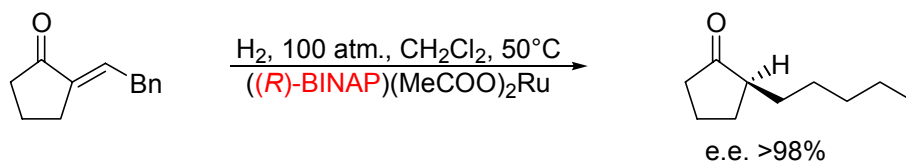


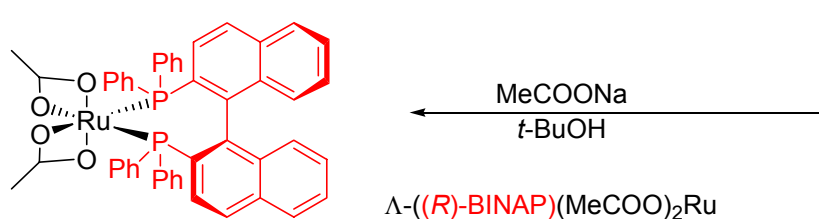
Schéma 6.1. Etapes principales dans le mécanisme de Halpern pour l'hydrogénation catalytique asymétrique.

Un exemple d'hydrogénation asymétrique catalysée par un complexe de ruthénium coordonné à la diphosphine homochirale **(R)-BINAP** est présenté ci-après.¹⁹⁸

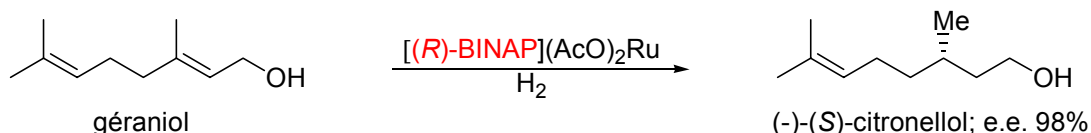


La préparation du catalyseur est présentée ci-dessous:

¹⁹⁸ Ohta, T., Miyaka, T., Seido, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 635.

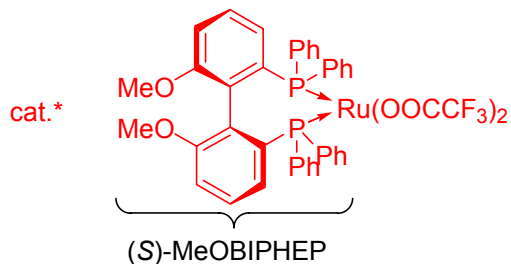
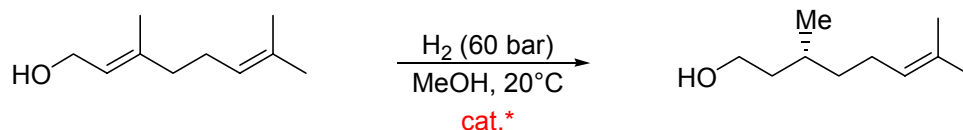


Le catalyseur $[(R)\text{-BINAP}](\text{AcO})_2\text{Ru}$ catalyse l'hydrogénation des alcools allyliques plus rapidement que l'hydrogénation des alcènes isolés. Par exemple:¹⁹⁹

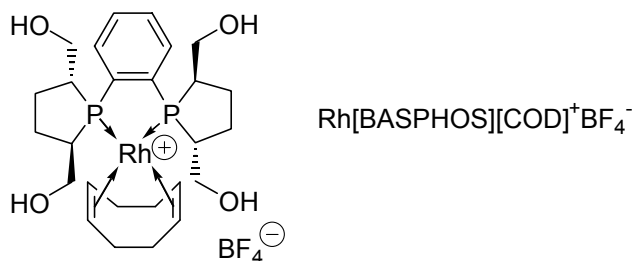


Problème 7.10. Proposer une synthèse du (R,R) -DIOP

Dans la synthèse de l' α -tocophérol (**Vit. E**) avec la configuration (R,R,R) , Hoffmann-la Roche utilise l'hydrogénation suivante (TON 20000 à 100000, 98%ee)²⁰⁰



L'hydrogénation asymétrique des alcènes peut se faire dans l'eau avec:²⁰¹

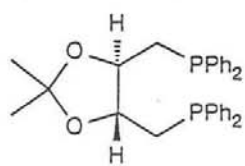
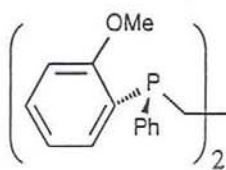
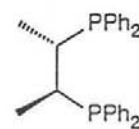
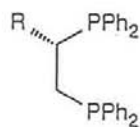
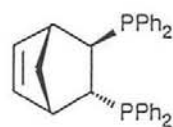
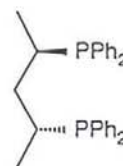
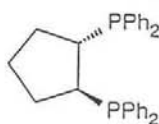
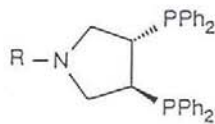
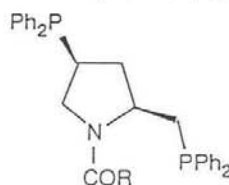
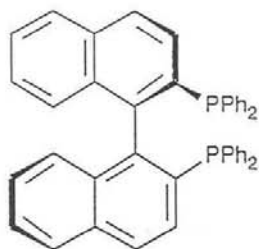
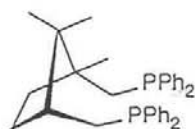
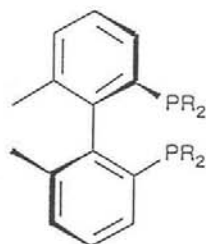
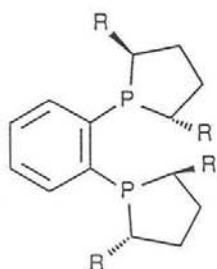
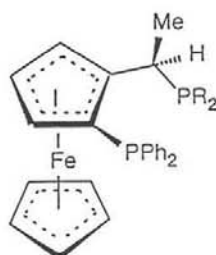
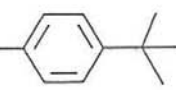
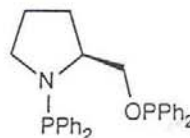
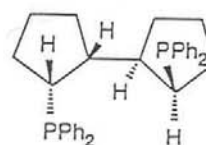


¹⁹⁹ Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.-i.; Kasahara, I., Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.

²⁰⁰ Schmid, T.; Scalone, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds., Springer, Berlin, 1999, pp 1439-1449.

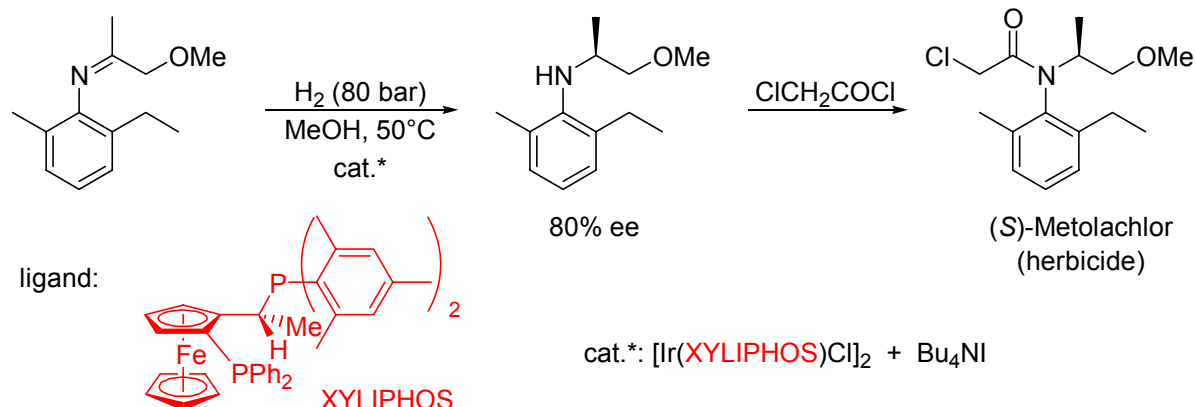
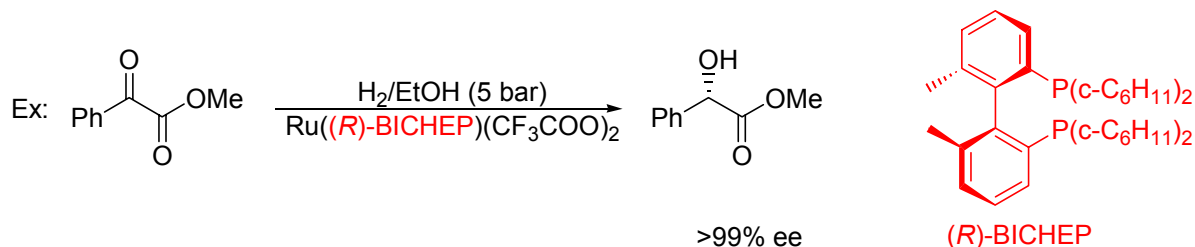
²⁰¹ Holz, J.; Heller, D.; Strümer, R.; Börner, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7059.

Tableau: Exemples de diphosphines énantiomériquement pures.

*(R,R)*-DIOP
(Kagan, 1972)*(R,R)*-DIPAMP
(Knowles, 1972)*(S,S)*-CHIRAPHOS
(Bosnich, 1977)R = Me: *(S)*-PROPHOS
(Bosnich, 1978)*(R,R)*-NORPHOS
(Brunner, 1979)*(R,R)*-BDPP
(Bosnich, 1981)*(S,S)*-DPCP
(Green, 1983)*(S,S)*-PYRPHOS
(Nagel, 1986)R = *t*-BuO: *(S,S)*-BPPM
(Achiwa, 1976)*(R)*-BINAP
(Noyori, 1980)CAMPHOS
(Morrison, 1976)R = Ph: *(R)*-BIPHEMP
(Hansen, 1989)
R = *c*-C₆H₁₁: *(R)*-BICHEP
(Takaya, 1989)R = Me: Me-DuPHOS
R = Et: Et-DuPHOS
(Burk, 1990)R = : JOSIPHOS
R = *c*-C₆H₁₁: JOSIPHOS
(Blaser, 1992)ProNOP
(Mortreux, 1986)*(R,R)*-BICP
(Zhang, 1997)

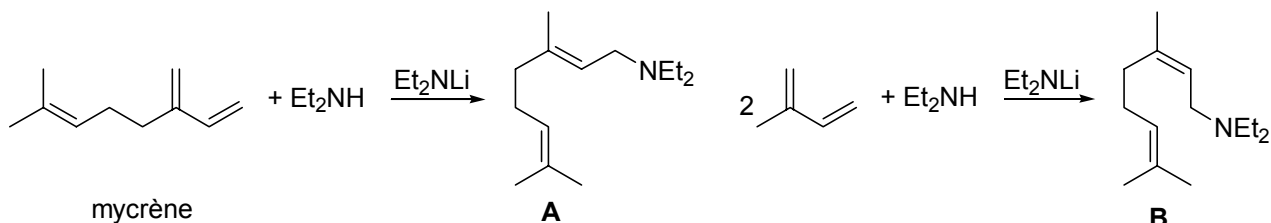
7.3.2. Hydrogénation asymétrique des imines.

Exemple: Synthèse du **(S)-metolachlor de Ciba-Geigy** (Novartis). TON: 10^6 , TOF $>1800000 \text{ h}^{-1}$.²⁰²

7.3.3. Hydrogénation asymétrique des cétones.²⁰³

7.3.4. Isomérisation asymétrique des alcènes: synthèse industrielle du (-)-menthol.

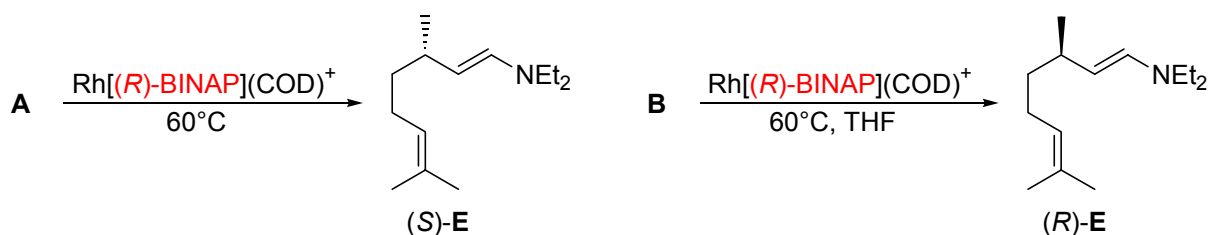
Le myrcène s'additionne à un équivalent de diéthylamine en présence de diéthylamidure de lithium et fournit la N,N-diéthylgéranylamine (**A**) avec un très haut rendement. L'isomère **B** (N,N-diéthylnérylamine) est obtenu par dimérisation de l'isoprène en présence de diéthylamine et de diéthylamidure de lithium (90%). Les deux amines allyliques **A** et **B** peuvent s'isomériser en présence de complexes de cobalt ou de rhodium en (*E*)-énamine (*R*)-**E** dérivant du citronellal et de la diéthylamine. Cette énamine est chirale alors que **A** et **B** sont achiraux. En utilisant un catalyseur énantiomériquement pur comme $\text{Rh}((R)\text{-BINAP})(\text{cycloocta-1,5-diène})^+\text{BF}_4^-$ **A** est isomérisé en (*S*)-**E** (100%, e.e. 97%) et **B** en (*R*)-**E** (97%, e.e. 96%) par chauffage à 60°C dans le tétrahydrofurane.²⁰⁴



²⁰² Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, S1, 867-868.

²⁰³ Revue: Plamer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, 10, 2045.

²⁰⁴ Otsuka, S.; Tani, K. *Synthesis* **1991**, 665; Akutagawa, S.; Tani, K. dans "Catalytic Asymmetric Synthesis", Ed. Ojima, I.; VCH Publishers Inc., New York, **1993**, Chapt. 2, p. 41.



Les isomérisations d'alcènes peuvent suivre divers mécanismes selon la nature du catalyseur. Si celui-ci est un hydrure, il faut envisager une insertion- β de l'hydrure dans l'alcène coordonné au métal, suivi d'une élimination- β d'un autre hydrogène de la chaîne alkyle. Si le catalyseur n'est pas un hydrure, il faut envisager un mécanisme qui commence par une complexation de l'alcène sur le métal, suivie d'une addition oxydante dans une liaison C-H allylique. Si le complexe est homochiral à cause d'une diphosphine comme la **(R)-BINAP**, la complexation se fait sélectivement sur l'une des deux faces prochirales de l'alcène. Il s'ensuit une migration d'un hydrure allylique *syn* au métal. L'intermédiaire allyl(hydrido)métal subit ensuite une deuxième migration d'hydrure du métal vers le système allyle. Dans le cas de l'isomérisation des allylamines en énamines, on propose (Schéma 7.2) un mécanisme dans lequel le complexe cationique se lie à l'amine. Après décomplexation d'une molécule de solvant (THF), une élimination- β , ou une migration d'hydrure a lieu fournissant un intermédiaire hydrido(iminium)rhodium. Il s'ensuit une insertion d'hydrure *syn* au ligand éniminium, ce qui engendre l'énamine.

