

## Organocatalyse par liaison halogène et chalcogène

**Résumé** La nature électrophile des halogènes et chalcogènes se caractérise par l'apparition à la surface de ces atomes d'une zone déficiente en électron, appelée «  $\sigma$ -hole », qui leur permet d'interagir de façon non-covalente avec des zones riches en électrons (doublets non liants, électrons  $\pi$ ). Si cette interaction implique un halogène électrophile, on parle de « liaison halogène », notée XB. De manière analogue, si c'est un chalcogène électrophile qui est concerné, cette interaction est définie par le terme de « liaison chalcogène », abrégée par ChB. Cet article décrit comment ces deux interactions ont été introduites en organocatalyse non-covalente et les avancées majeures dans la conception d'organocatalyseurs XB et ChB de plus en plus efficaces durant ces dix dernières années.

**Mots-clés**  $\sigma$ -hole, liaison halogène, liaison chalcogène, interaction non-covalente.

**Abstract** Halogen and chalcogen bond organocatalysis

The electrophilic nature of halogens and chalcogens is characterized by an electron-deficient area on their surface, called " $\sigma$ -hole", allowing them to non-covalently interact with electron-rich partners (lone pair electrons,  $\pi$  electrons). This interaction is defined as "halogen bond" (XB) when it involves an electrophilic halogen. Analogously, it is called "chalcogen bond" (ChB) if an electrophilic chalcogen is involved in the interaction. This article describes how these two interactions were introduced in non-covalent organocatalysis and the major advancements in the design of increasingly efficient XB and ChB organocatalysts during the last decade.

**Keywords**  $\sigma$ -hole, halogen bond, chalcogen bond, non-covalent interaction.

L'organocatalyse est un domaine de la chimie organique qui s'intéresse à l'utilisation de molécules organiques pour promouvoir des réactions chimiques sans faire appel à des composés métalliques classiquement employés en catalyse.

En organocatalyse, le catalyseur peut interagir avec le(s) substrat(s) de deux manières différentes : soit par la formation de liaisons covalentes réversibles, soit à travers des interactions non-covalentes. Ainsi, en fonction des réactions que l'on désire catalyser, il sera plus judicieux d'utiliser un mode d'activation plutôt que l'autre. Le mode d'activation par liaison covalente du substrat au catalyseur a permis de grandes avancées en catalyse asymétrique, ce qui a valu à ses inventeurs B. List et D. MacMillan le prix Nobel de Chimie en 2021 [1]. Le mode d'activation par interaction non-covalente est principalement basé sur l'utilisation de la liaison hydrogène (notée HB) pour contrôler l'approche entre le catalyseur et le substrat tout en rendant ce dernier plus électrophile, de façon analogue à une activation par un acide de Lewis (figure 1a). Avec l'émergence des interactions «  $\sigma$ -hole » (en particulier les

liaisons halogène et chalcogène) ces vingt dernières années, les chimistes organiciens ont très rapidement perçu leur potentiel en organocatalyse. Alors que l'interaction dans la HB est limitée à l'atome d'hydrogène, les liaisons halogène et chalcogène concernent un bien plus grand nombre d'atomes. En effet, comme le nom de l'interaction l'indique, tous les halogènes, sauf le fluor, ainsi que tous les chalcogènes, sauf l'oxygène, peuvent intervenir dans ce type d'interactions (figure 1b).

Les termes de « liaison halogène » (notée XB) [2] et « liaison chalcogène » (notée ChB) [3] sont utilisés lorsqu'une interaction non-covalente fait intervenir un halogène ou un chalcogène de nature électrophile. Afin de comprendre comment des atomes possédant une forte électronégativité peuvent présenter des propriétés électrophiles, intéressons-nous à la distribution électronique à la surface d'un atome d'iode dans une molécule simple comme  $\text{CF}_3\text{I}$  (figure 1b). Ainsi, lorsqu'un atome d'iode est lié à un groupement fortement électro-attracteur tel que  $\text{CF}_3$ , la distribution électronique à la surface de cet atome devient anisotrope avec une ceinture

