

Combiner le potentiel de la chiralité planaire et l'efficacité des acides phosphoriques

Résumé L'organocatalyse énantiosélective fait partie depuis plus de vingt ans de la boîte à outils du chimiste organicien. Parmi les différents mode d'activation de substrats par organocatalyse, les acides de Brønsted chiraux représentent un fort potentiel en terme d'application synthétique en raison du grand nombre de réactions acido-catalysées. La chiralité planaire est un élément d'asymétrie qui a prouvé son efficacité dans différents domaines de la chimie et utilisé avec succès comme élément de chiralité pour la préparation de complexes organométalliques pour des applications en catalyse asymétrique. La combinaison de ces deux concepts, organocatalyse par les acides de Brønsted chiraux et chiralité planaire, a conduit au développement d'une nouvelle famille de catalyseurs utilisés avec succès pour des transformations énantiosélectives organocatalysées.

Mots-clés Acide phosphorique chiraux, chiralité planaire.

Abstract Combining the potential of planar chirality and the efficiency of phosphoric acids

Enantioselective organocatalysis has been part of the organic chemist's toolbox for over 20 years. Among the various ways for substrate activation via an organocatalysis pathway, chiral Brønsted acids offer great potential in terms of synthetic applications, due to the large number of acid-catalyzed reactions. Planar chirality is an asymmetric element which has proved its effectiveness in various chemistry domain, and has been successfully used as a chiral ligand for organometallic complexes for asymmetric catalysis applications. The combination of these two concepts, organocatalysis with chiral Brønsted acids and planar chirality, has led to the development of a new catalysts family successfully used in organocatalyzed and enantioselective transformations.

Keywords Chiral phosphoric acid, planar chirality.

Alors que la catalyse organique fait partie depuis bien longtemps de la boîte à outils du chimiste organicien [1], le concept d'organocatalyse a été formalisé seulement au début des années 2000 [2]. L'organocatalyse est basée sur l'activation de(s) substrat(s) par une « petite molécule organique » *via* la formation intermédiaire de liaisons covalentes ou non-covalentes, afin de générer *in situ* des nouvelles espèces réactives qui pourront être engagées dans des transformations chimiques. L'organocatalyse s'inscrit totalement dans le contexte chimique actuel, où les méthodologies développées doivent conduire rapidement, efficacement et de manière stéréosélective à de nouvelles structures complexes à partir de substrats simples et facilement accessibles. Elle présente l'avantage de ne pas utiliser de métaux de transition et de ligands complexes, et d'ainsi limiter la production de résidus toxiques. De plus, la plupart des réactions qui impliquent l'utilisation d'un organocatalyseur ne nécessitent pas de conditions réactionnelles exigeantes : dans la plupart des réactions il n'est pas nécessaire de travailler dans des conditions anhydres ou sous atmosphère inerte. Ainsi, l'organocatalyse est devenue très attractive et vient compléter les autres systèmes catalytiques tels que la catalyse métallique, la biocatalyse, l'électrocatalyse et la photocatalyse.

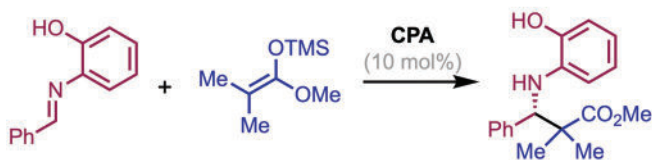
Selon leur mode d'activation, les organocatalyseurs peuvent se décliner en quatre grande famille : les bases de Lewis, les acides de Lewis, les bases de Brønsted et les acides de Brønsted. Dans le domaine de l'organocatalyse énantiosélective, les acides de Brønsted chiraux représentent un fort potentiel en terme d'application synthétique en raison du grand nombre de réactions acido-catalysées. Les travaux pionniers de T. Akiyama [3] et de M. Terada [4] en 2004 ont permis de montrer l'efficacité des acides phosphoriques chiraux (CPA) dérivés du 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) pour des

réactions de Mannich énantiosélectives (*figure 1*). Lors de ces études, il a été montré que la nature des substituants R, en position -3,3' du BINOL, introduits sur le squelette carboné des acides phosphoriques était cruciale pour contrôler le niveau d'énantiosélectivité.

