

La catalyse coopérative, une synergie très positive !

Résumé Dans un contexte de réduction de consommation énergétique, la catalyse apparaît comme un enjeu majeur permettant des transformations dans des conditions plus douces. Elle intervient aussi dans les mécanismes fondamentaux de la vie au travers des enzymes. Les chimistes se sont ainsi inspirés des enzymes pour concevoir des complexes catalytiques encore plus efficaces, reposant sur la coopérativité entre le métal central et son environnement immédiat, à savoir ses ligands, chacun jouant un rôle essentiel dans le mécanisme catalytique.

Mots-clés Catalyse homogène, coopérativité métal-ligand, multi-coopérativité, complexe pince, palladium.

Abstract Cooperative catalysis, a very positive synergy!

In a context of reducing energy consumption, catalysis appears to be a major issue allowing transformations under gentler conditions. It also intervenes in the fundamental mechanisms of life through enzymes. Chemists have thus taken inspiration from enzymes to design even more efficient catalytic complexes, based on the cooperativity between the central metal and its immediate environment, namely its ligands, each playing an essential role in the catalytic mechanism.

Keywords Homogeneous catalysis, metal-ligand cooperativity, multi-cooperativity, pincer complex, palladium.

La catalyse, un pilier du monde moderne et de la nature

La catalyse est impliquée à un moment donné dans la chaîne de production de 80 % des produits manufacturés. Que ce soit dans le raffinage du pétrole, le transport, l'alimentation, la pharmacie, les plastiques (et bien plus encore), on estime que les processus catalysés contribuent jusqu'à 30 % du PIB mondial, ce qui constitue un enjeu majeur de notre monde moderne [1]. La catalyse avec des métaux de transition, en particulier les métaux du groupe 10 (nickel, palladium, platine) a révolutionné la chimie de synthèse. Ces métaux sont notamment utilisés en catalyse homogène avec des ligands qui modulent les propriétés du métal pour atteindre l'activité et la sélectivité souhaitées [2-3]. Dans la nature et les systèmes biologiques, la catalyse est principalement le fait d'enzymes. Il s'agit de protéines dotées de structures 3D complexes possédant, au sein d'une poche, un environnement spécifique

favorisant la réaction (remarque : la poche enzymatique peut se déformer en fonction du milieu et des conditions), l'ensemble étant considéré comme le site actif.

En prenant pour exemple la lactate racémase – enzyme dont la capacité de racémisation de l'acide lactique joue un rôle important dans de nombreux micro-organismes (*figure 1*) –, on remarque que le positionnement des différents acides aminés (appelés résidus et représentés en rouge au sein de la *figure 1*) confère à chacun un rôle bien défini. La glutamine Gln295 et la lysine Lys298 permettent le bon positionnement du substrat DL-lactate par une interaction avec le groupe carboxylate de celui-ci. Les histidines His108/174 favorisent la déprotonation du groupe hydroxyle du DL-lactate, déclenchant un transfert d'hydrure du substrat vers l'atome de carbone coordonné au nickel [4]. Le pyruvate ainsi formé est ensuite susceptible de réagir avec l'hydrure sur les deux faces du groupe carbonyle. Ainsi, le D (ou L)-lactate énantiopur est converti en mélange racémique.