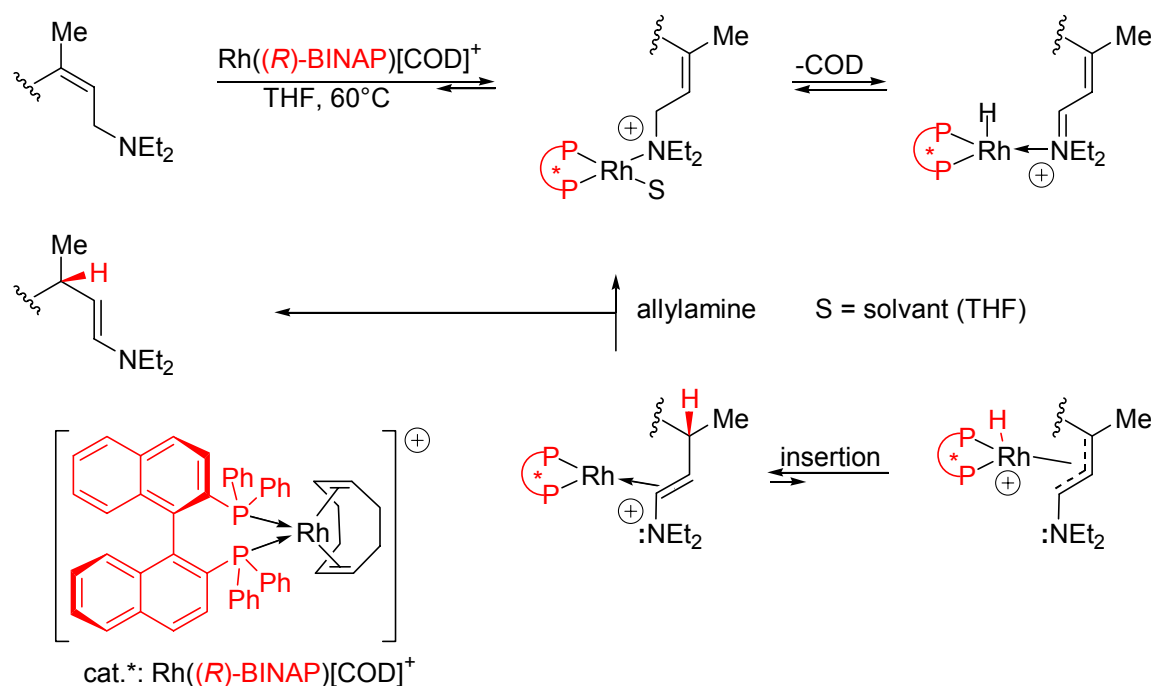


Schéma 7.2. Mécanisme probable pour l'isomérisation des allylamines en énamines par le Rh(I)

Depuis 1983, la "Takasago International Corporation" manufacture plus de 1500 tonnes/an de (-)-menthol dérivant de (R)-E préparé à partir d'isoprène. L'hydrolyse acido-catalysée de l'énamine (R)-E fournit le **(+)-(R)-citronellal** avec une pureté optique (e.e. >98%) plus élevée que le produit obtenu par extraction de l'huile de citronnelle ou de citron (e.e. <80%), produit utilisé pour parfumer les savons, les détergents et les produits repoussant les insectes. Une réaction de Prins intramoléculaire catalysée par ZnBr_2 convertit le **(R)-citronellal en (-)-isopulégol** quantitativement (isomère le plus stable car tous les substituants du cyclohexane occupent des positions équatoriales). Après

cristallisation à -50°C , le (-)-isopulégol est obtenu optiquement pur (e.e. 100%, rendement 92%). **L'hydrogénation du (-)-isopulégol** catalysée par le nickel fournit le **(-)-menthol** pur.²⁰⁵

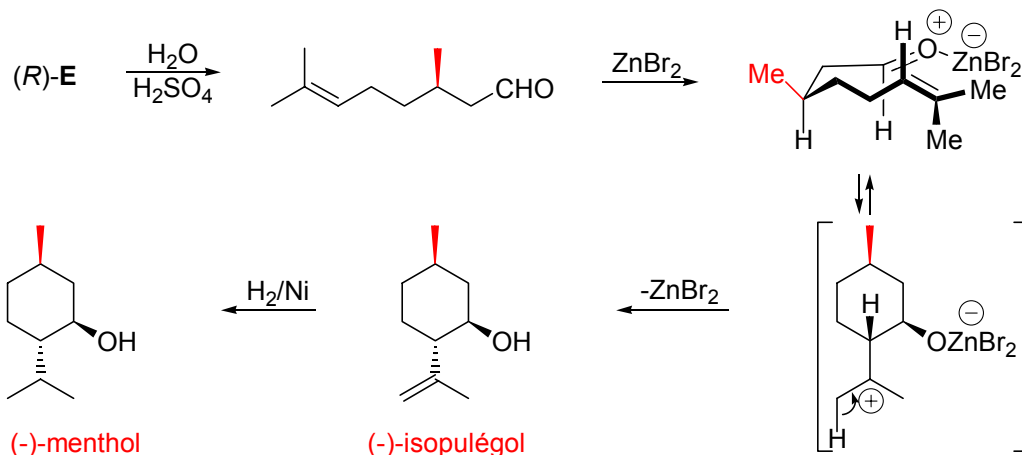
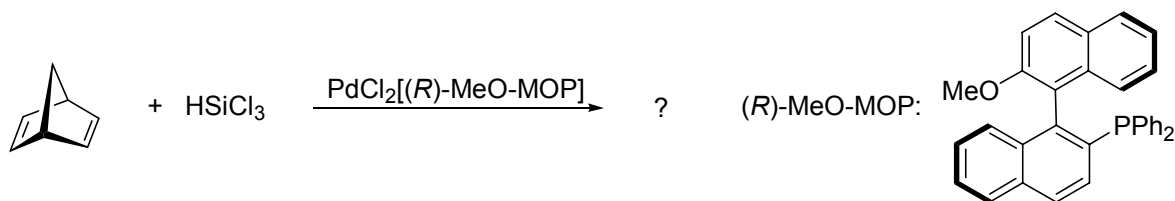


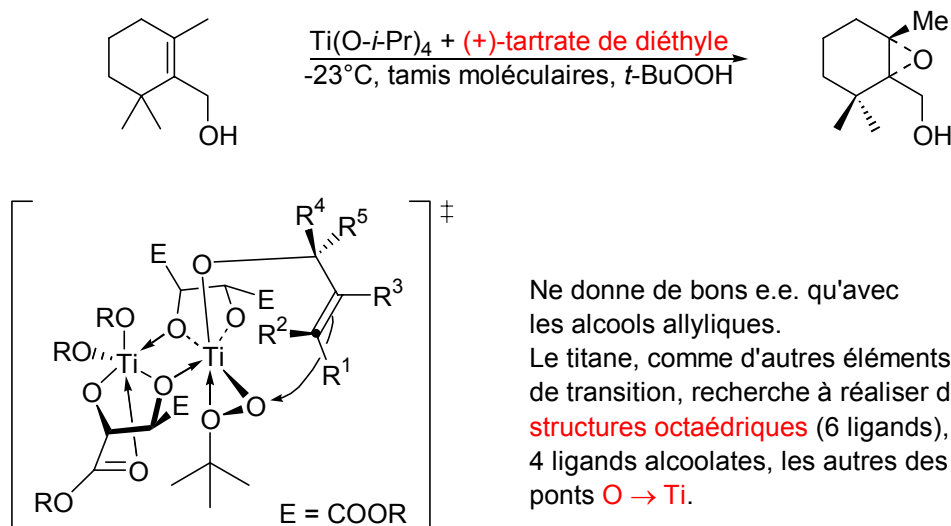
Schéma 7.3. Synthèse du (-)-isopulégol et du (-)-menthol

Problème 7.11. Quel est le produit formé dans la réaction suivante:



7.4. Epoxydation asymétrique des alcènes.

7.4.1. L'époxydation selon Katsuki-Sharpless.²⁰⁶

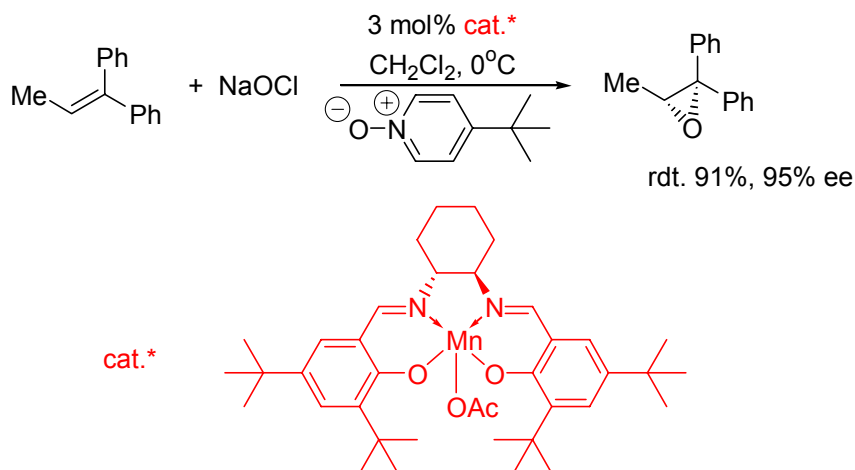
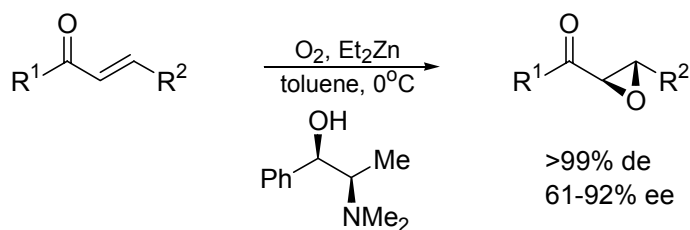
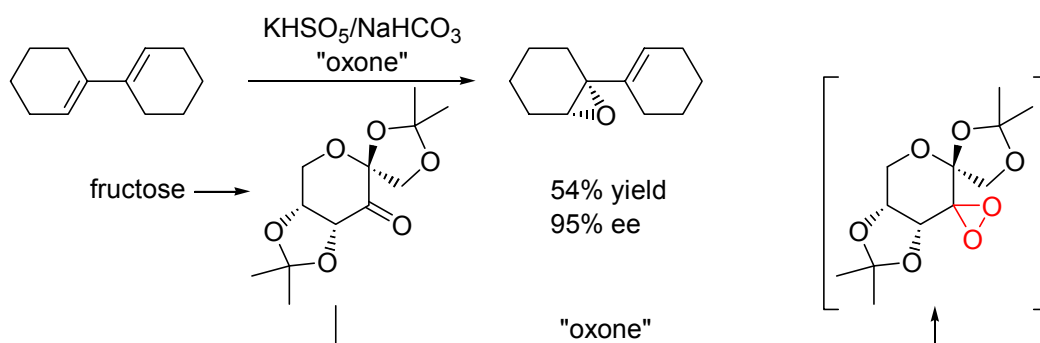


Ne donne de bons e.e. qu'avec les alcools allyliques.

Le titane, comme d'autres éléments de transition, recherche à réaliser des structures octaédriques (6 ligands), 4 ligands alcoolates, les autres des ponts $\text{O} \rightarrow \text{Ti}$.

²⁰⁵ Takaya, H.; Ohta, T.; Noyori, R. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima, I., Ed. VCH Publ. 1993.

²⁰⁶ Katsuki, T.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.

7.4.2. Epoxydation asymétrique selon Jacobsen.²⁰⁷7.4.3. Epoxydation des énones selon Enders.²⁰⁸7.4.4. Epoxydation par les dioxiranes.²⁰⁹

7.5. Dihydroxylation asymétrique selon Sharpless.

En 1936, **Criegee**²¹⁰ montra que la double hydroxylation des alcènes via l'osmylation au moyen du tétraoxyde d'osmium (en quantité stoechiométrique) est très fortement accélérée par la pyridine. A cause de son prix et de sa toxicité on cherche à utiliser OsO_4 en quantité catalytique et à le réoxyder *in situ* avec un oxydant bon marché comme les

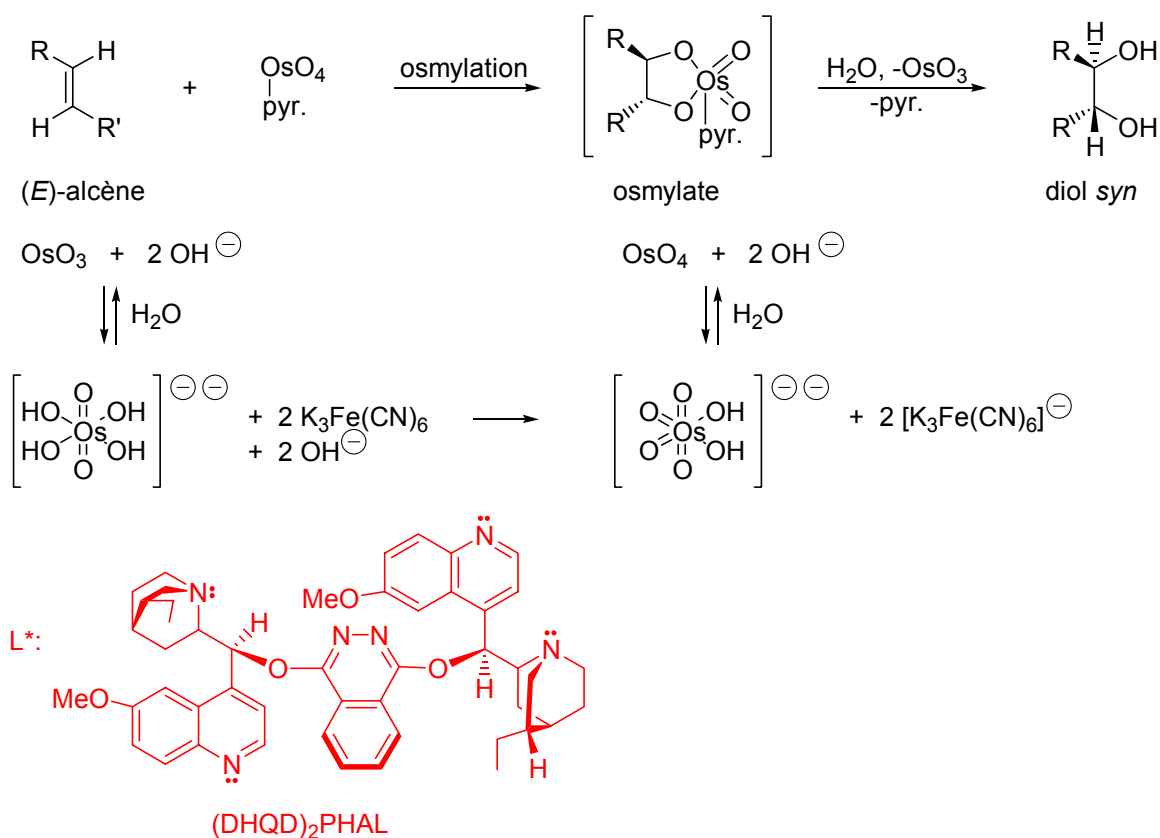
²⁰⁷ Jacobsen, E.N.; Wu, M.H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer, Berlin, 1999, pp. 649-677.

²⁰⁸ Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1725.

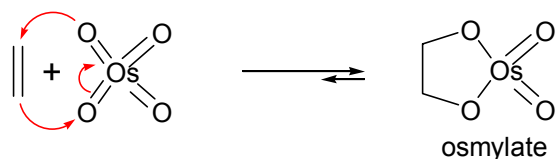
²⁰⁹ Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3099; Frohn, M.; Dalkiewicz, M.; Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2948.

²¹⁰ Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 75; *Angew. Chem.* **1938**, 51, 519.

perchlorates ou l'eau oxygénée. De bons rendements de double hydroxylation des alcènes furent obtenus avec l'oxyde de N-méthylmorpholine (procédé Upjohn) et avec l'hydropéroxyde de *tertio*-butyle introduit par **Sharpless**.²¹¹ En 1990, Minato, Yamamoto et Tsuji²¹² démontrèrent que le meilleur réoxydant de l'osmium est le ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) en présence de K_2CO_3 . La réaction d'osmylation peut se faire dans un système à deux phases, l'osmylation et l'hydrolyse de l'osmylate intermédiaire ayant lieu dans la phase organique alors que la réoxydation de Os(+6) en Os(+8) a lieu dans la phase aqueuse. En utilisant, au lieu de la pyridine, une base optiquement pure capable de se coordonner aux intermédiaires de l'osmylation, Sharpless est parvenu à développer une méthode très efficace de dihydroxylation asymétrique des alcènes qui utilise OsO_4 et la base en quantité catalytique.²¹³ On obtient de très bons rendements chimiques et d'excellents excès énantiomériques pour une grande variété d'alcènes (*E*). Les bases donnant les meilleurs résultats dérivent de la **dihydroquinine (DHQ)**, comme par exemple **(DHQD)₂PHAL**.



Pendant longtemps on a proposé que l'osmylation des alcènes suit un mécanisme concerté du type **cycloaddition [2+3]** analogue à une cycloaddition d'un dipôle-1,3 sur une alcène.