Depuis ces premiers travaux en 2004, de nombreuses modifications ont été apportées à la structure de ces catalyseurs, afin d'être utilisés pour un grand nombre d'applications en catalyse énantiosélective [5]. Parmi les modifications structurales les plus significatives de ces catalyseurs, on peut citer notamment les CPA dérivés du TADDOL à chiralité centrale (dérivé de l'acide L-tartrique) ou d'autres dérivés à chiralité axiale tels que le VAPOL (dérivé du bisphénanthrol), le BIPHENOL (dérivé d'un bis-phénol) et le SPINOL (dérivé du 1,1'-spirobiindane). En 2012, D. Enders a décrit le premier CPA à chiralité planaire incorporant un motif [2,2]paracyclophane (*figure 2a*) [6]. La notion de chiralité planaire est attribuée à toute molécule chirale, dépourvue de centre stéréogène mais possédant deux éléments non coplanaires et dissymétriques. Parmi les structures les plus représentatives de cet élément de chiralité, on peut citer le (*E*)-cyclooctène, les métallocènes et les paracyclophanes substitués [7]. Dans le domaine de la catalyse énantiosélective, de nombreux ligands possédant une chiralité planaire ont été développés avec succès. À titre d'exemple, on peut citer les ligands des familles des Josiphos [8] et Phanephos (*figure 2b*) [9]. Ainsi, il paraît opportun de bénéficier du potentiel de la chiralité planaire et de l'appliquer au domaine de la catalyse énantiosélective par les acides de Brønsted.

Afin de répondre au cahier des charges pour l'obtention d'organocatalyseurs à chiralité planaire, notre équipe a proposé des nouvelles structures possédant un squelette paracyclophane de symétrie C₂. Le motif paracyclophane

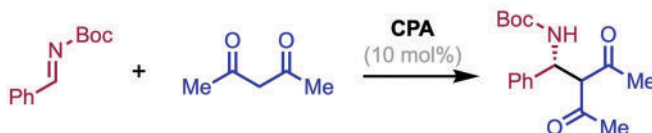
T. Akiyama : réaction de Mannich entre des 2-hydroxyphényl imines et des acétals de cétène silylés



Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 1566-1568

CPA	R	e.e. (%)
	H	0
	C ₆ H ₅	27
	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	60
	4-(CH ₃ O)C ₆ H ₄	52
	4-(NO ₂)C ₆ H ₄	87

M. Terada : réaction de Mannich entre des *N*-Boc imines et l'acetyl acetone



CPA	R	e.e. (%)
	H	12
	C ₆ H ₅	56
	4-Biphényl	90
	4-(β-Naphtyl)-C ₆ H ₄	95

Figure 1 - Travaux pionniers de T. Akiyama et M. Terada sur les CPA (acides phosphoriques chiraux) dérivés du BINOL [3].

