

Organocatalyse énantiosélective par activation nucléophile

Résumé L'activation nucléophile par des organocatalyseurs est connue depuis longtemps notamment avec l'emploi désormais classique de la 4-diméthylaminopyridine ou DMAP développée indépendamment par Steglich et Litvinenko. La version énantiosélective de ce type d'activation nucléophile a émergé quant à elle au début des années 90. En effet, des catalyseurs chiraux nucléophiles offrent la possibilité d'obtenir des briques moléculaires souvent avec une excellente énantiosélectivité, devenant un outil incontournable et efficace dans la boîte à outils du chimiste de synthèse.

Mots-clés Désymétrisation, dédoublement cinétique, diols, amplification d'énantiosélectivité.

Abstract Enantioselective organocatalysis by nucleophilic activation

Nucleophilic activation by organocatalysts is well known for a long time with the use of the 4-dimethylaminopyridine or DMAP developed independently by Steglich and Litvinenko. The enantioselective version of the nucleophilic activation emerged at the early 90's. Indeed, nucleophilic chiral catalysts offer the possibility to prepare molecular building block often with excellent enantioselectivity, thus becoming an essential and efficient tool in the toolbox of the synthetic organic chemists.

Keywords Desymmetrisation, kinetic resolution, diols, amplification of enantioselectivity.

Des organocatalyseurs nucléophiles avant l'avènement de l'organocatalyse

Les travaux de Vedejs [1] employant des phosphines chirales dans des réactions d'acylation d'alcools au début des années 90 constituent le point de départ de l'organocatalyse nucléophile énantiosélective. À la suite de cette étude, plusieurs groupes ont développé des catalyseurs nucléophiles principalement basés sur des centres azotés. Parmi ceux-ci, la DMAP de Fu [2] a montré des performances exceptionnelles dans de multiples transformations. Parmi la diversité des études menées, on peut citer les travaux d'Oriyama [3] avec des diamines, de Maruoka [4] avec des carbènes, de Birman et de Smith avec les isothiourées [5] et, plus récemment, les oxydes de pyridines avec les travaux de Xie, Tian et Guo [6] et bien d'autres (figure 1).

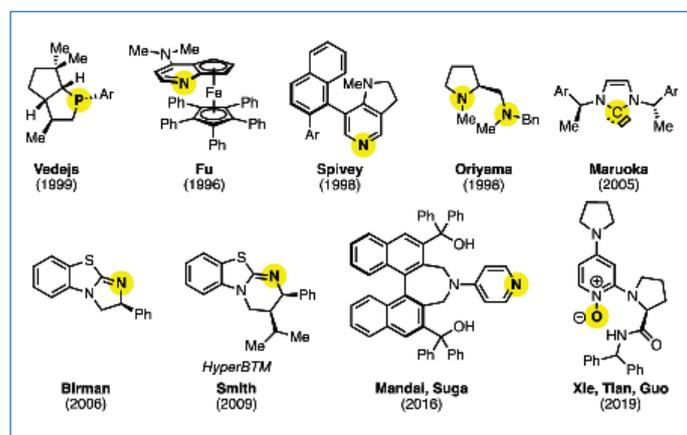


Figure 1 - Sélection d'organocatalyseurs nucléophiles chiraux.

Ces catalyseurs permettent d'activer des électrophiles (E-X) vis-à-vis de nucléophiles (NuH) (figure 2). En effet, un catalyseur nucléophile chiral peut faciliter une transformation entre un nucléophile et un électrophile en réagissant plus rapidement avec ce dernier, permettant d'induire une énantiosélectivité

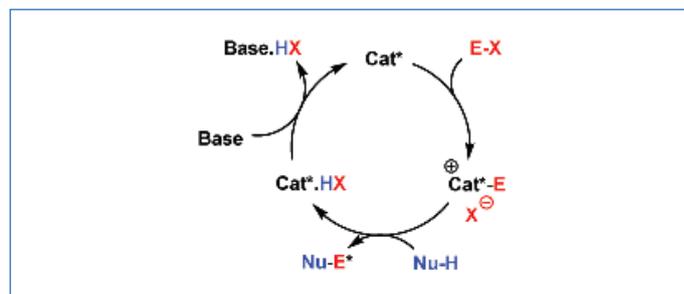


Figure 2 - Cycle catalytique classique en organocatalyse nucléophile.

en formant un intermédiaire covalent chiral. Ce dernier est plus électrophile que l'électrophile initial, accélérant ainsi la réaction. Plusieurs types d'électrophiles peuvent être envisagés pour la formation énantiosélective de liaisons C-O, C-N, C-C, O-Si...