²¹¹ Sharpless, K.B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1986.

²¹² Minamoto, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 766.

²¹³ Kolb, H.C.; Van Nieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.

Les calculs quantiques et les effets isotopiques cinétiques²¹⁴ sont en accord avec cette hypothèse. Néanmoins, Sharpless et Göbel²¹⁵ observent que les **In(e.e.) varient de façon non-linéaire avec 1/T** ce qui suggère un mécanisme faisant intervenir deux étapes successives. On propose une cycloaddition [2+2] de OsO₄ et/ou du complexe OsO₄L* (L* = amine optiquement pure) sur l'alcène. Les adduits osmaoxétanes obtenus sont diastéréomères, donc subissent des réarrangements en osmylates avec des constantes de vitesse différentes responsables de l'énantiosélectivité dans la formation du diol résultant de l'hydrolyse des osmylates.

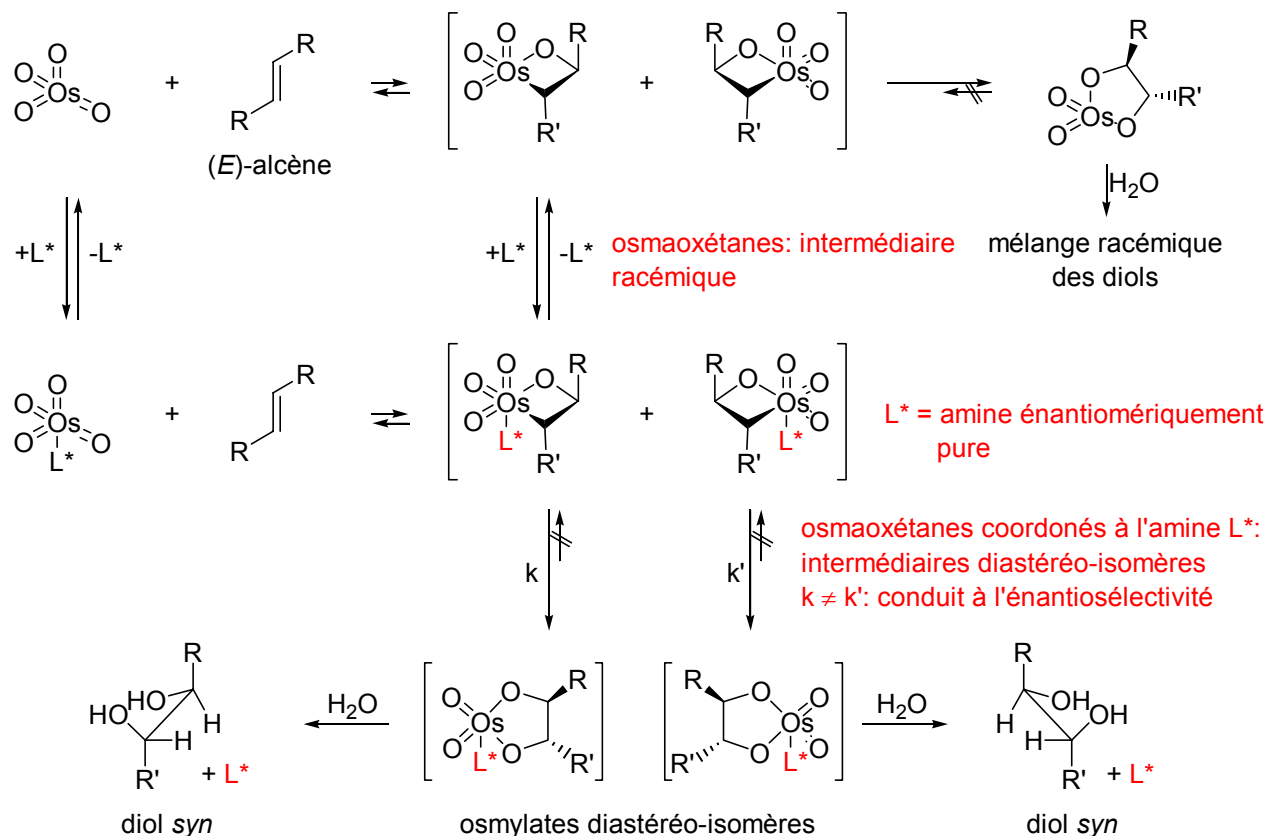
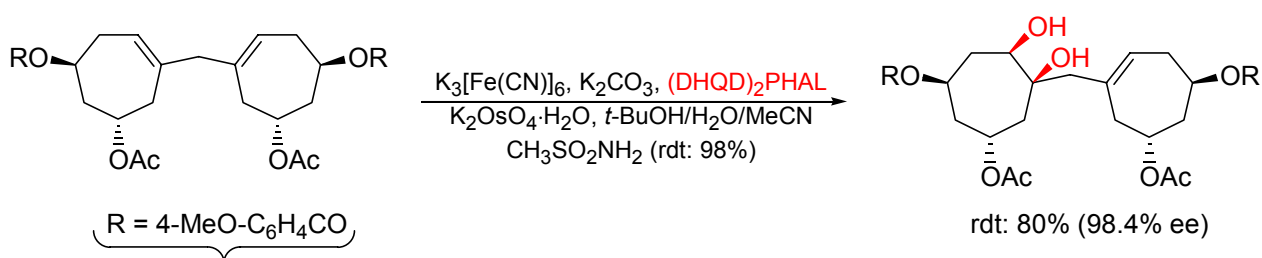


Schéma 7.4. Mécanisme probable de l'osmylation asymétrique des alcènes selon Sharpless

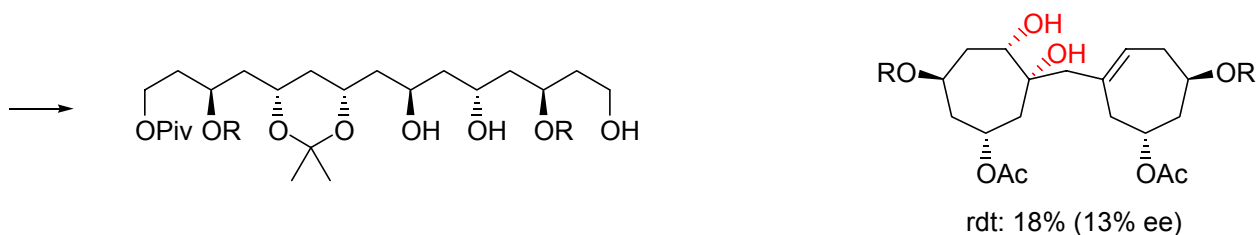
²¹⁴ Del Monte, A.J.; Haller, J.; Houk, K.N.; Sharpless, K.B.; Singleton, D.; Strassner, T.; Thomas, A.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9907; Deubel, D.V.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2021.

²¹⁵ Göbel, T.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1329.

Application: Synthèse de polycétides à longues chaînes selon Schwenter et Vogel.²¹⁶



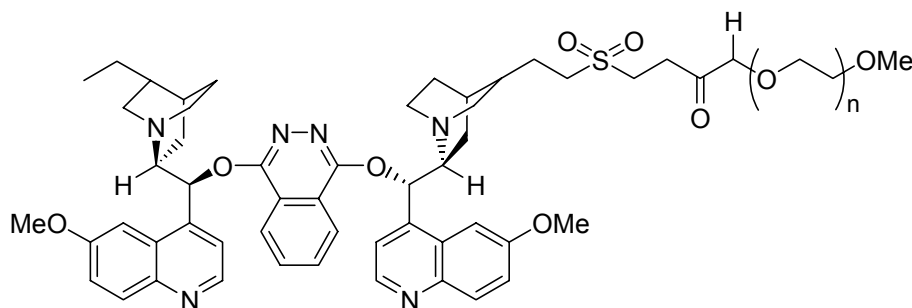
cet ester est essentiel pour l'obtention d'une bonne énantiosélectivité (interaction π/π)



Problème 7.12. En utilisant TsNCINa·3 H₂O comme oxydant de OsO₃ et une amine homochirale comme (DHQ)₂PHAL, on peut réaliser des aminohydroxylations d'alcènes énantiosélectives. Proposer un mécanisme pour cette réaction.²¹⁷

7.5.1. Comment rendre un catalyseur très toxique non toxique?

- **le fixer sur un polymère (polystyrène, polyéthylène glycol, silicagel)**
- Avantages: récupération facile (filtration, extraction) pas de perte d'activité après plusieurs cycles.

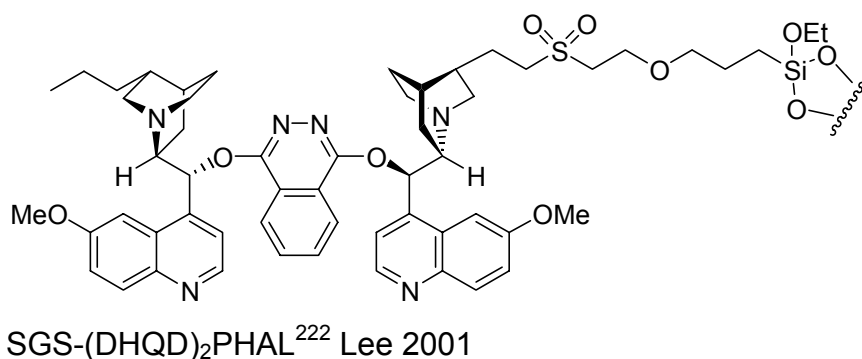
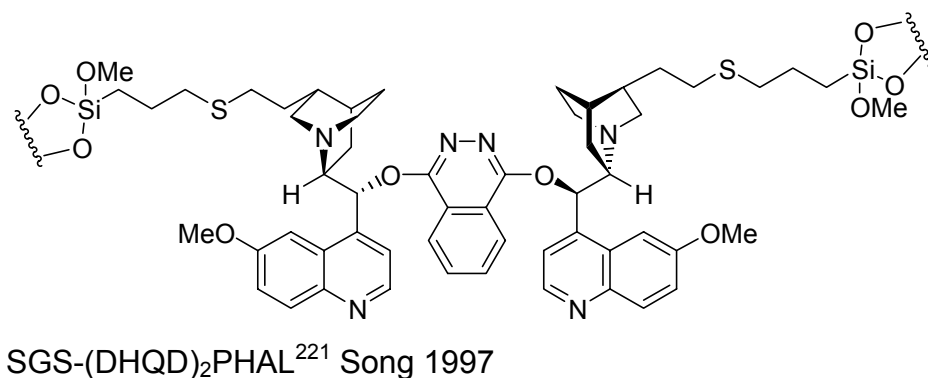
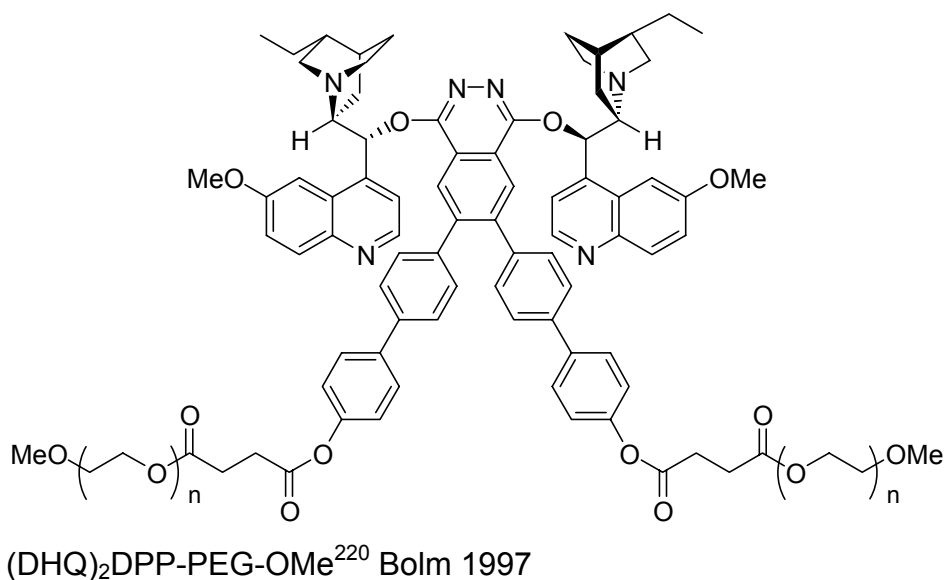
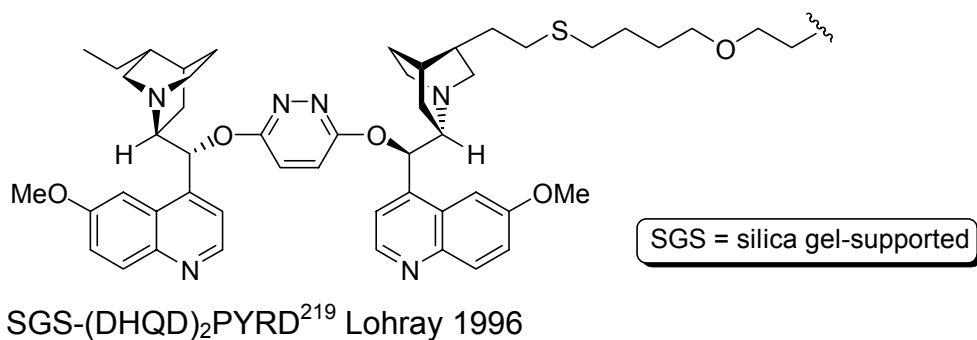


(DHQD)₂PHAL-PEG-OMe²¹⁸ Janda 1997

²¹⁶ Schwenter, M.-E.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4091; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7869.

²¹⁷ Li, G., Chang, H.-T.; Sharpless, K.B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 451; Bodkin, J.A.; McLeod, M.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2733.

²¹⁸ Jacoben, E.N.; Marko, I.; Mungall, W.S.; Schröder, G.; Sharpless, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1968; Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; Kim, B.M.; Sharpless, K.B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3003; Pini, D.; Petri, A.; Nardi, A.; Rosini, C.; Salvatori, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5175; Salvatori, P.; Pini, D.; Petri, A. *Synlett* **1999**, 1181.

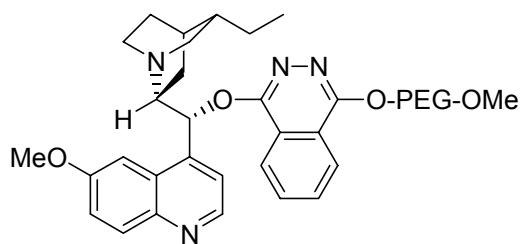
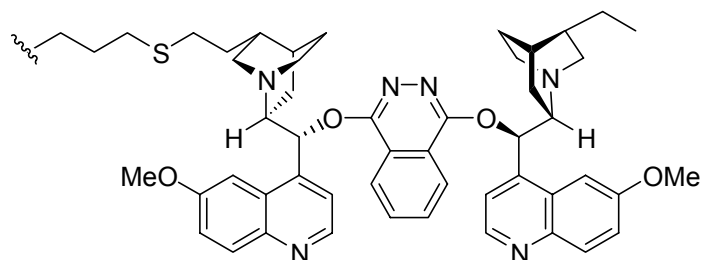


²¹⁹ Kuang, Y.-Q.; Zhan, S.-Y.; Wei, L.-L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5925.

²²⁰ Han, H.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7632 et réf. citées; Han, H.; Janda, K. D. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1835; Dickerson, T.J.; Reed, N.N.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3325.

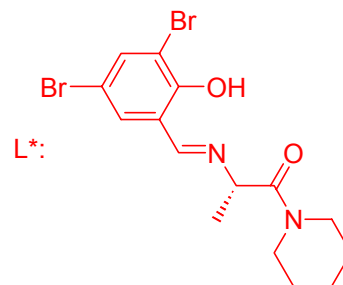
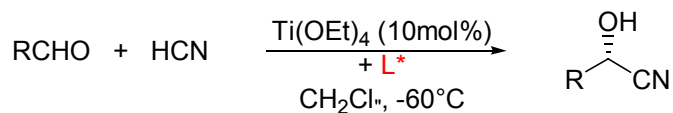
²²¹ Lohray, B. B.; Nandan, E.; Bhushan, V. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2805.