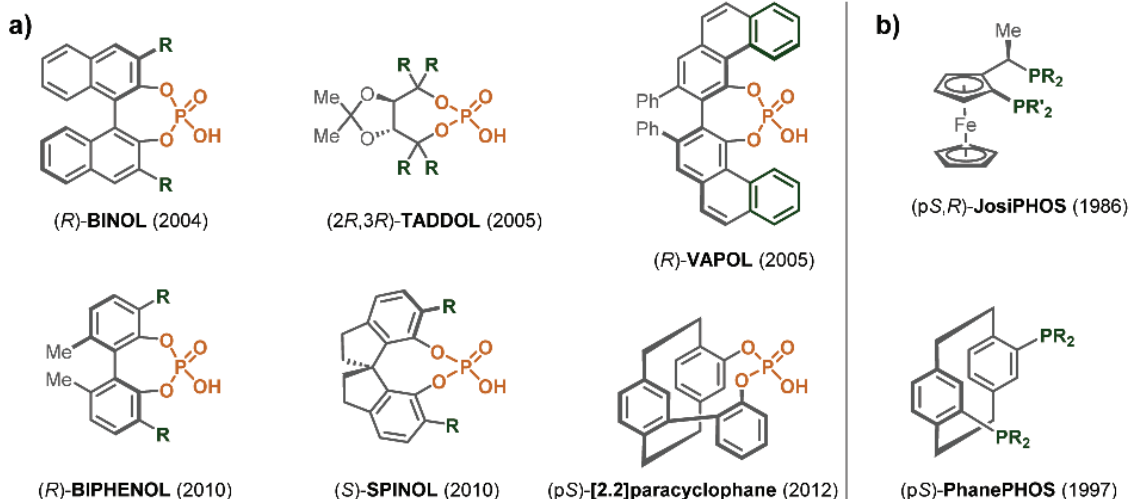


Figure 2 - a) Principaux squelettes carbonés des acides phosphoriques chiraux ; b) exemples de ligands à chiralité planaire.

est formé par deux noyaux aromatiques reliés, d'une part par une chaîne à 3 atomes O-P-O qui constitue la fonction acide phosphorique (*figure 3*), et d'autre part un espaceur rigide en position *para*. Enfin, deux substituants R sont présents en position *ortho* de la fonction acide phosphorique pour, à la fois, générer la chiralité planaire et moduler l'environnement stéréoelectronique du site catalytique.

Le premier défi a été de définir la nature de l'espaceur qui constitue la structure du paracyclophane. En effet, celui-ci doit assurer la stabilité configurationnelle de la structure paracyclophane tout en minimisant la tension de cycle au sein de cette structure. Pour rendre compte de la tension de cycle des paracyclophanes cibles, des réactions isodesmiques impliquant une réaction d'échange virtuelle de la fonction acide phosphorique (AP) à structure BINOL et des diols précurseurs du motif paracyclophane ont été calculées (*figure 4*). Les valeurs de ΔG associées à cette réaction ont permis de rendre compte de la tension de cycle au sein de la structure du paracyclophane. Nous avons considéré des espaceurs à 2, 3, 4

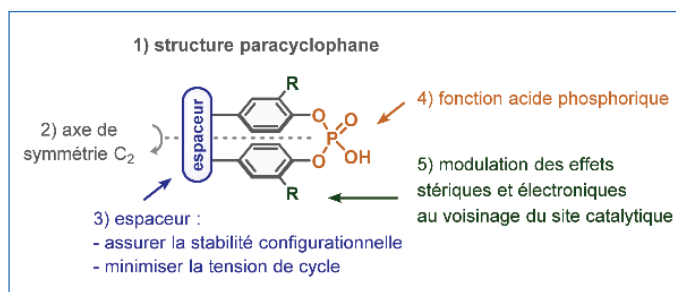


Figure 3 - Caractéristiques structurales des acides phosphoriques à chiralité planaire cibles.

et 5 atomes. Les espaceurs à 2 atomes présentent une valeur de ΔG très élevée. Les espaceurs à 3 atomes présentent des valeurs plus raisonnables comprises entre 17 et 43 kJ.mol⁻¹. Les valeurs les plus faibles sont observées avec des espaceurs portant des hétéroéléments, comme la chaîne -CH₂-Si(Me)₂-CH₂- ou un métallocène avec un atome de fer (ferrocène). Les espaceurs à 4 atomes, comme le biphénylène,