L'acylation énantiosélective : une réaction de choix pour l'organocatalyse nucléophile

Notre groupe s'est plus particulièrement investi dans la formation énantiosélective de liaisons C-O par transfert d'acyle sur des alcools *via* des processus de désymétrisation ou de dédoublement cinétique. Nous avons relevé des défis synthétiques pour chacune des transformations envisagées.

La première réaction que nous avons étudiée a porté sur la désymétrisation de composés *meso* de diols primaires [7] (figure 3) qui sont plus classiquement désymétrisés par des enzymes. Ici, nous avons employé la DMAP de Fu. Ce type de transformation a permis par ailleurs dans plusieurs cas de contrôler la stéréochimie de centres quaternaires tétra-substitués. Lors de cette étude, nous avons pu constater des phénomènes d'amplification d'énantiosélectivité montrant un avantage supplémentaire à ce type de transformation. En effet, l'énantiosélectivité progresse au cours du temps du fait de l'intrication d'un processus de désymétrisation et de dédoublement cinétique.

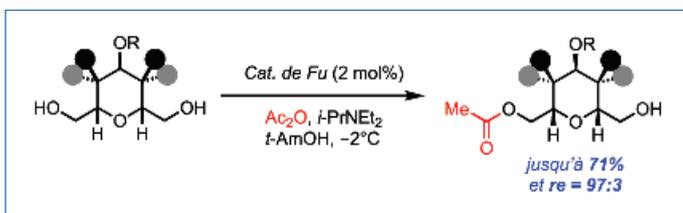


Figure 3 - Désymétrisation de diols *meso* primaires.

L'amplification d'énantiosélectivité de l'observation à son emploi stratégique

L'étude de la désymétrisation de diols *meso* 1,3 acycliques, en employant l'HyperBTM développé par Andrew Smith, a permis d'obtenir des monoesters avec dans plusieurs cas une quasi énantiopureté (figure 4) [8]. Ici encore, une amplification d'énantiosélectivité [9] permet d'expliquer en partie le niveau de discrimination entre les deux groupes hydroxyles énantiotopes. Cette méthodologie a permis la synthèse totale de la diospongine A de manière extrêmement efficace en employant une unique étape catalytique énantiosélective.

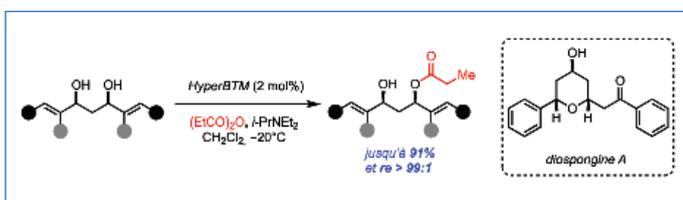


Figure 4 - Désymétrisation de diols *meso* acycliques.

L'exploration des phénomènes d'amplification d'énantiosélectivité nous a conduit à étudier le double dédoublement cinétique (DoCKR) de diols 1,3 *anti* racémiques (figure 5) [10]. Dans ce scénario, deux réactions énantiosélectives successives permettent de transformer sélectivement l'un des deux énantiomères du diol en diester alors que l'autre énantiomère du diol n'est pratiquement pas transformé, permettant de récupérer ce dernier souvent de manière hautement énanti enrichie. Nous nous sommes appuyés sur cette méthodologie pour obtenir la cryptocaryalactone en seulement 7 étapes de synthèse. En collaboration avec le groupe d'Andrew Smith, nous avons pu transposer ce type de DoCKR en procédé microfluidique avec l'emploi d'une isothiourée supportée [11].

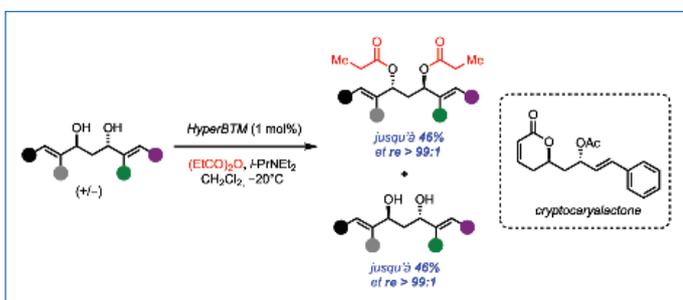


Figure 5 - DoCKR de diols *anti* racémiques acycliques.