²²² Song, C.E.; Lee, S.-g. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495 et réf. citées.

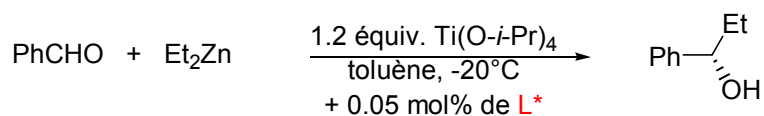
DHQD-PHAL-PEG-OMe²²³ Zhang 2001SGS-(DHQD)₂PHAL²²⁴ Choudary 2002

7.6. Formation énantiosélective des liaisons C-C.

7.6.1. Formation de cyanhydrines.



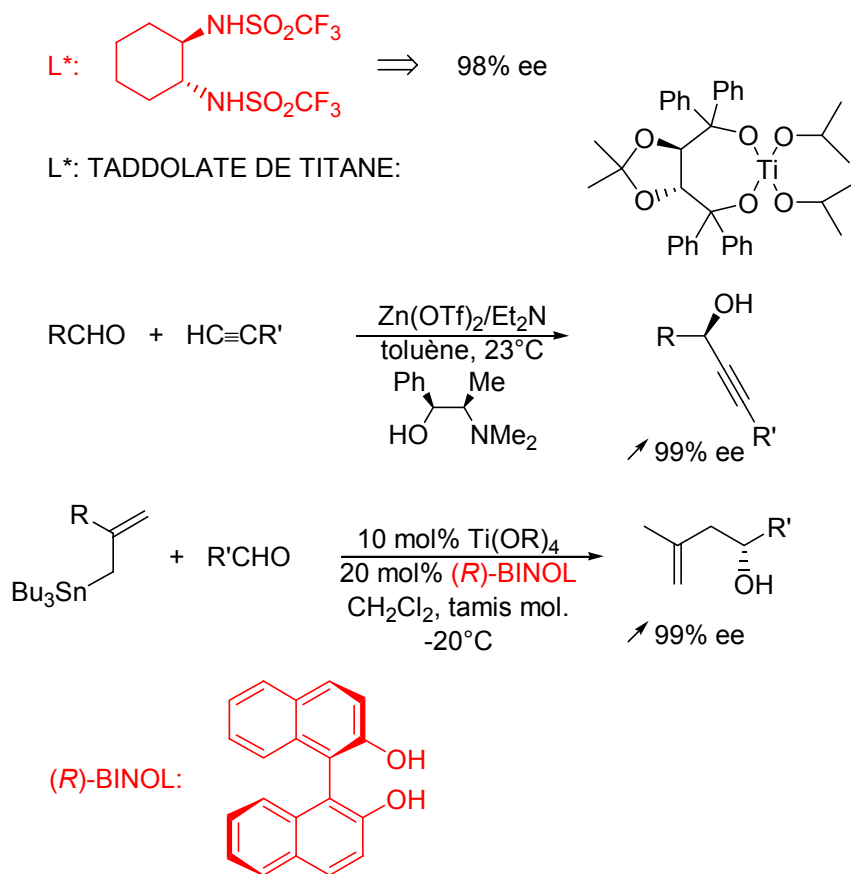
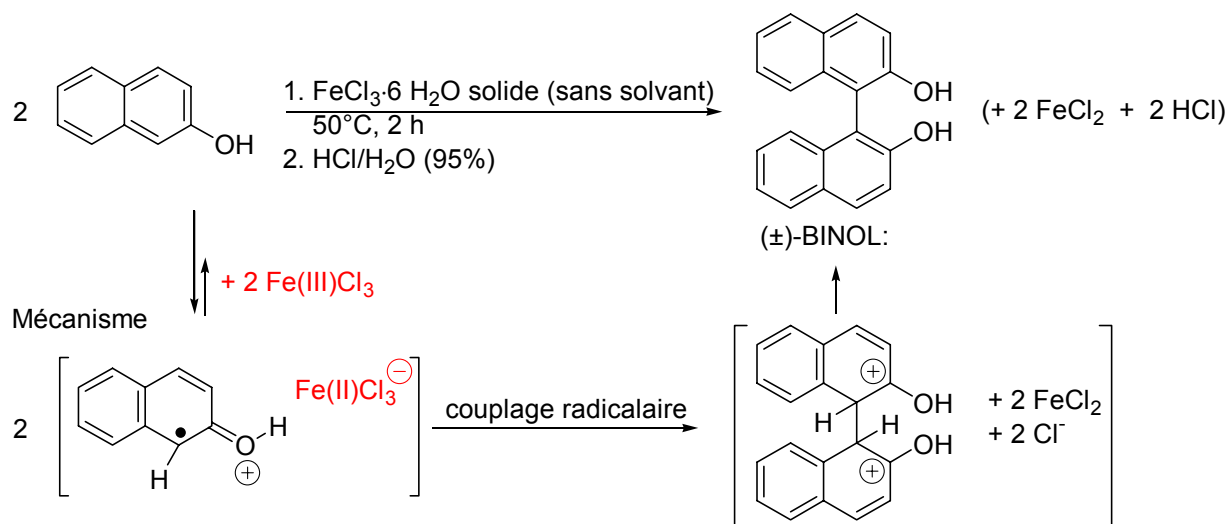
7.6.2. Additions d'alkylmétaux sur les aldéhydes.²²⁵

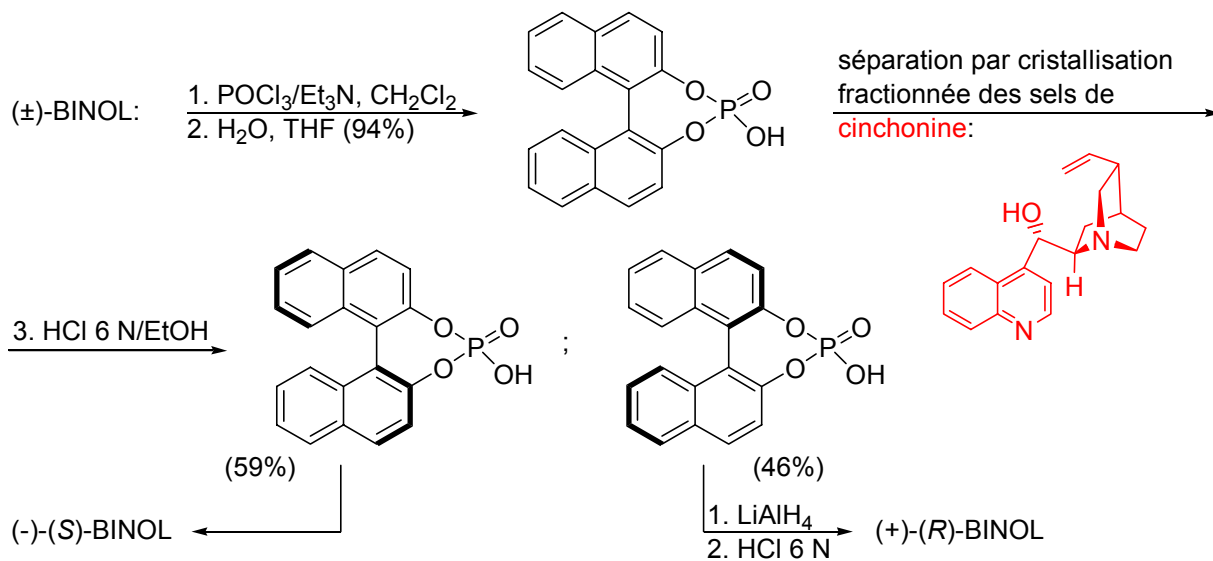
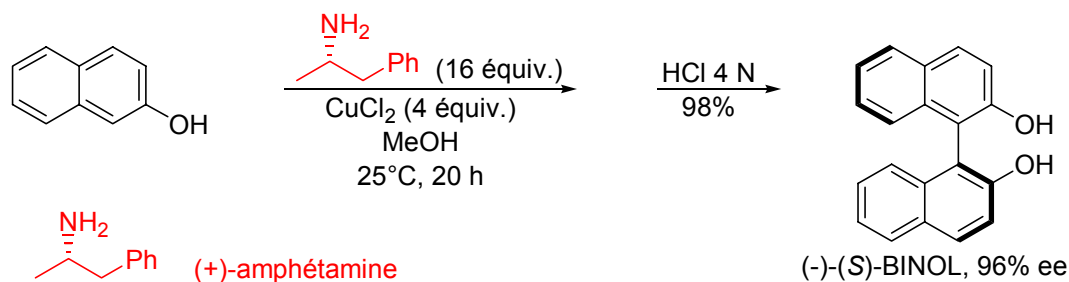


²²³ Bolm, C.; Gerlach, A. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 773; Bolm, C.; Gerlach, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 21; Bolm, C.; Maischak, A. *Synlett* **2001**, 93; Bolm, C.; Maischak, A.; Gerlach, A. *Chem. Commun.* **1997**, 2353.

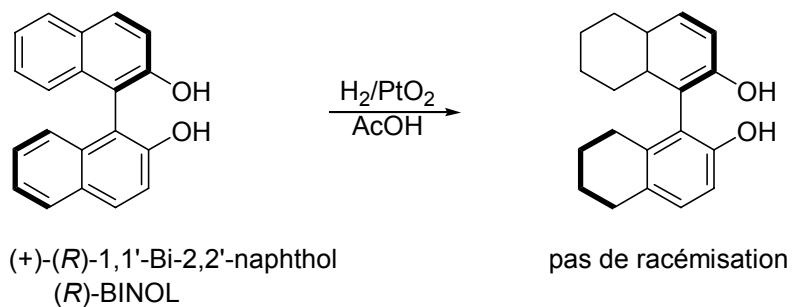
²²⁴ Choudary, B. M.; Chowdari, N.S.; Jyothi, K.; Madhi, S.; Kantam, M.L. *Synth. Catal.* **2002**, *344*, 503; Choudary, B.M.; Chowdari, N.S.; Madhi, S.; Kantam, M.L. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4756.

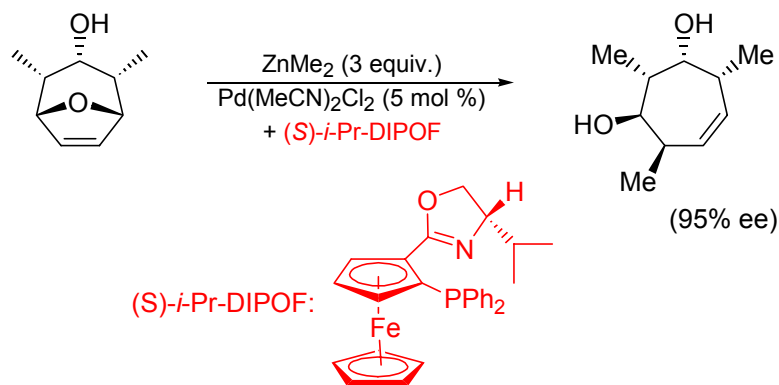
²²⁵ Frantz, D.E.; Fässler, R.; Carreira, E.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.

7.6.3. Synthèse des (R)- et (S)-BINOL.²²⁶²²⁶ Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007.

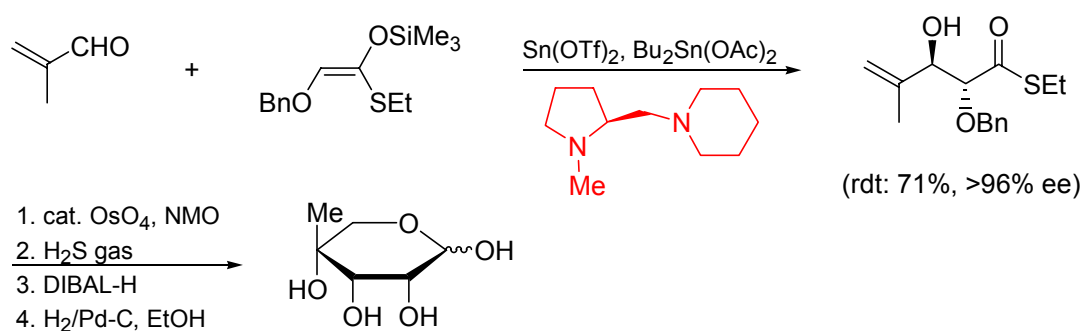
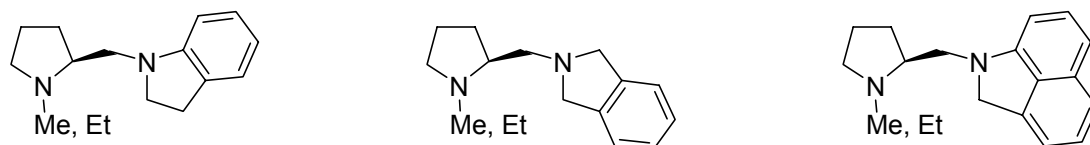
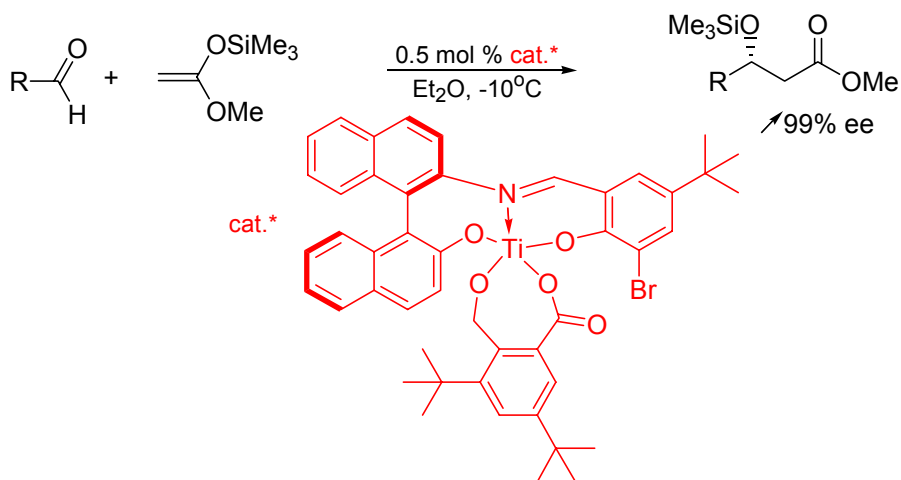
Résolution du (\pm)-BINOL²²⁷Synthèse asymétrique du (-)-(S)-BINOL²²⁸

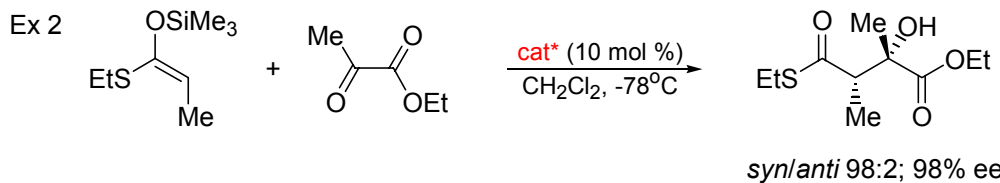
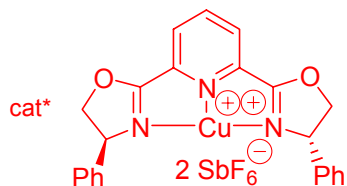
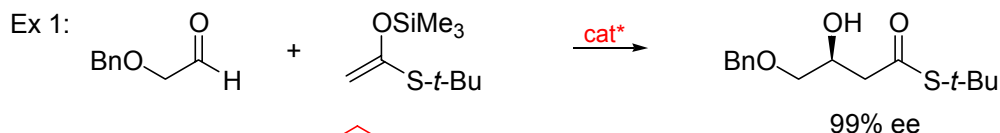
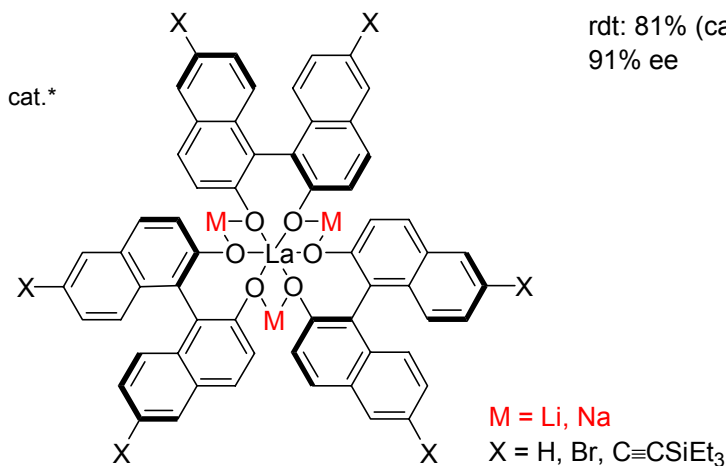
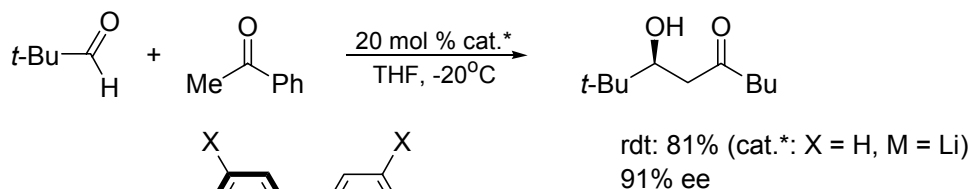
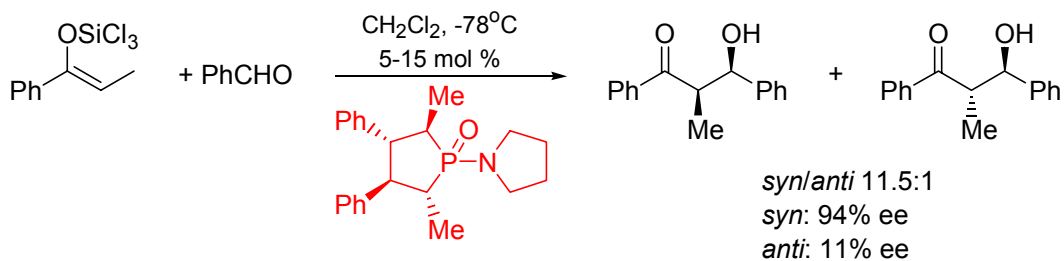
7.6.4. Synthèse de l'octahydro-BINOL.