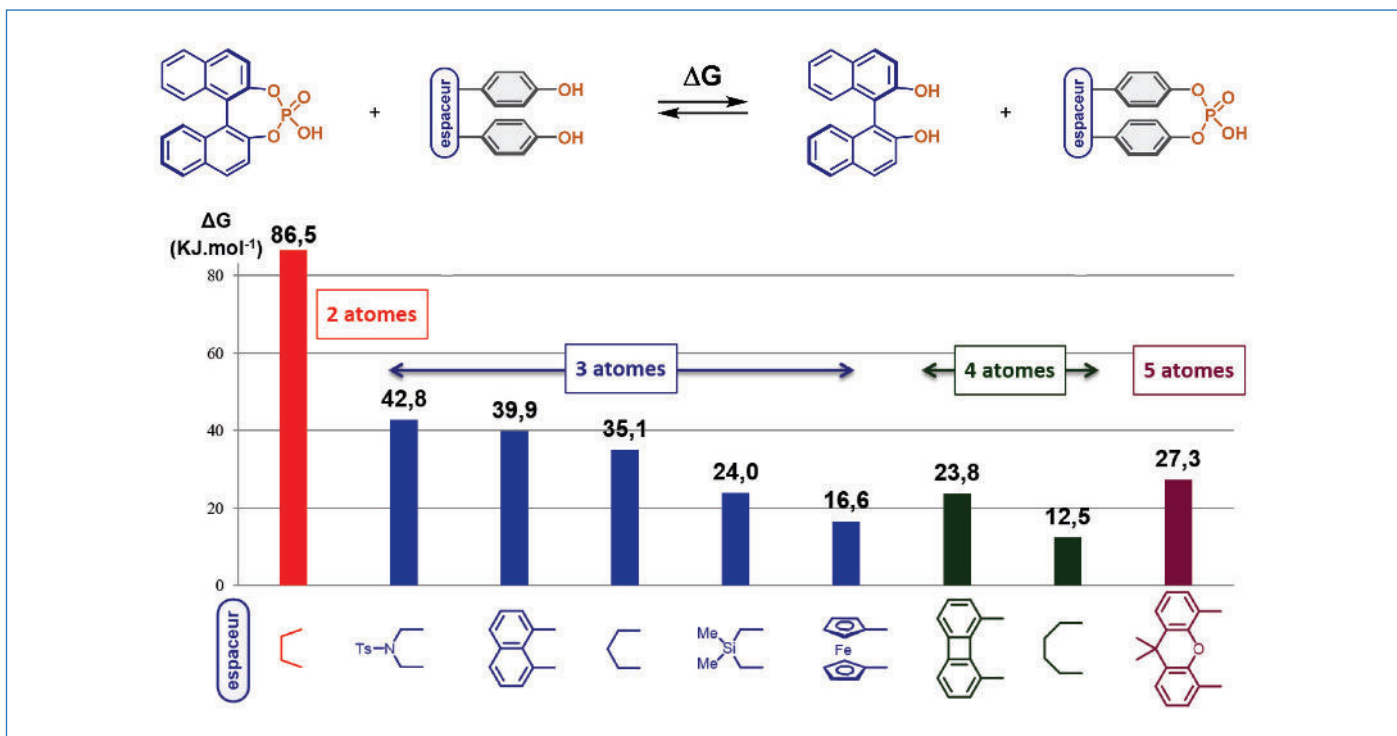


Figure 4 - Réaction isodesmique d'échange virtuel de la fonction acide phosphorique entre le BINOL et des diols précurseurs du motif paracyclophane.