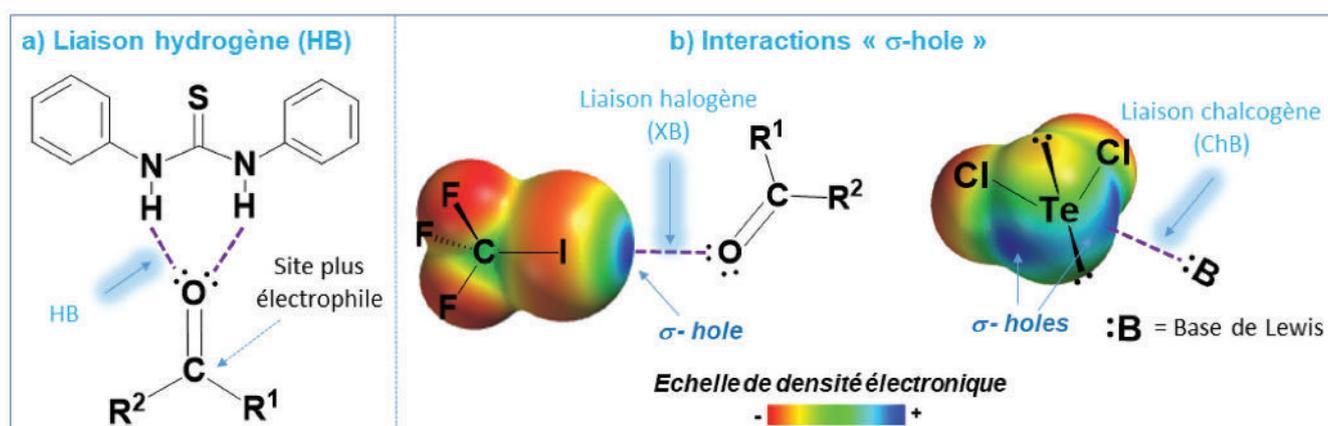


Figure 1 - a) Liaison hydrogène en organocatalyse ; b) Potentiel électrostatique de surface faisant apparaître des zones en bleu appelées «  $\sigma$ -holes » et leur implication dans la liaison halogène (XB) et la liaison chalcogène (ChB).