²²⁷ Jacques, J.; Fouquey, C. *Org. Synth.* **1988**, 67, 1.²²⁸ Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Nakazaki, M. *Chem. Commun.* **1984**, 1490.

7.6.5. Additions S_N2' sur les éthers d'allyles.²²⁹7.6.6. Condensation aldolique croisée selon Mukaiyama.²³⁰

a) Synthèse total asymétrique du 4-C-méthyl-D-ribose:

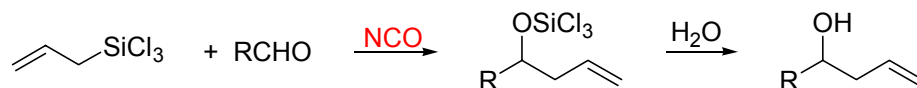
Autres bases homochirales conduisant à des inductions asymétriques élevées ($\nearrow 99\%$):b) Catalyseur de Carreira²³¹²²⁹ Lautens, M.; Renaud, J.-L.; Hiebert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1804.²³⁰ Mukaiyama, T.; Shina, I.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 2201.²³¹ Carreira, E.M.; Singer, R.A.; Lee, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8837.

c) Catalyseur de Evans²³²d) Aldolisations directes catalysées par des complexes hétérobimétalliques selon Shibasaki²³³e) Aldolisation asymétrique sans acide de Lewis selon Denmark²³⁴

²³² Evans, D.A.; Barnes, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5758.

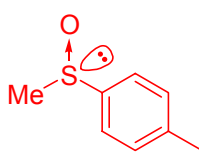
²³³ Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 12365; Vogl, E.M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 1570.

²³⁴ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Su, X.; Wong, K.-T.; Nishigaichi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1469.

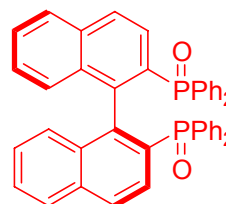
7.6.7. Alkylation asymétrique des aldéhydes sans acide de Lewis selon Kobayashi.²³⁵

Catalyseurs: NCO: "neutral-coordinate organocatalysts"; Ex: $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}=\text{O}$; $\text{Me}_2\text{NCH}=\text{O}$; $\text{ArS}(\text{O})\text{Me}$, $\text{R}_3\text{P}=\text{O}$

cat. homochiraux, par ex.:

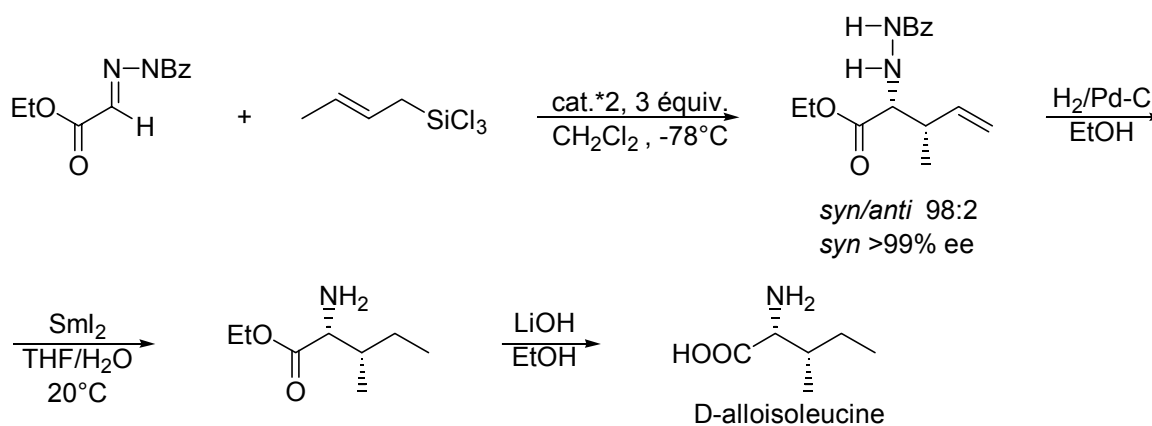


cat.*1

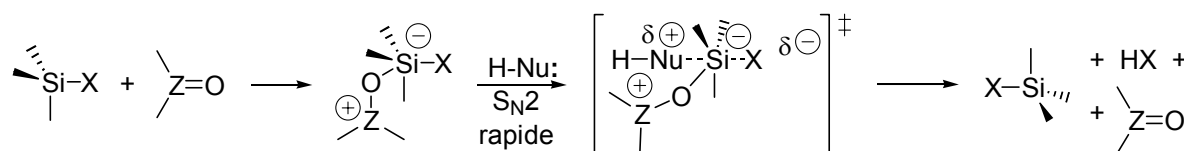
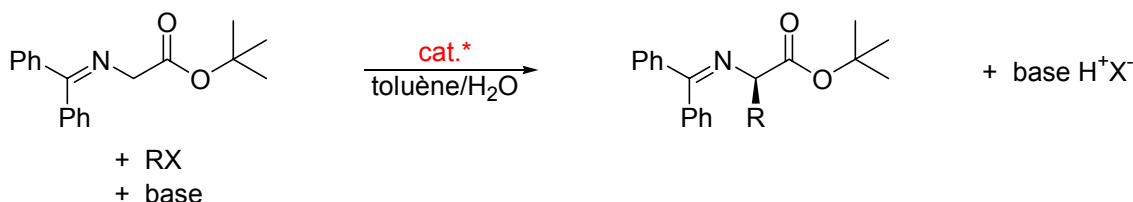


cat.*2

Exemple d'application:



Les **catalyseurs NCO** activent la substitution du centre silicium par formation d'espèce pentavalentes (**hypervalence**) qui subissent la $\text{S}_{\text{N}}2$ plus rapidement que les espèces tétravalentes du **silicium**.²³⁶

7.6.8. Alkylation énantiosélective par catalyse par transfert de phase.²³⁷

Exemple de catalyseurs²³⁸

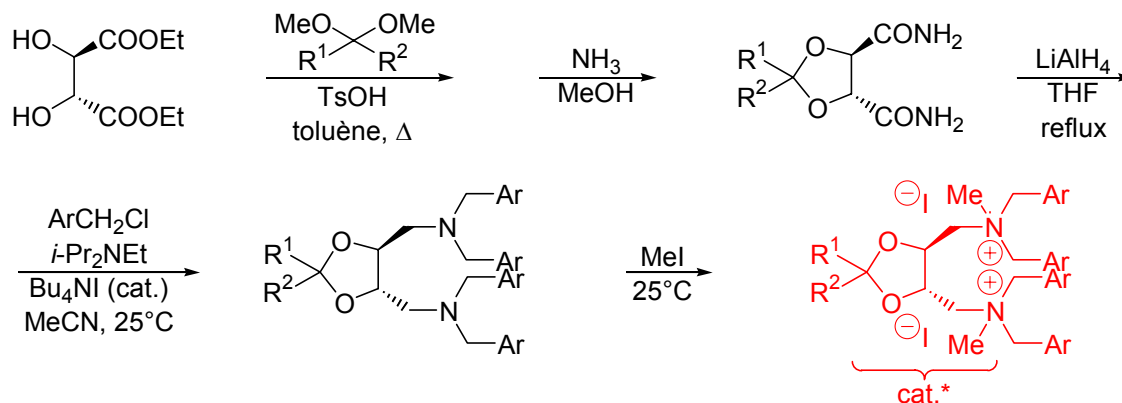
²³⁵ Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6491.

²³⁶ Chuit, C.C.; Corriu, R.J.; Reye, C.; Young, J.C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1371; Sakurai, H. *Synlett.* **1989**, 1.

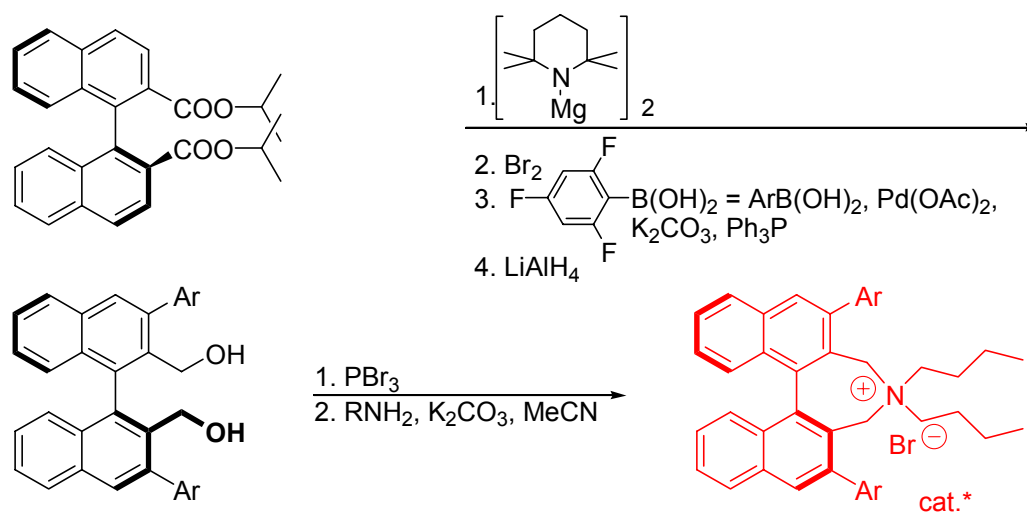
²³⁷ Revues: O'Donnell, M.J. *Aldrichimica Acta* **2001**, *343*, 3; Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 446.

²³⁸ Oshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743.

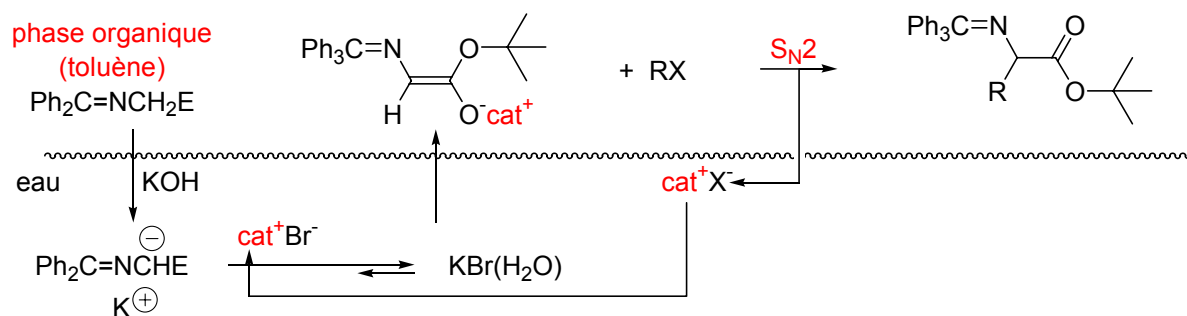
Synthèse du cat.*



Autre exemple:

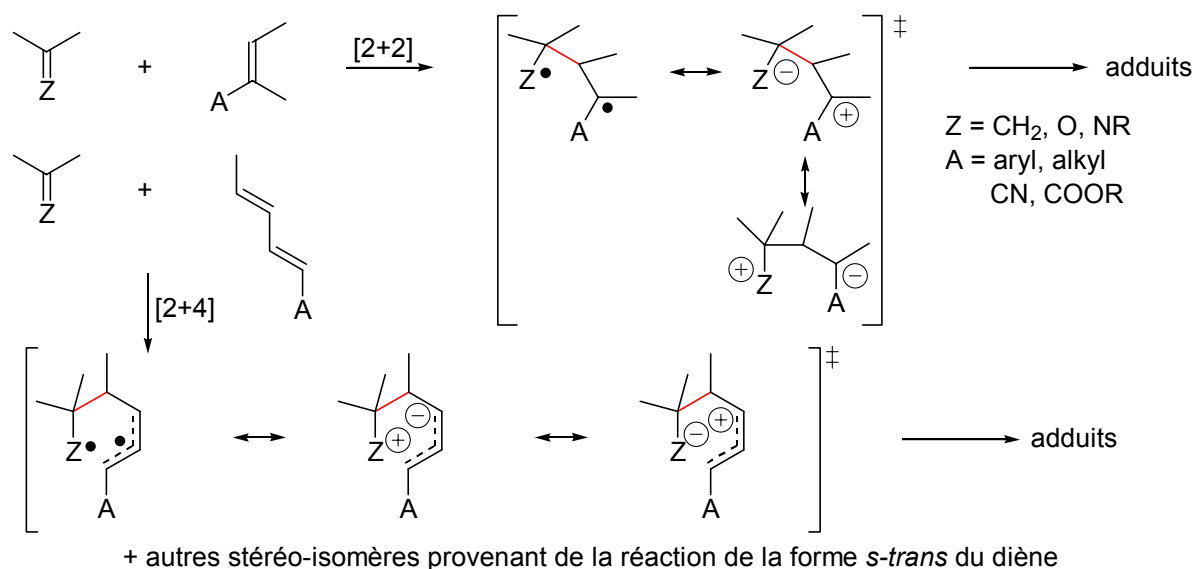


Mécanisme de la catalyse par transfert de phase: la $\text{S}_{\text{N}}2$ asymétrique se fait dans la phase organique. Elle est rapide car l'énolate forme une paire d'ion avec un gros cation: le nucléophile est "quasi nu" et non-solvaté, donc réactif.



7.7. Les cycloadditions asymétriques.

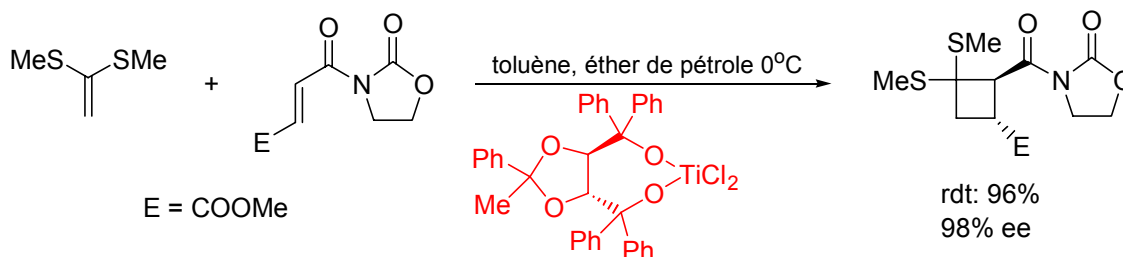
La théorie des "diradicaloïdes" des réactions concertées appliquée aux cycloadditions prévoit que les états de transition de ces réactions peuvent être stabilisés par formation de complexes acide/base avec des additifs (catalyseurs). Alternativement, un acide ou une base peuvent faire changer le mécanisme de la cycloaddition en la rendant non-concertée, par exemple en stabilisant un intermédiaire zwitterionique qui se cyclise dans un deuxième temps.