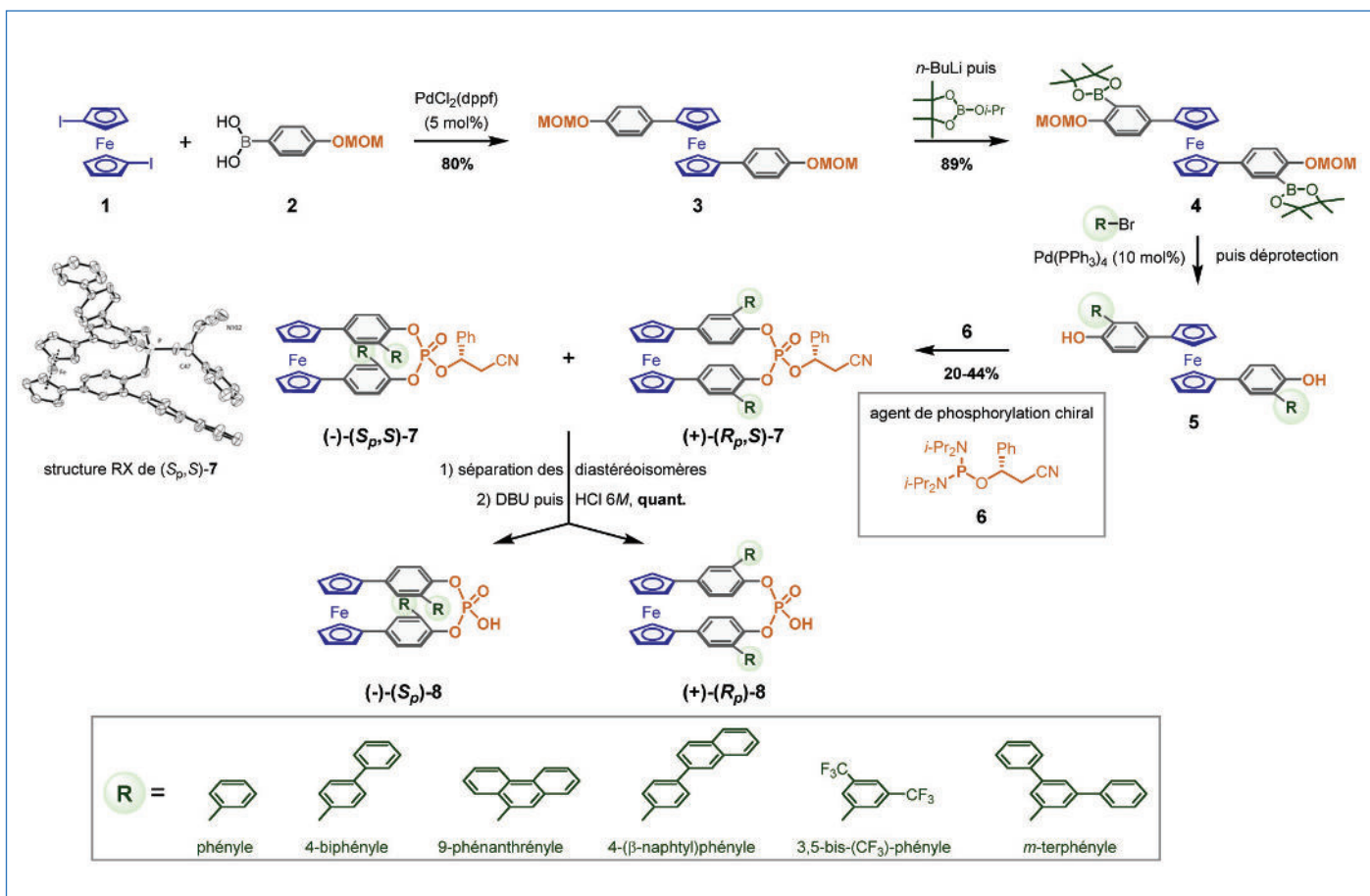


Figure 5 - Approche synthétique des acides phosphoriques (-)-(S_p)-8 et (+)-(R_p)-8 à motif ferrocène.

ou 5 atomes comme le xanthène présentent également des valeurs de ΔG relativement faibles.

Ces études théoriques ont permis d'identifier les deux espaceurs 1,1'-ferrocènediyle et le 1,8-biphénylènediyle [10]. La synthèse des acides phosphoriques à motif paracyclophane

est exemplifiée ci-dessus dans le cas de l'acide à motif 1,1'-ferrocènediyle (figure 5). La synthèse débute par une réaction de double couplage de Suzuki entre le 1,1'-diiodoferrocène 1 et l'acide boronique 2. Le groupement MOM (méthoxyméthyle) a permis la fonctionnalisation de 3 par métallation