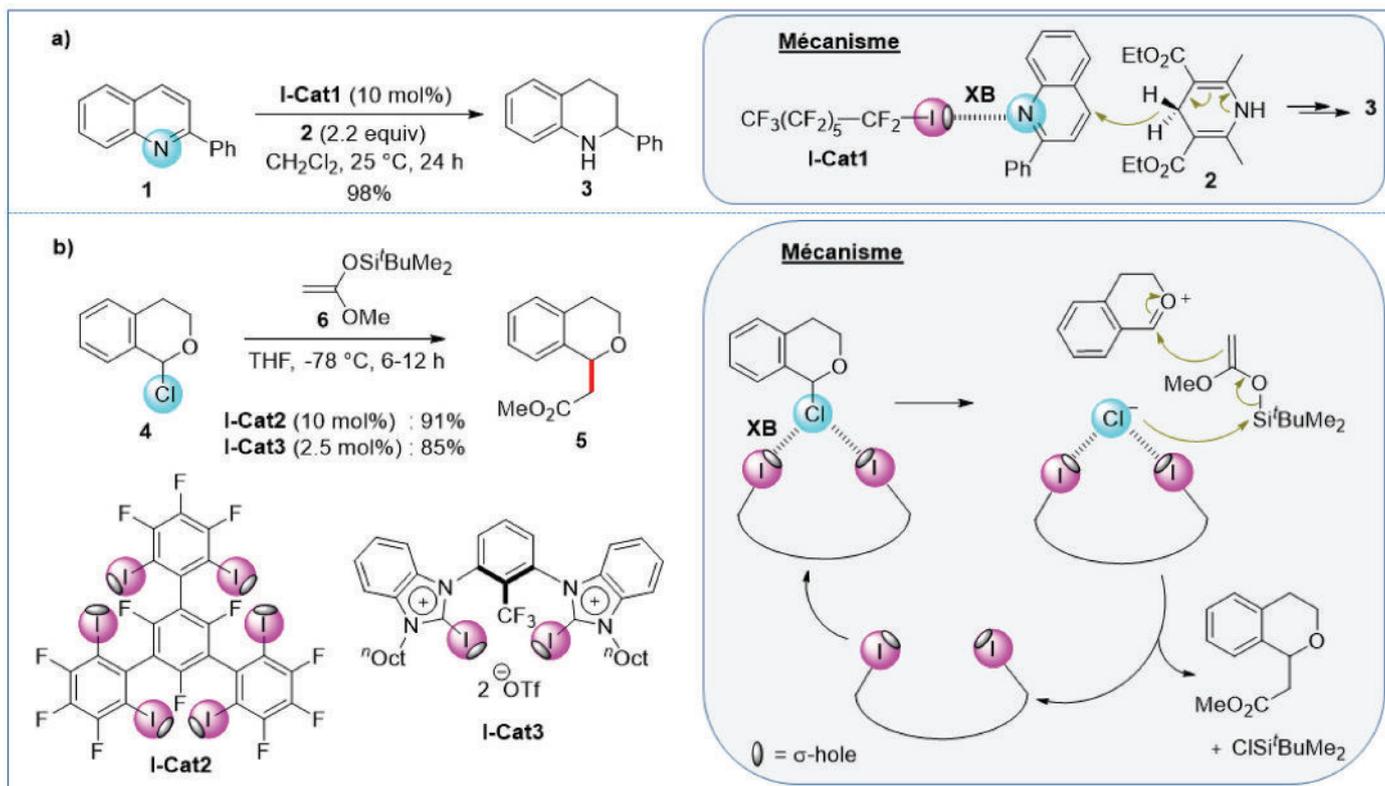


Figure 2 - Organocatalyse par liaison halogène (XB) : les travaux pionniers.

électronégative et une zone déficiente en électrons située à l'opposé de la liaison sigma C-I que l'on nomme «  $\sigma$ -hole » [4]. En 2021, l'existence du «  $\sigma$ -hole » a été expérimentalement démontrée sur un atome de brome par microscopie [5]. Cette zone déficiente en électrons n'est pas limitée aux halogènes et peut apparaître à la surface d'autres atomes tels que les chalcogènes. Comme ces derniers sont divalents, ils possèdent deux «  $\sigma$ -holes » situés à l'opposé des liaisons formées par le chalcogène (voir  $\text{TeCl}_2$ , figure 1b).

Le premier exemple de catalyse par XB a été décrit dans la littérature en 2008 par Bolm *et al.* [6]. Les auteurs ont utilisé une quantité catalytique de l'iodoperfluoroalcane **I-Cat1** pour promouvoir la réduction de la 2-phénylquinoléine **1** en présence de l'ester de Hantzsch **2** et générer la dihydroquinoléine **3** avec un excellent rendement de 98 %. La XB entre l'iode de **I-Cat1** et l'azote de **1** a été proposée comme mode d'activation non-covalent permettant le premier transfert d'hydrure à partir de l'ester de Hantzsch **2** (figure 2a). Il a fallu attendre encore quelques années avant la réelle éclosion de la catalyse par XB initiée par le groupe de Huber [7]. Ce groupe s'est particulièrement intéressé à la réaction catalytique d'abstraction d'halogénure à partir du 1-chloroisochromane **4** et sa transformation en ester **5** par création d'une liaison C-C. Pour ce faire, des catalyseurs iodés **I-Cat2** [8] et **I-Cat3** [9] polydendates ont été utilisés puisqu'ils permettent une meilleure séquestration de l'ion chlorure par effet chélate. La formation du cation oxonium intermédiaire est suivie de l'attaque nucléophile par l'acétal de cétène silylé **6** assistée par l'ion chlorure pour finalement générer  $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$  et le composé **5**. Le catalyseur **I-Cat3** s'est montré plus efficace que **I-Cat2** car les iodures sont portés par des motifs cationiques permettant d'exalter plus fortement leur «  $\sigma$ -hole ». En effet, l'utilisation de seulement 2,5 mol% de **I-Cat3** a permis d'obtenir **5** avec un rendement de 85 % (figure 2b).

Alors que l'organocatalyse par XB était dans sa phase de croissance, principalement par l'utilisation de catalyseurs iodés, l'organocatalyse par ChB est démontrée pour la première fois au début de l'année 2017 grâce aux travaux du groupe de Matile [10]. Ce groupe a mis au point des molécules de type dithiényothiophenes **S-Cat** où deux atomes de soufre, judicieusement positionnés, coopèrent pour interagir avec une base de Lewis. La réduction de la 2-phénylquinoléine **1** par l'ester de Hantzsch a servi de réaction modèle pour évaluer les composés **S-Cat** en catalyse. Même si la réduction complète de **1** n'a été obtenue qu'après sept jours de réaction, une étude cinétique a montré que la vitesse de réaction était plus de 1 000 fois supérieure avec 10 mol% de **S-Cat1** que sans catalyseur (figure 3a). Toujours en 2017, les groupes de Matile et Huber ont indépendamment étudié l'influence du sélénium en organocatalyse par ChB (figure 3b). D'une part, Matile *et al.* ont montré que le benzodiselenazole **Se-Cat1** conduit à une nette accélération de la réduction de **1** puisque seulement 1 mol% de catalyseur est nécessaire pour générer **2** avec un rendement quasiment quantitatif en 24 h [11]. D'autre part, Huber *et al.* ont utilisé le catalyseur **Se-Cat2**, analogue de **I-Cat3**, dans la même réaction de formation de **5** à partir de **4**. Toutefois, la cinétique de réaction est plus lente avec **Se-Cat2**, puisque la conversion complète de **4** n'est observée qu'après 118 h de réaction [12]. Même si d'autres exemples de catalyseurs au sélénium plus actifs seront développés par la suite, c'est bien l'utilisation du tellure plus polarisable qui va permettre à la ChB de s'établir comme une interaction-clé en organocatalyse (figure 3c) [13]. C'est encore une fois le groupe de Matile qui, en 2018, a décrit le premier catalyseur à base de tellure **Te-Cat1** et évalué ses performances dans la transformation de **4** en ester **5** [14].