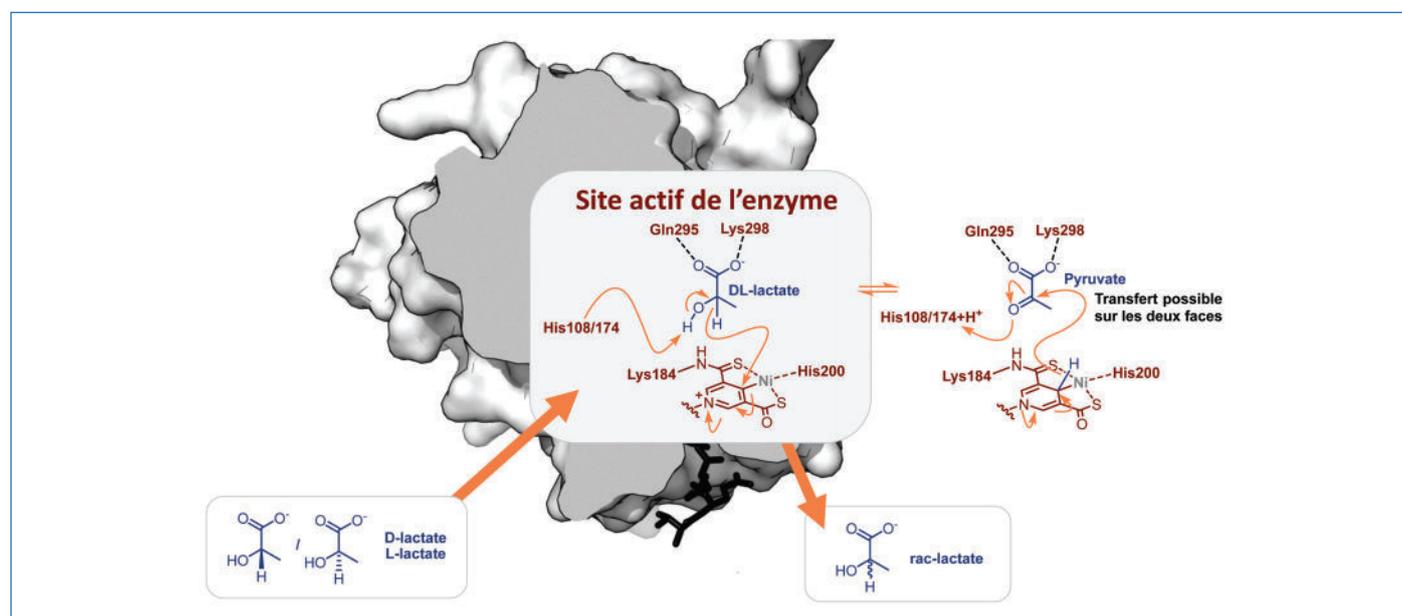


Figure 1 - Illustration du mode d'action du site actif de l'enzyme lactate racémase. (Image d'enzyme extraite de Wikipédia sous licence Creative Commons).