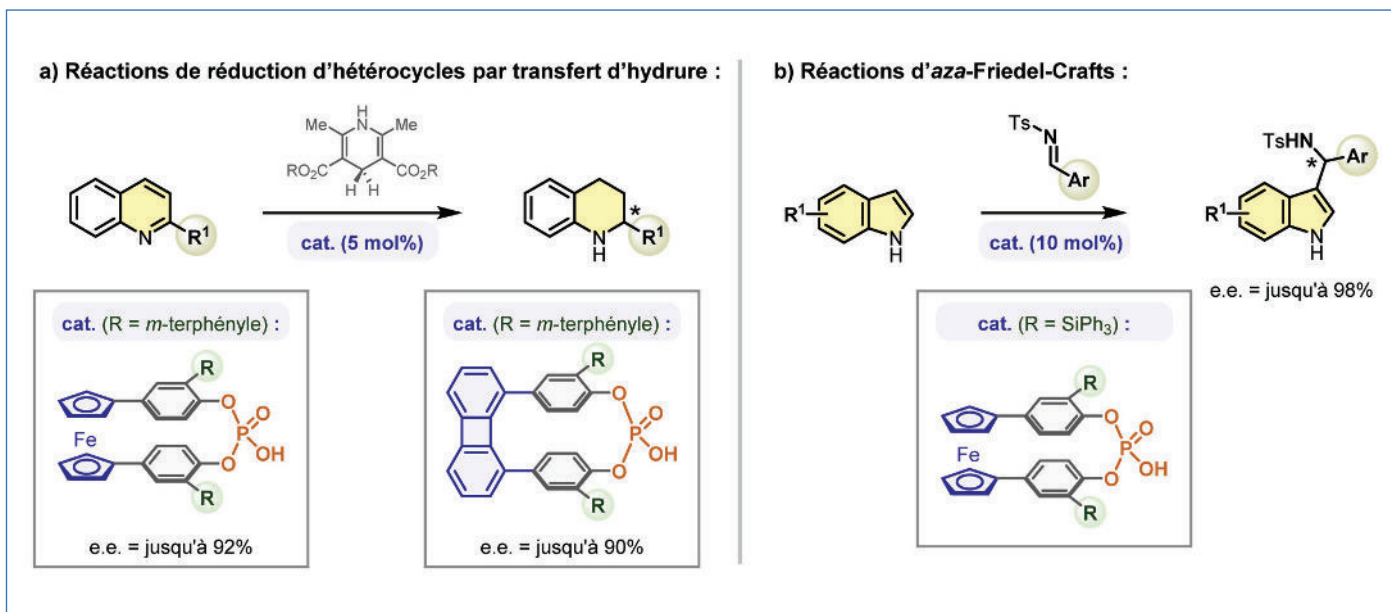


Figure 6 - Évaluation des CPA à chiralité planaire dans des réactions organocatalysées.

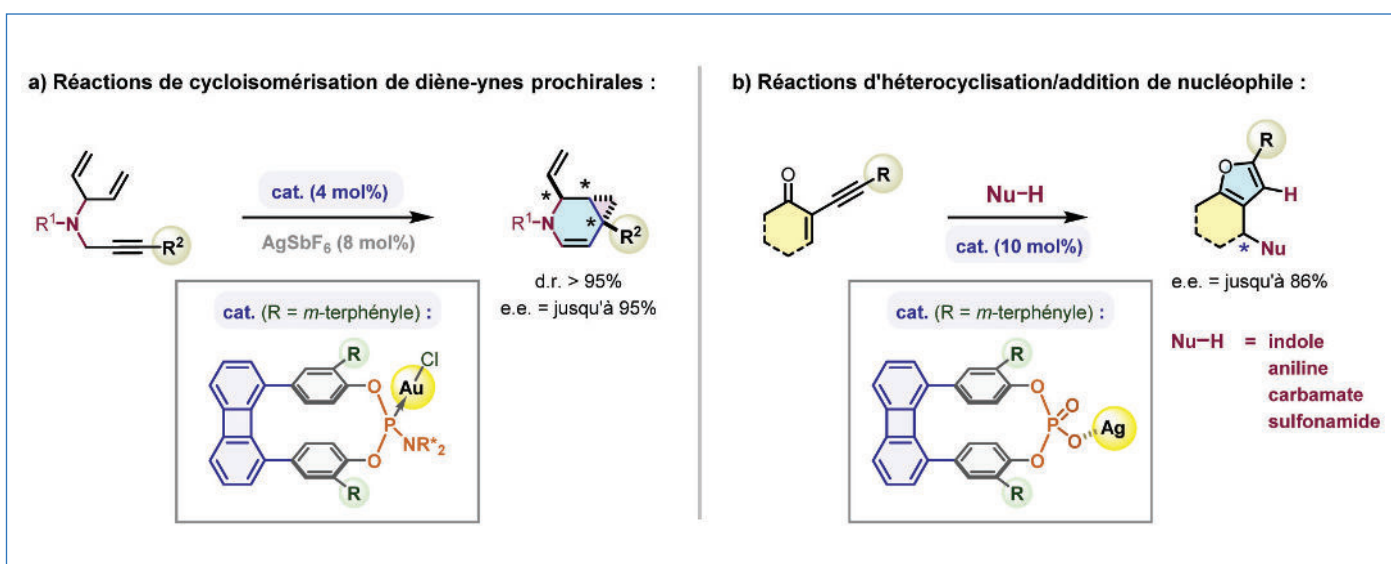


Figure 7 - Utilisation des paracyclophanes phosphorés à chiralité planaire en chimie organométallique.