Toutefois, il a fallu attendre le développement de catalyseurs tellurés activés par la présence de charge positive, soit sur le squelette portant le tellure (**Te-Cat2**) [15], soit sur l'atome

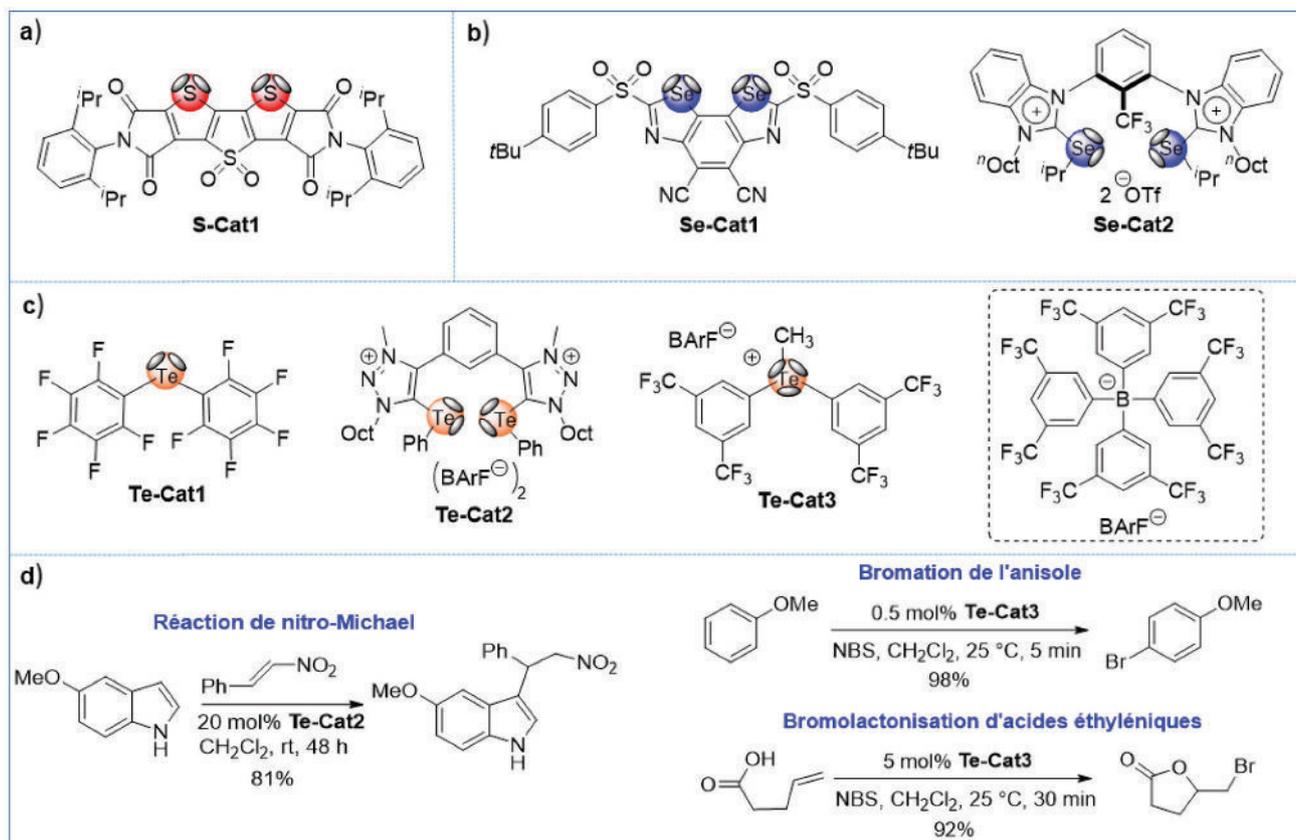


Figure 3 - Catalyseurs à base de soufre (a), de sélénium (b) et de tellure (c) pour l'organocatalyse par ChB (d).