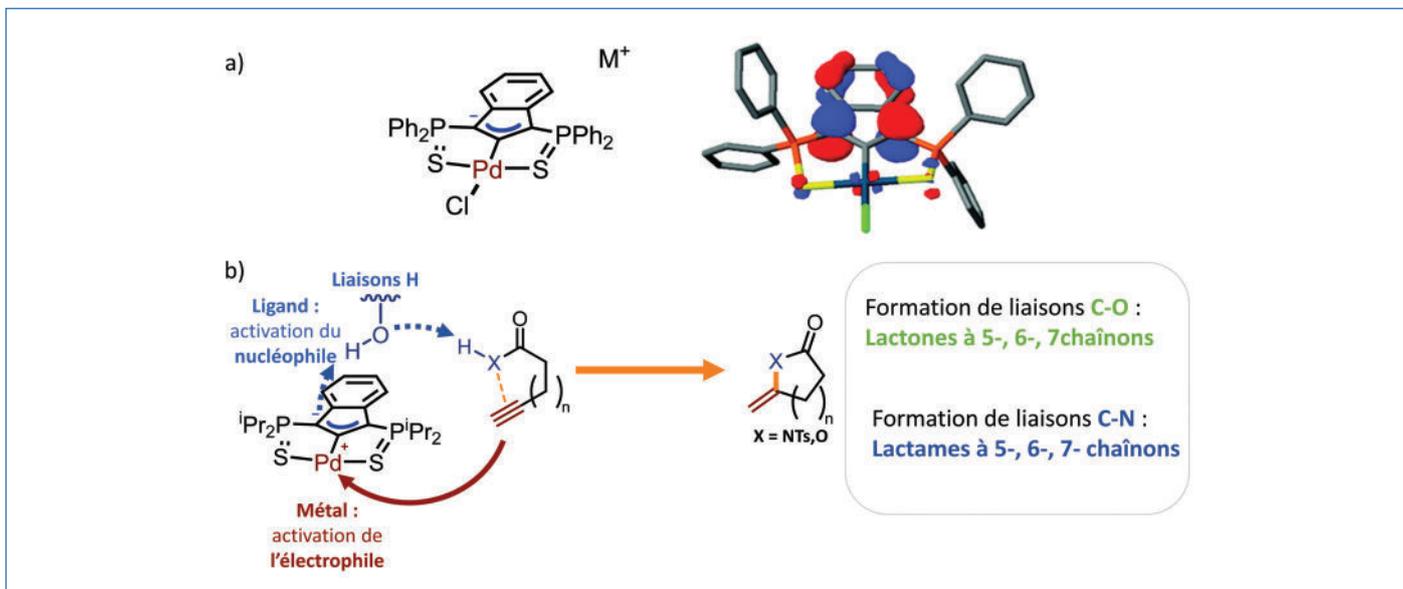


Figure 2 - a) Complexe pince de palladium (à gauche) et représentation de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée. On remarque ici (à droite) les lobes en positions C1 et C3. b) Application en catalyse du complexe dans le cadre de réactions de cycloisomérisation.

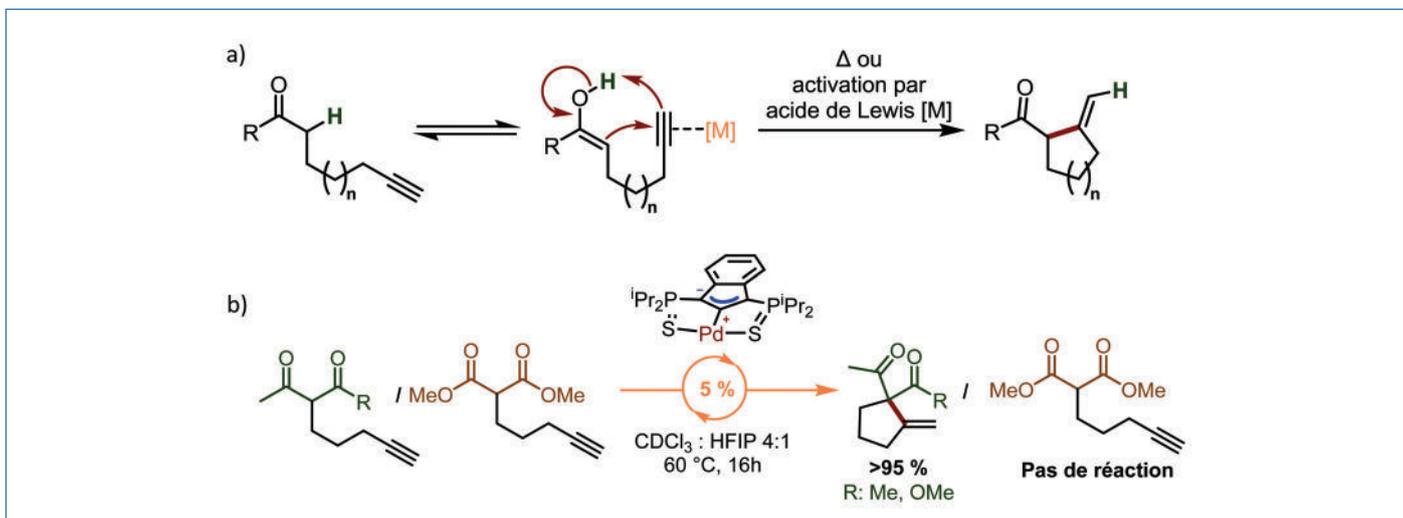


Figure 3 - a) Schéma réactionnel général de la réaction de Conia-ène. b) Complexe de palladium non innocent appliqué à la cycloisomérisation de céto-esters et dicétones. Le rendement est déterminé ici par RMN ¹H en utilisant le 1,2,4,5-tétraméthylbenzène comme standard interne.