C'est en étudiant la DoCKR de diols *anti* difluorés en collaboration avec les docteurs Adrien Quintard et Maurice Médebielle qu'une interaction stabilisante a pu être mise en évidence entre le catalyseur acylé de type isothiourée chirale et le motif CF₂ présent dans le substrat [12]. Cette interaction permet

d'induire une meilleure reconnaissance entre les énantiomères du substrat et, par conséquent, accroît la sélectivité dans le dédoublement de α,α -difluorhydrines racémiques (figure 6).

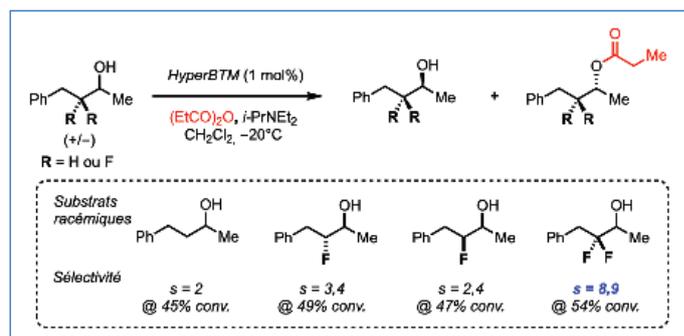


Figure 6 - Dédoublement cinétique de α,α -difluorhydrines.

Plus récemment, nous avons pu montrer que des stratégies indirectes d'acylation d'alcools secondaires permettent de contrôler des centres stéréogènes adjacents, qu'ils s'agissent d'alcools tertiaires [13], de centres fluorés tétrasubstitués [14] ou de centres tétrasubstitués (figure 7) [15]. Le contrôle de la fonctionnalisation sélective de tels motifs est un défi en synthèse, d'autant plus en employant la catalyse organique.

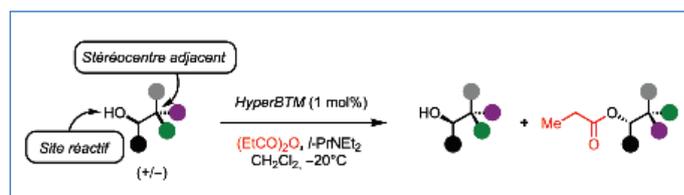


Figure 7 - Stratégie indirecte de contrôle de centre adjacent.

L'organocatalyse énantiosélective par des espèces nucléophiles est un outil puissant pour l'obtention de molécules hautement énanti enrichies et reste un domaine de recherche toujours très actif.

- [1] E. Vedejs, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 3358-59 ; pour revue, A. Spivey, S. Arseniyadis, *Topics in Current Chemistry: Asymmetric Organocatalysis*, **2010**, *291*, p. 233-280.
- [2] Pour revue : G.C. Fu, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, p. 542-547.
- [3] T. Oriyama, K. Imai, T. Hosoya, T. Sano, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, p. 397-400.
- [4] T. Kano, K. Sasaki, K. Maruoka, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, p. 1347-49.
- [5] Pour revue : J. Merad, J.-M. Pons, O. Chuzel, C. Bressy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, p. 5589-10.
- [6] M.-S. Xie et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 19226-238.
- [7] C. Roux, M. Candy, J.-M. Pons, O. Chuzel, C. Bressy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 766-770.
- [8] J. Merad et al., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, p. 2118-21.
- [9] C. Bressy, *L'Actualité Chimique* n° 436, **2019**, p. 63-64, rubrique « Un point sur » n° 61.
- [10] J. Merad et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 16052-056.
- [11] A. Brandolese et al., *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, p. 3620-27.
- [12] T. Desrués et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, p. 24924-929.
- [13] T. Desrués et al., *Org. Lett.*, **2021**, *23*, p. 4332-36.
- [14] N. Shao et al., *Chem. Eur. J.*, **2022**, e202103874.
- [15] X. Liu et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, e202101475.

Julien ANNIBALETTO, maître de conférences et **Cyril BRESSY***, professeur.

Institut des Sciences Moléculaires (iSM2), UMR 7313 CNRS-Aix-Marseille Université.

*cyril.bressy@univ-amu.fr