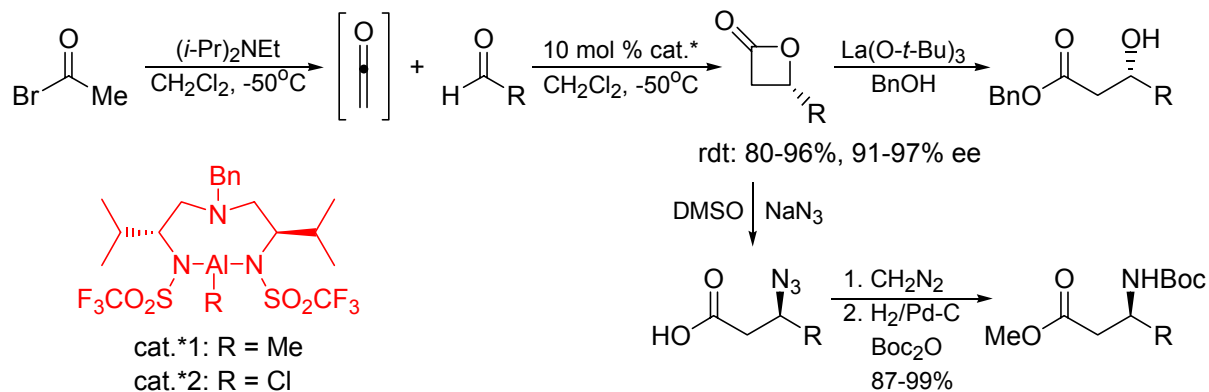
- Règles: 1. Le diradical \leftrightarrow zwitterion le plus stable se forme à l'état de transition. La première liaison formée est celle qui a la plus haute énergie de liaison, donc la moins substituée car tous les substituants stabilisent les radicaux.
2. Un additif (catalyseur) peut stabiliser la forme zwitterionique de l'état de transition.

7.7.1. Cycloaddition [2+2] de deux alcènes polaires.

Exemple de Hayashi et Nasaraka²³⁹

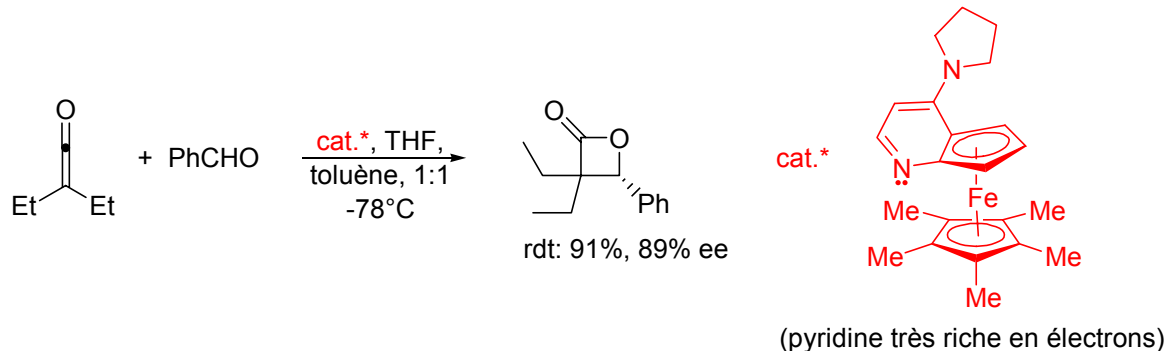


7.7.2. Cycloadditions [2+2] hétéropolaires. Synthèse asymétrique des β -lactones et des acides β -aminés.²⁴⁰

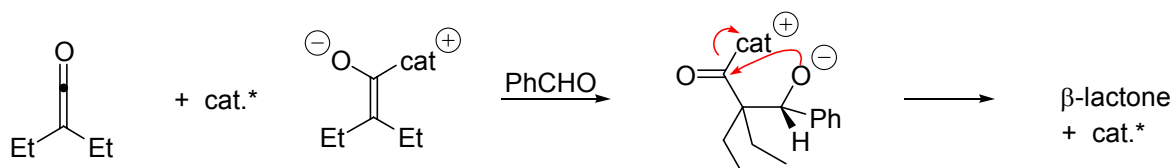


²³⁹ Hayashi, Y.; Nasaraka, K. *Chem. Lett.* **1989**, 793.

²⁴⁰ Nelson, S.G.; Spencer, K.L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1323.

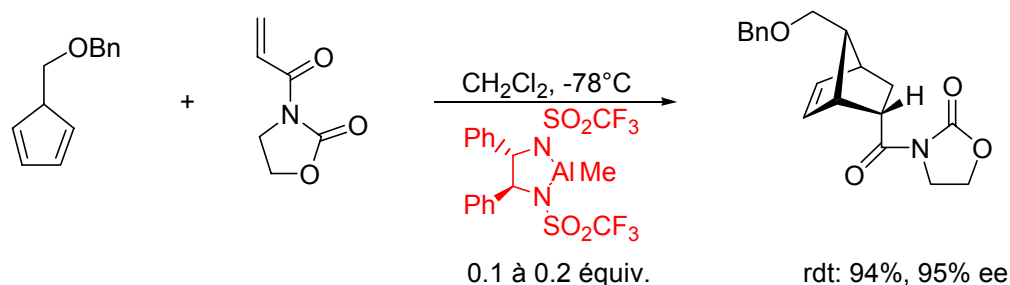
7.7.3. Cycloaddition [2+2] catalysée par une pyridine homochirale.²⁴¹

Mécanisme

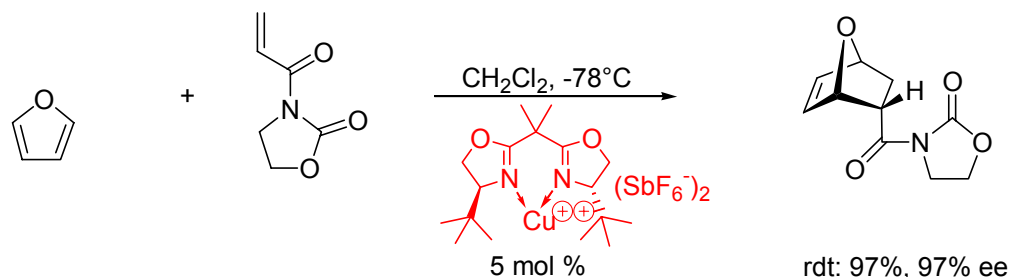


7.7.4. Cycloaddition de Diels-Alder.

En 1960, Yates et Eaton²⁴² montrent que les cycloadditions selon Diels-Alder sont catalysées par les acides de Lewis. En 1979, Koga et coll. présente un premier exemple de cycloaddition énantiosélective catalysée par l'alcoolate formé par réaction du menthol avec EtAlCl_2 .²⁴³ En 1989, Corey présente la réaction suivante qui est hautement énantiosélective:



Evans réussit la cycloaddition suivante:²⁴⁴



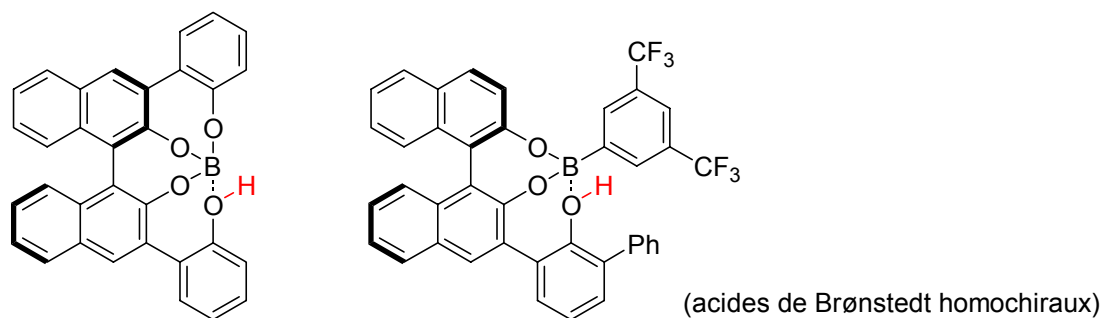
Autres catalyseurs pour les cycloadditions selon Diels-Alder asymétriques: par ex.

²⁴¹ Wilson, J.E.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6358.

²⁴² Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.

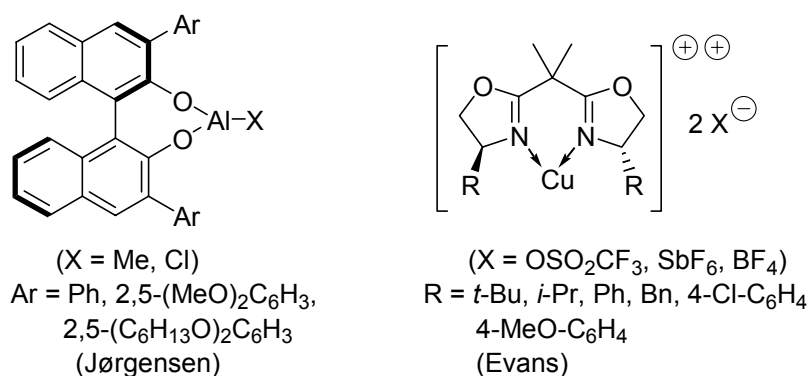
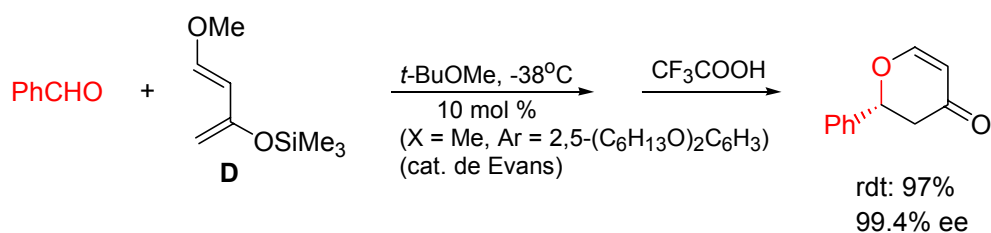
²⁴³ Hashimoto, S.-I.; Komesima, N.; Koga K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437.

²⁴⁴ Evans, D.A.; Barnes, D.M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5758.

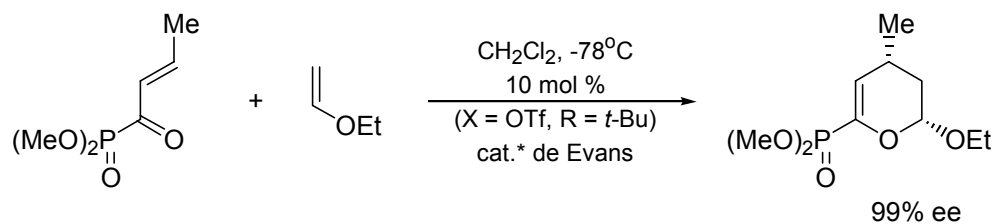


7.7.5. Cycloadditions hétéro-Diels-Alder.

En 1982 Danishefsky prépare des 5,6-dihydropyrones en condensant le benzaldéhyde sur le diène de Danishefsky (**D**) en présence d'acide de Lewis.²⁴⁵ Les meilleurs catalyseurs sont ceux d'Evans²⁴⁶ et de Jørgensen.²⁴⁷



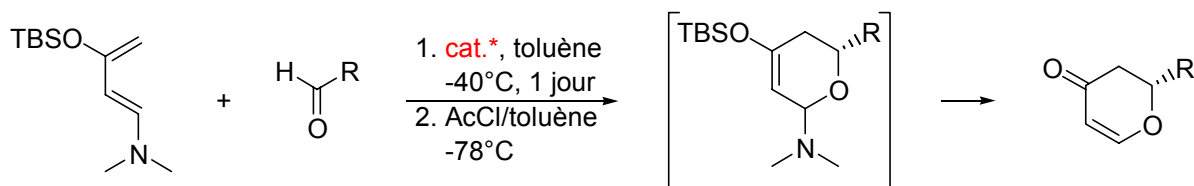
On peut aussi effectuer des cycloadditions [4+2] énantiosélectives avec les énones conjuguées. Par exemple

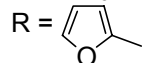


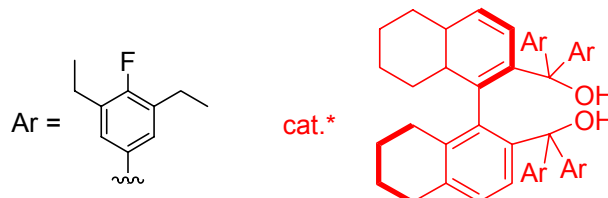
²⁴⁵ Danishefsky, S.J.; Kerwin, J.F.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358.

²⁴⁶ Evans, D.A.; Olhava, E.J.; Johnson, J.S.; Janey, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372.

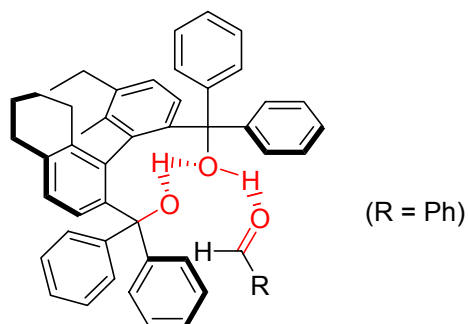
²⁴⁷ Simonsen, K. B.; Svenstrup, N.; Robertson, M.; Jørgensen, K.A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 123.