C'est ce mode d'action au sein de l'enzyme, où plusieurs sites agissent de concert, qui a inspiré les chimistes pour développer des ligands qui ne font pas que « simplement » moduler les propriétés stéréoelectroniques du métal, mais jouent également un rôle chimique au sein du cycle catalytique : on appelle cela la coopérativité métal-ligand (« metal-ligand cooperativity », MLC) [5-6]. Il est intéressant de noter que, jusqu'à présent, le ruthénium et l'iridium sont les métaux prédominants en MLC et, malgré leur prévalence en catalyse, les métaux du groupe 10 (Ni, Pd, Pt) ont été peu explorés.

La catalyse coopérative avec les métaux du groupe 10 : une approche originale et prometteuse

Dans ce contexte, l'équipe LBPB (Ligands bifonctionnels et polymères biodégradables) du LHFA (Laboratoire hétérochimie fondamentale et appliquée) a introduit un complexe original de palladium (et de platine) basé sur un squelette indènediide [7]. Le ligand est lié au métal par l'atome de carbone (position C2) ainsi que par deux bras thiophosphinoyl

(fonction P=S, figure 2) : on parle ici de ligand pince. L'originalité de ce système réside en son caractère bifonctionnel avec la combinaison d'un métal acide de Lewis et d'un site basique sur ligand. En effet, la position C1 (ou C3 par mésomérie) sur le cycle à cinq carbones du ligand est particulièrement riche en électrons, comme illustré sur la représentation de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée, HOMO (figure 2a). Ainsi, le ligand est capable d'activer des pro-nucléophiles par déprotonation, alors que le centre métallique est capable d'activer des électrophiles par activation π (figure 2b). L'ajout de donneurs de liaisons hydrogène adaptés (figure 2b, en bleu) comme le 4-nitrocatechol, ou 1,2,3-benzène-triol, a permis de révéler la capacité particulièrement intéressante de ce système à catalyser la formation de lactones (formation d'une liaison C-O) et lactames (formation d'une liaison C-N) par cycloisomérisation à partir d'acides alcynoïques ou de N-tosyl alcynylamides [7-8].

Dans le cadre de cette thèse, le premier objectif était d'élargir cette réactivité à la formation de liaisons C-C, une application rare en MLC. Pour y parvenir, la réaction de Conia-ène a été identifiée comme une réaction pertinente (figure 3a) [9].

Il s'agit aussi d'une réaction de cycloisomérisation dont l'intérêt synthétique a été longuement limité par les conditions rigoureuses nécessaires (température de réaction souvent supérieure à 250 °C). La récente émergence de conditions catalytiques plus douces a ravivé l'intérêt pour cette réaction, mais les systèmes existants sont tout de même peu nombreux et limités en termes de substrats. Il était donc intéressant d'explorer un système coopératif pouvant relever les défis proposés par cette réaction [9].

En utilisant un donneur de liaisons hydrogène adapté (l'hexafluoroisopropanol HFIP), la cyclisation des motifs dicéto- et céto-esters dans des conditions relativement douces (60 °C) a été réalisée, mais les substrats de type diester restent inaccessibles (figure 3b). Cette différence de réactivité peut être expliquée en comparant les pKa des couples substrats/énolates des partenaires (dicéto- : 13,3 ; céto-ester : 14,2 ; diester : 16,4). Il est donc beaucoup plus délicat (environ mille fois !) de réaliser la déprotonation du substrat diester que celle du substrat dicéto-.

Pour promouvoir la réactivité des substrats de type diester, nous avons envisagé l'activation du dérivé carbonyle par un acide de Lewis (LA) dur. La combinaison d'acides de Lewis durs (pour l'activation du dérivé dicarbonylé) et mous (pour l'activation de l'alcyne) en réaction de Conia-ène a déjà été utilisée, en particulier avec les substrats dicéto- et céto-esters [9]. En revanche, la combinaison d'un acide de Lewis externe

et d'un système coopératif est rare dans la littérature (figure 4a).