de tellure lui-même (**Te-Cat3**) [16], pour égaler voire surpasser les catalyseurs XB à base d'iode. Par exemple, **Te-Cat2** a permis de catalyser la réaction de nitro-Michael (figure 3d) avec un rendement de 81 % alors que l'équivalent iodé (où les groupes TePh sont remplacés par I) n'a conduit à aucune réaction [15]. De plus, **Te-Cat3** a montré une activité catalytique exceptionnelle dans de nombreuses réactions telles que la bromation de l'anisole et la bromolaconisation d'acides éthyléniques en présence de *N*-bromosuccinimide (NBS) (figure 3d) [16]. En effet, des faibles quantités catalytiques (0,5 à 5 mol%) et des temps de réaction très courts (5 min à 2 h) ont permis d'obtenir de très bons rendements réactionnels. Grâce à toutes ces avancées, l'organocatalyse par XB et ChB prend de plus en plus d'importance en tant que méthode de catalyse non-covalente, complémentaire de l'organocatalyse par HB. Toutefois, cette thématique n'en est qu'à ses débuts et d'autres progrès, principalement dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique, sont attendus dans les prochaines années.

- [6] A. Bruckmann, M.A. Pena, C. Bolm, Organocatalysis through halogen-bond activation, *Synlett*, **2008**, 2008, p. 900-902.
- [7] R.L. Sutar, S.M. Huber, Catalysis of organic reactions through halogen bonding, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, p. 9622-39.
- [8] F. Kniep *et al.*, Organocatalysis by neutral multidentate halogen-bond donors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 7028-32.
- [9] S.H. Jungbauer, S.M. Huber, Cationic multidentate halogen-bond donors in halide abstraction organocatalysis: catalyst optimization by preorganization. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, p. 12110-120.
- [10] S. Benz, J. López-Andarias, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, Catalysis with chalcogen bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 812-815.
- [11] S. Benz, J. Mareda, C. Besnard, N. Sakai, S. Matile, Catalysis with chalcogen bonds: neutral benzodiselenazole scaffolds with high-precision selenium donors of variable strength, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, p. 8164-69.
- [12] P. Wonner, L. Vogel, F. Kniep, S.M. Huber, Catalytic carbon–chlorine bond activation by selenium-based chalcogen bond donors, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, p. 16972-975.
- [13] P. Pale, V. Mamane, Chalcogen bonding catalysis: tellurium, the last frontier?, *Chem. Eur. J.*, **2023**, *29*, e202302755.
- [14] S. Benz, A.I. Poblador-Bahamonde, N. Low-Ders, S. Matile, Catalysis with pnictogen, chalcogen, and halogen bonds, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 5408-12.
- [15] P. Wonner, A. Dreger, L. Vogel, E. Engelage, S.M. Huber, Chalcogen bonding catalysis of a nitro-Michael reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 16923-927.
- [16] R. Weiss, E. Aubert, P. Pale, V. Mamane, Chalcogen-bonding catalysis with tellurium cations, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, p. 19281-286.

[1] J.-F. Betzer, Prix Nobel de chimie 2021 : l'organocatalyse asymétrique mise à l'honneur, *L'Act. Chim.*, **2021**, *468*, p. 5-6.

[2] a) G.R. Desiraju *et al.*, Definition of the halogen bond (IUPAC Recommendations 2013), *Pure Appl. Chem.*, **2013**, *85*, p. 1711-13; b) M. Fourmigué, La liaison halogène, *L'Act. Chim.*, **2018**, *426*, p. 11-18.

[3] C.B. Aakeroy *et al.*, Definition of the chalcogen bond (IUPAC Recommendations 2019), *Pure Appl. Chem.*, **2019**, *91*, p. 1889-92.

[4] T. Clark, M. Hennemann, J.S. Murray, P. Politzer, Halogen bonding: the  $\sigma$ -hole, *J. Mol. Model.*, **2007**, *13*, p. 291-296.

[5] B. Mallada *et al.*, Real-space imaging of anisotropic charge of  $\sigma$ -hole by means of Kelvin probe force microscopy, *Science*, **2021**, *374*, p. 863-867.

**Victor MAMANE,**

Directeur de recherche, Institut de Chimie, UMR 7177, CNRS-Université de Strasbourg, Strasbourg.

\*vmamane@unistra.fr.