7.7.6. Hétéro-Diels-Alder catalysées par un diol énantiomériquement pur.²⁴⁸

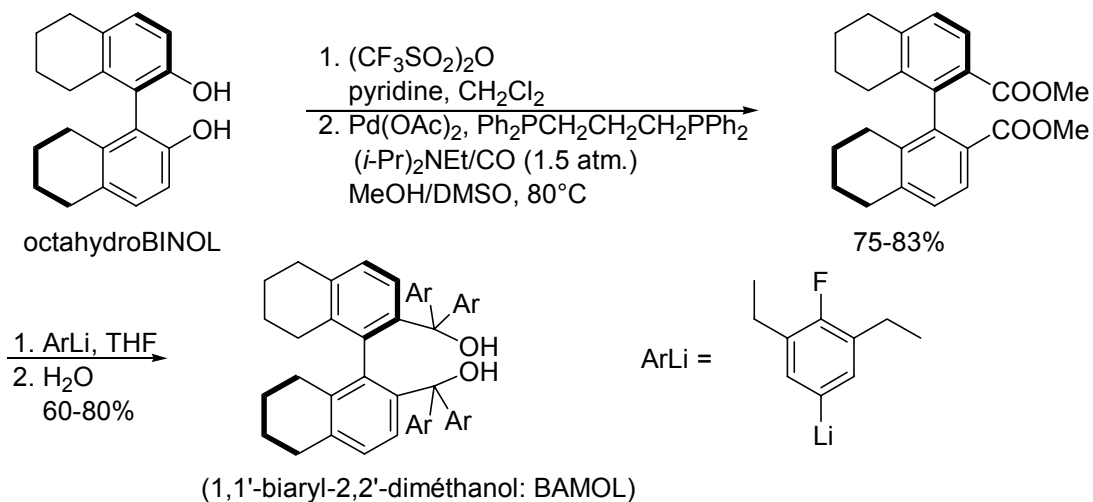
R = Me	rdt: 75%	97% ee
R = CH ₃ C≡C	42%	98% ee
R = 	96%	>99% ee

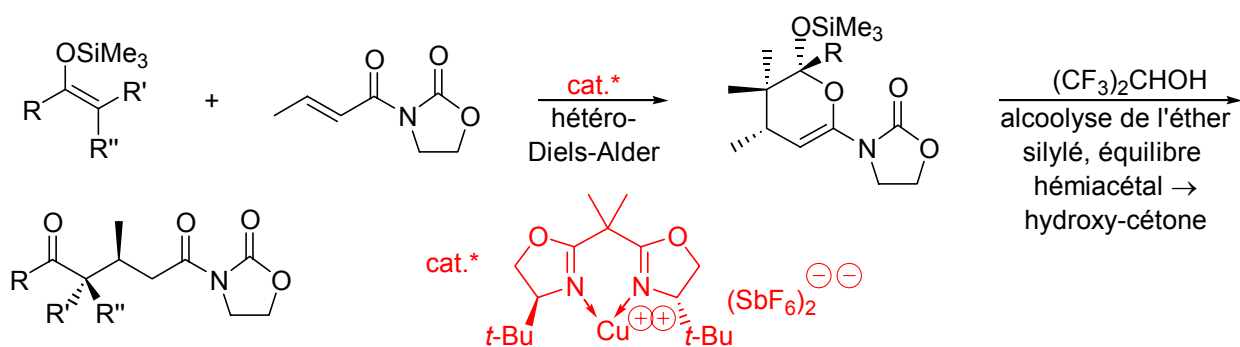
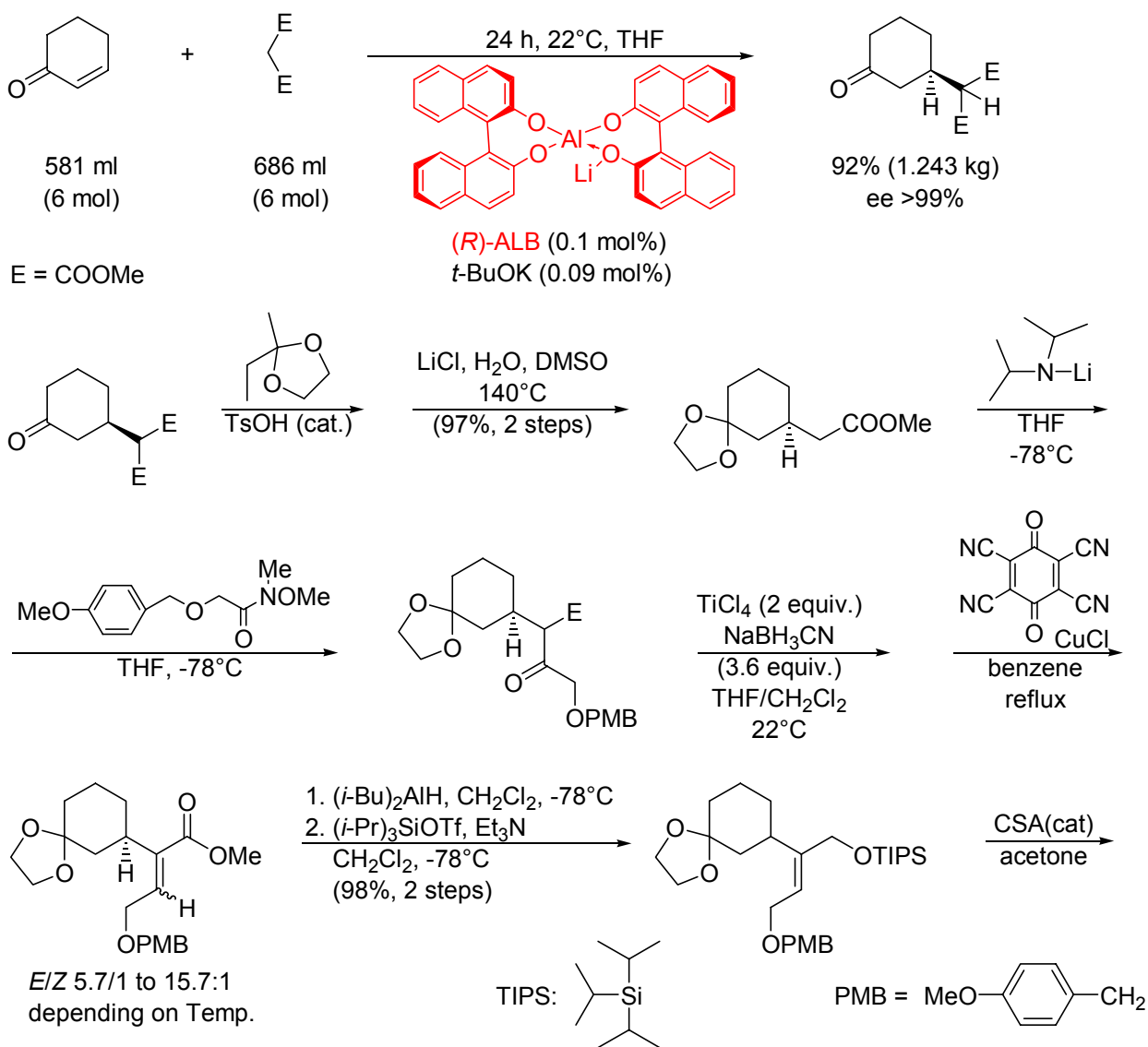


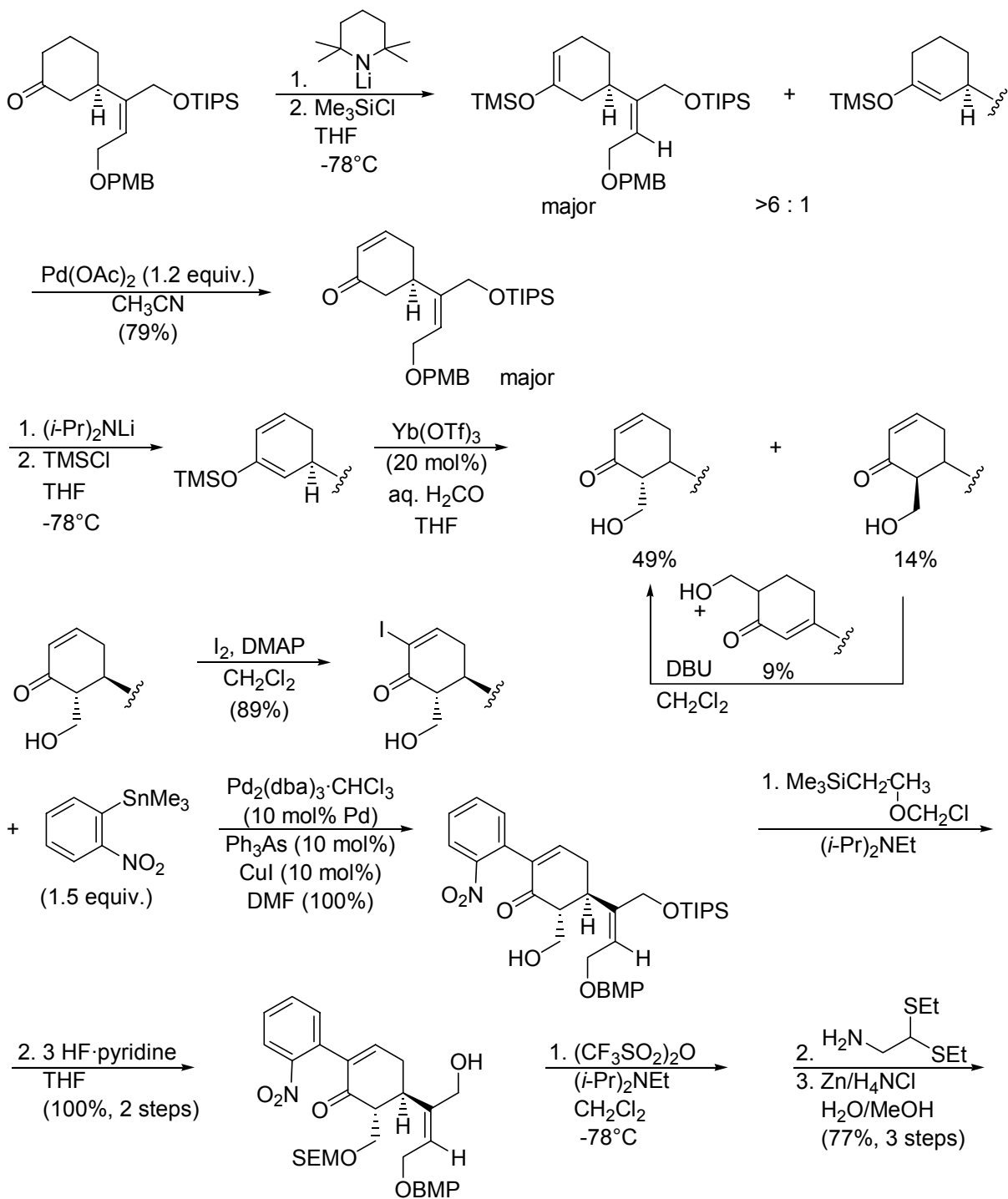
Mode d'activation de l'aldéhyde (diénophile):

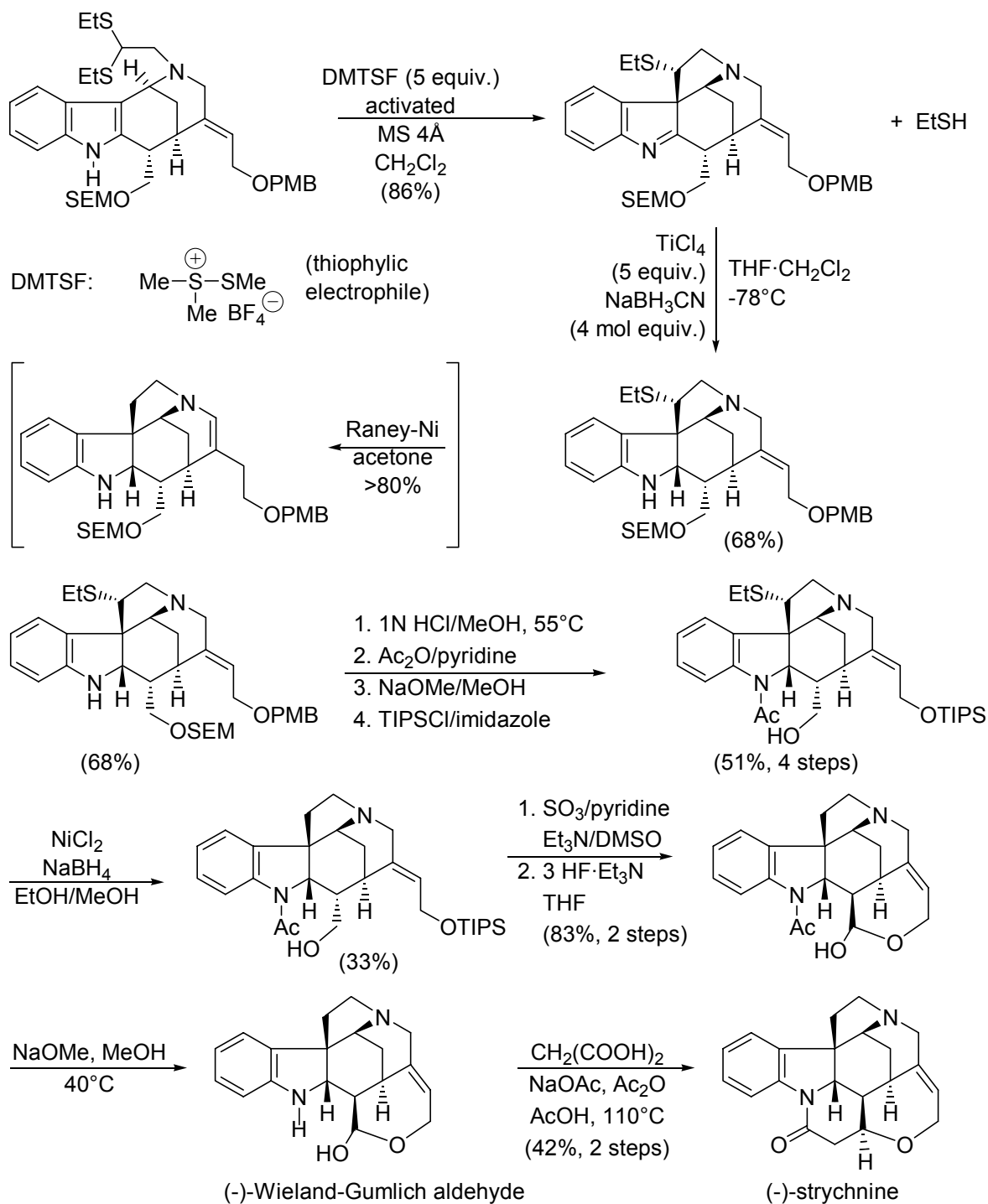


Synthèse du catalyseur:

²⁴⁸ Unni, A.K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337.

7.8. Les additions selon Michael asymétriques.²⁴⁹7.8.1. Une synthèse asymétrique de la (-)-strychnine.²⁵⁰²⁴⁹ Evans, D.A.; Scheidt, K.A.; Johnston, J.N.; Willis, M.C. **2001**, 123, 4480.²⁵⁰ Ohshima, Y. Xu, R. Takita, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 60, 9569-9588.





Encart

1818 isolation of strychnine from Asian *Strychnos nux-vomica*

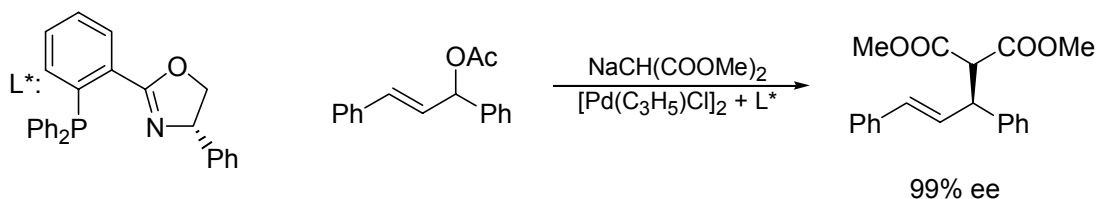
1946 structure: Briggs, L. H.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 903;
Holmes, H. L.; Openshaw, H. T.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1946**, 910.

1956 abs. config.: Peerdeman, A. F. *Acta Crystallogr.* **1956**, *9*, 824.

1954 first total synth.: (±)-strychnine: Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.;
Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.

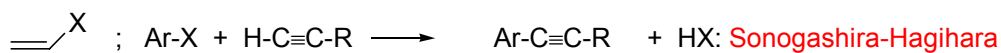
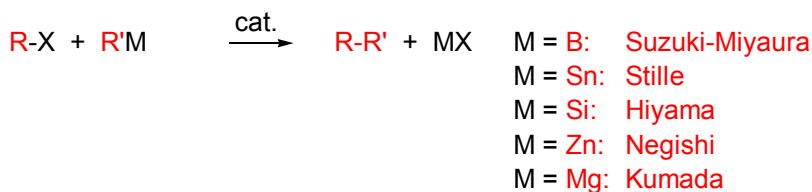
4 other asymmetric syntheses.