Après un criblage d'additifs, Mg(OTf)₂ a été identifié comme particulièrement efficace et la cyclisation des motifs dicéto-, céto-ester et diester a été facilement réalisée dans des conditions douces à 25 °C. Avec ces nouvelles conditions, ce système catalytique a ensuite été utilisé pour d'autres substrats. La taille de cycle a pu être variée jusqu'à six, et même sept chaînons [10]. De plus, la cyclisation d'alcynes « internes » entraîne la formation d'alcènes avec une sélectivité (Z) complémentaire de celle des systèmes rapportés dans la littérature (E ou mélange Z/E). Cela est lié au mode d'action de ce catalyseur, reposant sur l'activation π (figure 4b, en rouge) contrairement à ceux d'autres systèmes décrits précédemment, certains impliquant une étape de carbométallation (figure 4b, en bleu) [9]. Ainsi, par son caractère général, son activité et sa sélectivité, le système multi-coopératif permet la synthèse de carbocycles et d'hétérocycles dans des conditions douces [10].

Pour généraliser un peu plus cette notion d'approche coopérative, un nouveau ligand pince a été conçu, mais qui possède cette fois-ci deux sites pouvant coopérer avec l'action du métal : l'un basé sur le phénomène d'aromatisation/désaromatisation du ligand par déprotonation du groupe méthylène (figure 5, à droite en vert), l'autre basé sur le caractère bifonctionnel de la liaison Pd-S – base de Lewis pour le soufre et

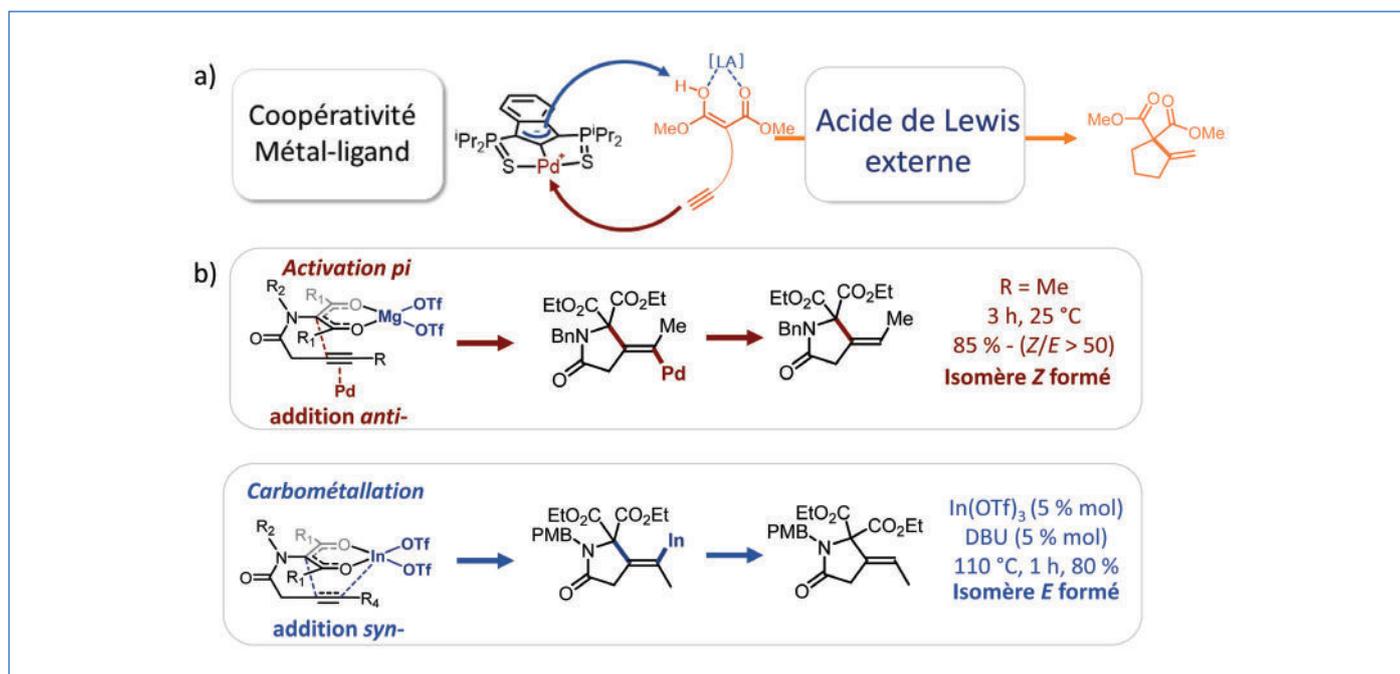


Figure 4 - a) Combinaison de la MLC avec un acide de Lewis (LA) externe dans le cadre du complexe indénediide et de la réaction de Conia-ène. b) La différence de sélectivité des alcènes formés provient de la différence de mécanisme du catalyseur.