ortho-dirigée pour conduire au bis-boronate **4**. Une réaction de double couplage de Suzuki sur le composé **4**, avec des dérivés aryliques bromés (R = phényle, 4-biphényle, 9-phénanthrényle, 4-(β -naphtyl)phényle, 3,5-bis-(CF₃)-phényle et *m*-terphényle) et libération de la fonction phénol, permet de conduire aux dérivés **5** diversement substitués. Il est important de préciser que les bisphénols **5**, précurseur des acides phosphoriques cibles, sont achiraux et la chiralité planaire sera générée au cours de l'étape de macrocyclisation. Ainsi, l'utilisation d'agents de phosphorylation couramment employés pour la synthèse des CPA (trichlorure de phosphore ou *Phos reagent*) conduirait dans notre cas à des macrocycles sous la forme d'un mélange racémique, nécessitant alors une étape de dédoublement. Ainsi, nous avons développé des nouveaux agents de phosphorylation chiraux (composé **6**) permettant d'obtenir les produits de macrophosphorylation **7** sous la forme de mélange de diastéréoisomères facilement séparables [11]. Une réaction en milieu basique avec du DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène), effectuée sur chacun des

phosphates **7**, conduit à la libération de la fonction phosphate par une réaction de β -élimination de la chaîne propionitrile. Enfin, un traitement en milieu acide permet l'obtention des CPA **8** sous leur forme énantiomériquement pure. Une voie de synthèse similaire a été appliquée pour la synthèse des CPA avec un espaceur 1,8-biphénylène-diyle [12]. L'efficacité de ces nouveaux CPA à chiralité planaire a pu être validée pour différentes réactions organocatalysées. Dans un premier temps, nos organocatalyseurs ont été évalués dans des réactions de réduction organocatalysées d'hétérocycles azotés par transfert d'hydruure en utilisant l'ester de Hantzsch comme hydruure organique (figure 6a). Ces nouveaux CPA à chiralité planaire ont montré une bonne activité catalytique et de bonnes sélectivités, avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 92 % [13]. L'efficacité de ces nouveaux catalyseurs a également été évaluée dans des réactions organocatalysées de *aza*-Friedel-Crafts entre des dérivés indoliques et des *N*-tosylaldimines qui conduisent à des 3-indolyl-méthanamines (figure 6b).

Ces nouveaux CPA à chiralité planaire ont montré une bonne activité catalytique et une bonne sélectivité avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 98 % [14].

Par la suite, ces mêmes paracyclophanes phosphorés à chiralité planaire ont également été mis à profit en catalyse organométallique énantiosélective. Des phosphoramidites (ligand de type-L) à chiralité planaire ont été préparés et utilisés comme ligand de complexes organométalliques d'Au(I). Ces complexes ont été utilisés pour des réactions de cycloisomérisation de diène-ynes prochirales énantiosélectives pour la formation de bicyclo[4.1.0]heptènes possédant trois centres stéréogéniques contigus, dont un quaternaire (figure 7a) [15]. D'autre part, des phosphates d'argent (ligand de type-X) ont été préparés et utilisés en catalyse organométallique asymétrique pour des réactions asymétriques dirigé par le contre-anion. Notamment, des réactions tandem hétéro-cycloisomérisation d'un substrat incorporant un motif 2-alcynyl- α -énone suivi de l'addition d'un nucléophile pouvant être un dérivé indolique, une aniline, un carbamate ou bien un sulfonamide, conduit à des composés furaniques bicycliques fusionnés (figure 7b) [16].

Ainsi, le potentiel de la chiralité planaire a pu être appliquée avec succès dans le domaine concurrentiel de l'organocatalyse asymétrique par les acides de Brønsted chiraux, via le développement d'une nouvelle famille de paracyclophanes phosphorés à chiralité planaire. Ces paracyclophanes phosphorés possédant une fonction acide phosphorique ont pu être valorisés dans différentes réactions organocatalysées telles que des réactions de réduction d'hétérocycles ou bien des réactions de aza-Friedel-Craft. De plus, ce même châssis moléculaire paracyclophane phosphoré et à chiralité planaire a pu trouver des applications dans un autre domaine de la catalyse, celui de la catalyse organométallique en tant que ligand de type-L ou ligand de type-X.