7.9. Substitutions allyliques.²⁵¹

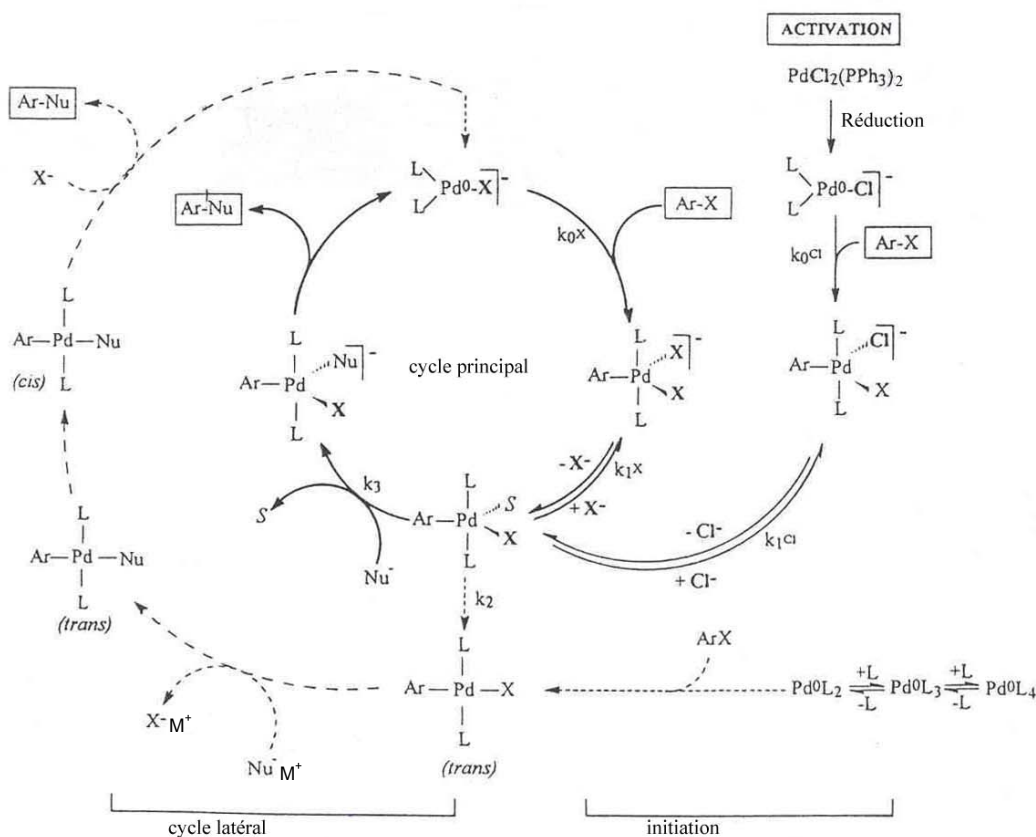


7.10. Réaction de Heck asymétrique (Pfaltz).

Rappel: Les "grandes" réactions de formation de liaisons C-C catalysée par le palladium et d'autre métaux de transition.



Mécanisme des réactions de couplages croisés.²⁵² X = Cl, Br, SO₂Cl, SR, I, OTf, BF₃⁻, N₂⁺

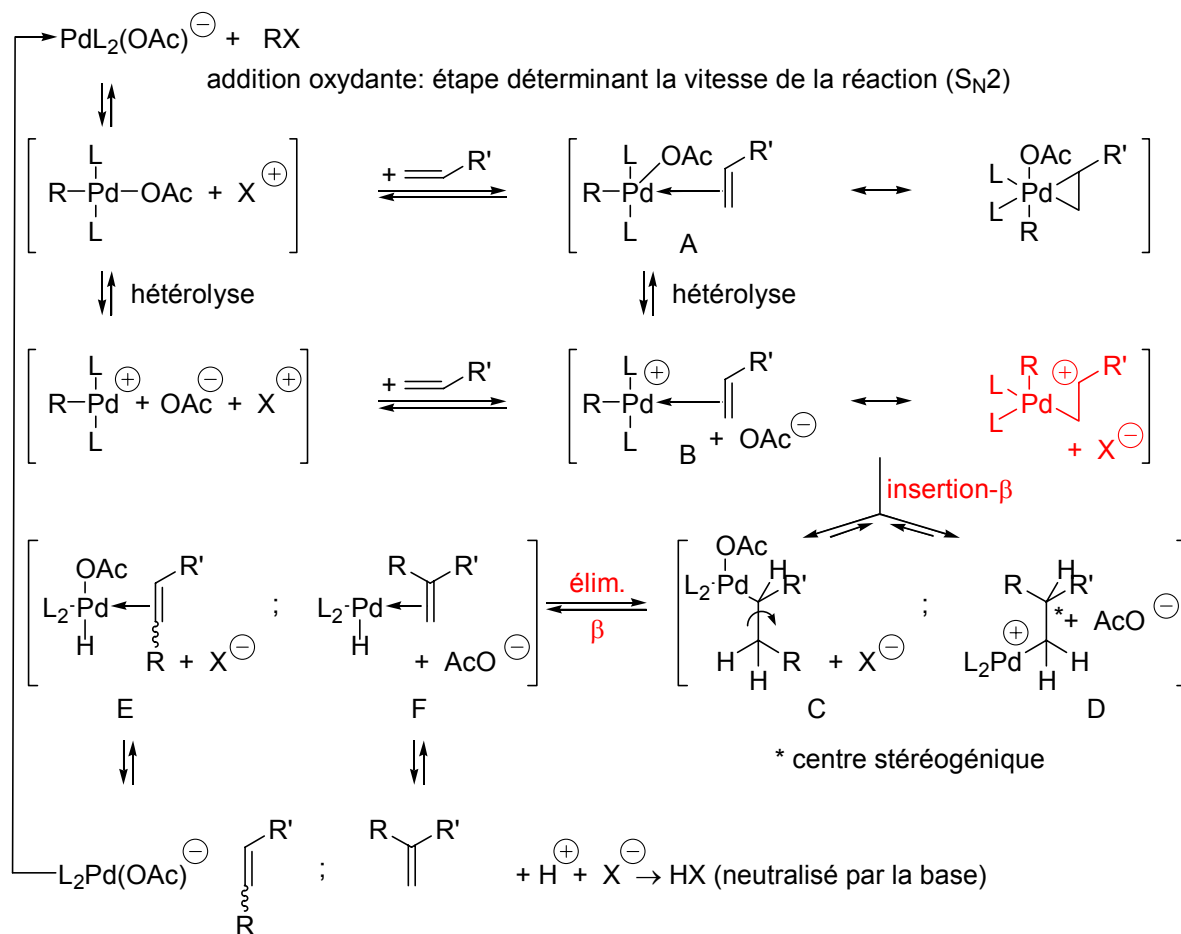


²⁵¹ Von Malt, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 566.

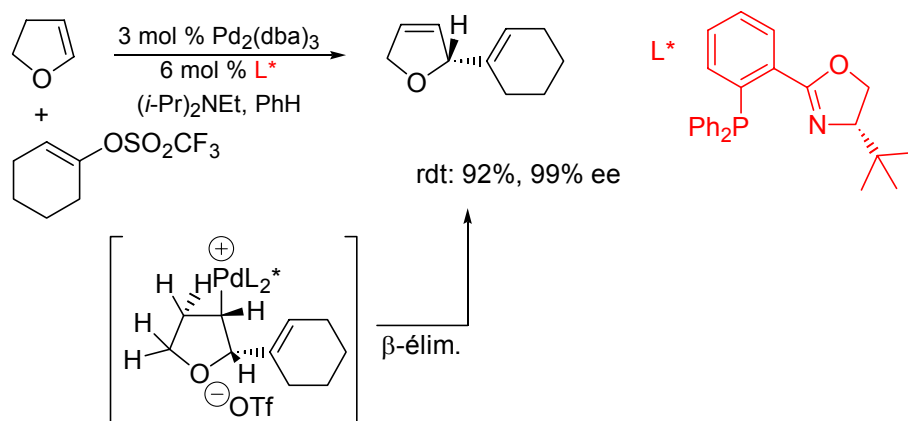
²⁵² Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

Mécanisme de la réaction de Mizoroki-Heck.²⁵³ X = I, Br, SO₂Cl, OTf, BF₃⁻, N₂⁺, L = R₃P, base: R₃N, RCOOM

(X = I, Br, SO₂Cl, OTf, BF₃⁻, N₂⁺, L = R₃P, base: R₃N, RCOOM)

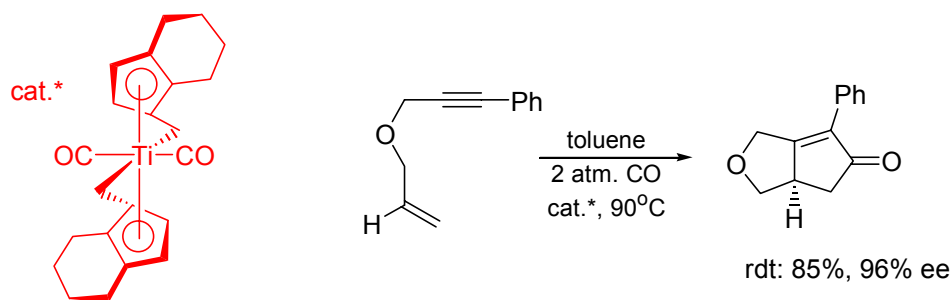
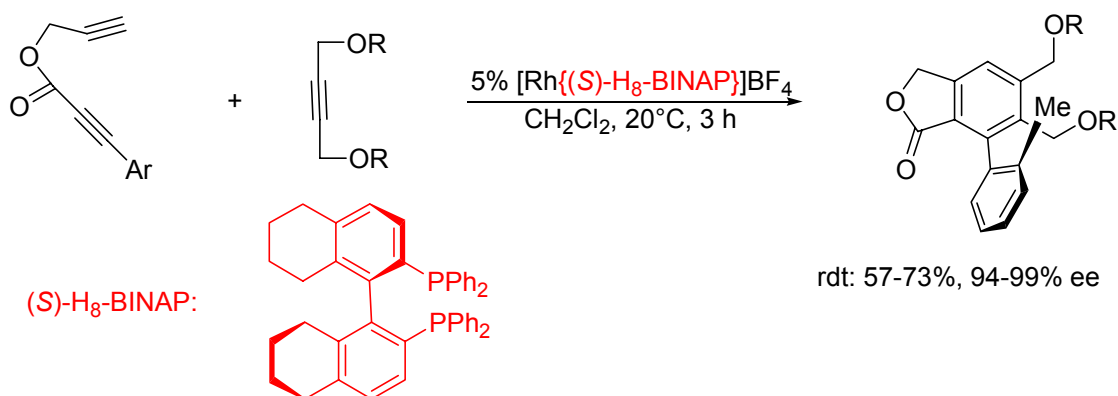


Si l'élimination β se fait sur un autre centre que celui qui a reçu le groupement R, un centre stéréogénique peut être maintenu dans le produit final. Par exemple:²⁵⁴



²⁵³ Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M.A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009; Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M.A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.

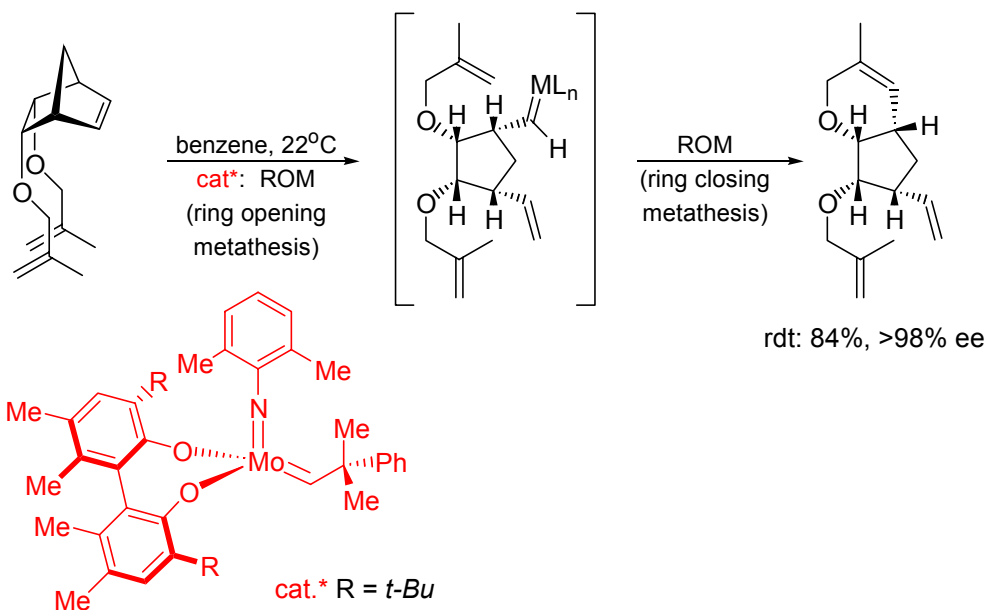
²⁵⁴ Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Schmees, N.; Pfaltz, A. *Synthesis* **1997**, 1338.

7.11. La réaction de Pauson-Khand asymétrique.²⁵⁵7.12. La cycloaddition [2+2+2] de Berthelot.²⁵⁶

7.13. La métathèse des alcènes asymétrique.

En 2000, Hoveyda rapporte²⁵⁷ la cascade de réactions suivantes:

Tandem asymmetric ring-opening metathesis and ring-closing metathesis.

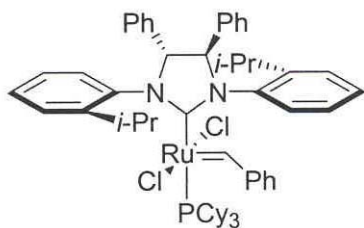
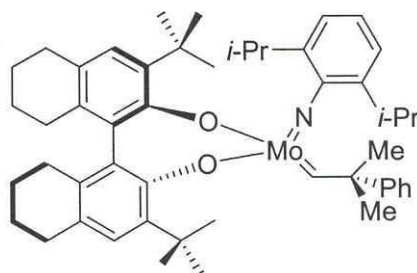
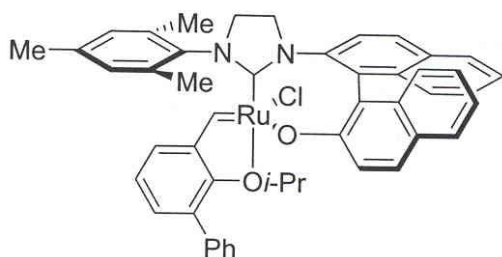
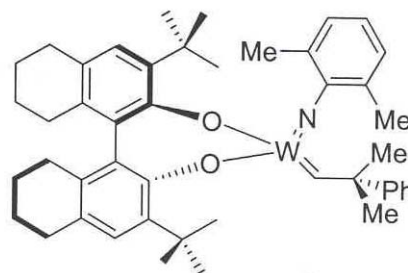


²⁵⁵ Buchwald, S.L.; Hicks, F.A. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds., Springer, Berlin, **1999**, pp. 491-510.

²⁵⁶ Tanaka, K.; Nishida, G.; Wada, A.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6510.

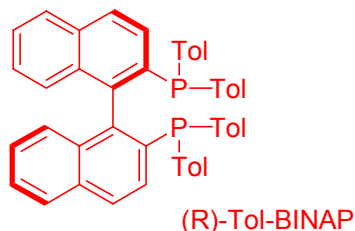
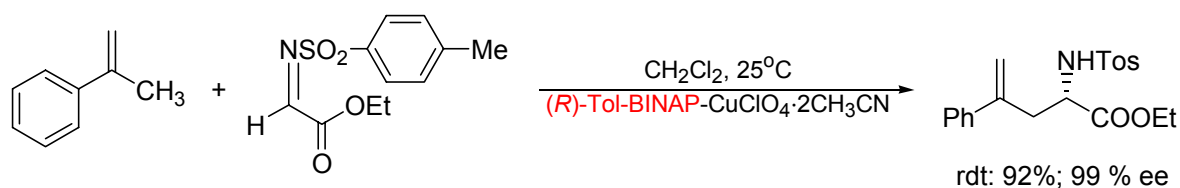
²⁵⁷ Weatherhead, G.S.; Ford, J.G.; Alexanian, E.J.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828.

Les catalyseurs suivants ont été proposés pour la métathèse asymétrique par formation de cycles (ARCM = asymmetric ring closing metathesis):

Ref.²⁵⁸Ref.²⁵⁹Ref.²⁶⁰Ref.²⁶¹

7.14. La réaction hétéro-ène asymétrique.²⁶²

Avec un iminoester



²⁵⁸ Seiders, T.; Ward, D.W.; Grubbs, R.H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225.

²⁵⁹ Aeilts, S.L.O.; Cefalo, D.R.; Bonitatebus, P.J.; Houser, J.H.; Hoveyda, A.H.; Schrock, R.R. *Angew. Chem.* **2001**, 40, 1452.

²⁶⁰ Van Veldhuiszen, J.J.; Gillingham, D.G.; Barber, S.B.; Kataoka, O.; Hoveyda, A.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12502.

²⁶¹ Tsang, W.C.P.; Hultsch, K.C.; Alexander, J.B.; Bonitatebus, P.J., Jr.; Schrock, R.R.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2652.

²⁶² Mikami, K.; Terada, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* Jacobsen, E.N.; Pfaltz, A.; Yamamoto,