Jean-Francois BETZER remercie le CNRS, l'ICSN, l'ANR pour le soutien financier au développement de ce projet (Chiracid, ANR-11-BS07-0002), ainsi que toutes les personnes impliquées dans le travail présenté dans cet article, en particulier les Dr. Guillaume Force, Gilles Frison, Nayan Ghosh, Kevin Isaac, Gaëtan Le Duc, Hortense Lauwick, Yvette Lock Toy Ki, Angela Marinetti, Julien Pastor, Pascal Retailleau, Jérémy Stemper, Arnaud Voituriez et Zhiyong Wu.

[1] U. Eder, G. Sauer, R. Weichert, New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, p. 496-497. Z.G. Hajos, D.R. Parrish, Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, p. 1615-21.

- [2] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 2395-96. K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, p. 4243-44.
- [3] T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, p. 1566-68.
- [4] D. Uraguchi, M. Terada, Chiral Brønsted acid-catalyzed direct Mannich reactions via electrophilic activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, p. 5356-57.
- [5] A.G. Woldegiorgis, Z. Han, X. Lin, Recent advances in chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric organic reactions: An overview, *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1297, 136919. A. Rahman, X. Lin, Development and application of chiral spirocyclic phosphoric acids in asymmetric catalysis, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, p. 4753-77.
- [6] D. Enders, M. Ludwig, G. Raabe, Synthesis and application of the first planar chiral strong Brønsted acid organocatalysts, *Chirality*, **2012**, 24, p. 215-222.
- [7] R. López, C. Palomo, Planar chirality: a mine for catalysis and structure discovery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61, e202113504.
- [8] H.-U. Blaser, W. Brieden, B. Pugin, F. Spindler, M. Studer, A. Togni, Solvias Josiphos ligands: from discovery to technical applications, *Top. Catal.*, **2002**, 19, p. 3-16.
- [9] P.J. Pye, K. Rossen, R.A. Reamer, N.N. Tsou, R.P. Volante, P.J. Reider, A new planar chiral bisphosphine ligand for asymmetric catalysis: highly enantioselective hydrogenations under mild conditions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, p. 6207-08.
- [10] J. Stemper *et al.*, [3,3]Paracyclophanes as planar chiral scaffolds for the synthesis of new phosphoric acids, *Chem. Comm.*, **2013**, 49, p. 6084-86. J. Stemper *et al.*, Development of chiral phosphoric acids based on ferrocene-bridged paracyclophane frameworks, *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, p. 3613-24.
- [11] K. Isaac *et al.*, Chiral synthetic equivalents of 2-cyanoethyl tetraisopropylphosphorodiamidite: application to the synthesis and resolution of chiral phosphoric acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, p. 4099-06.
- [12] K. Isaac *et al.*, Planar chiral phosphoric acids with biphenylene-tethered paracyclophane scaffolds: synthesis, characterization, and catalytic screening, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, p. 9639-46.
- [13] J. Pastor *et al.*, Revised theoretical model on enantiocontrol in phosphoric acid catalyzed H-transfer hydrogenation of quinoline, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, p. 2779-87.
- [14] J. Stemper *et al.*, Silyl-substituted planar chiral phosphoric acids with ferrocene-bridged paracyclophane frameworks: synthesis, characterization, and uses in enantioselective aza-Friedel-Crafts reactions, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, 359, p. 519-526.
- [15] Z. Wu *et al.*, Planar chiral phosphoramidites with a paracyclophane scaffold: synthesis, gold(I) complexes, and enantioselective cycloisomerization of dienyne, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, p. 3278-81.
- [16] G. Force *et al.*, Paracyclophane-based silver phosphates as catalysts for enantioselective cycloisomerization/addition reactions: synthesis of bicyclic furans, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, p. 3356-66.

Jean-Francois BETZER,
Chercheur, Institut de Chimie des Substances Naturelles,
CNRS-UPR 2301, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

* jean-françois.betzer@cnrs.fr