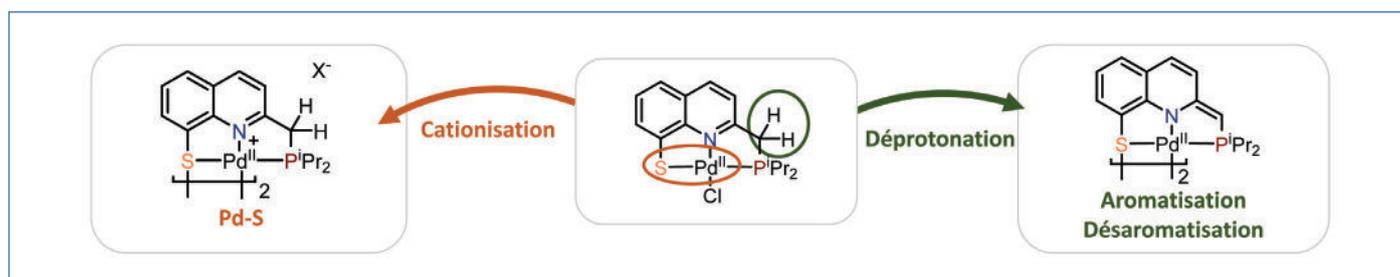


Figure 5 - Une plateforme commune pour deux modes de coopérativité.

acide de Lewis pour le palladium (*figure 5*, à gauche en orange) [11].

Intéressons-nous tout d'abord à l'espèce désaromatisée simplement générée par déprotonation (en présence de $t\text{BuOK}$) qui a été caractérisée notamment par RMN et DRX (*figure 5*, à droite en vert). Dans un premier temps, l'objectif était de prouver le caractère non innocent du ligand par des réactions stœchiométriques pour, ensuite, caractériser les espèces formées, en comprendre les mécanismes et aller vers l'utilisation en catalyse. Ainsi, en présence de *p*-méthoxyphénylacétylène, l'activation C-H de l'alcyne par le complexe restaure l'aromatisme du ligand avec formation d'un complexe palladium-alkynyl, caractérisé également par RMN et DRX (*figure 6a*).

Après avoir prouvé le caractère non innocent du ligand, le comportement en catalyse de ce complexe a ensuite été étudié pour la déshydrogénation des amine-boranes. Lors

de ces travaux de recherche, un exemple rare de complexe de palladium hydruure portant un atome d'hydrogène acide au sein d'un ligand non innocent a été isolé et caractérisé, mettant en avant le caractère bifonctionnel du complexe (*figure 6b*).

Afin d'explorer le second mode de coopérativité basé sur la liaison palladium-soufre, il a tout d'abord fallu « libérer » un site de coordination sur le métal. En présence d'un abstracteur d'halogène, notamment $\text{Na}(\text{BPhF})_4$, un complexe de palladium dicationique est obtenu (*figure 6*, à gauche) [12]. L'activation stœchiométrique de liaisons Si-H par ce complexe conduit à la formation de liaisons S-Si et Pd-H (*figure 7*). Cette coopérativité sans précédent avec le palladium a été ensuite appliquée à l'hydrosilylation catalytique d'alcyne aromatiques et aliphatiques (*figure 7*). On remarque ici que l'isomère résultant de l'*anti*-addition est majoritaire dans le cas du diphénylacétylène ($\text{R} = \text{Ph}$) alors que pour l'hex-3-yne ($\text{R} = \text{Et}$) l'isomère d'addition *syn*- est majoritaire.

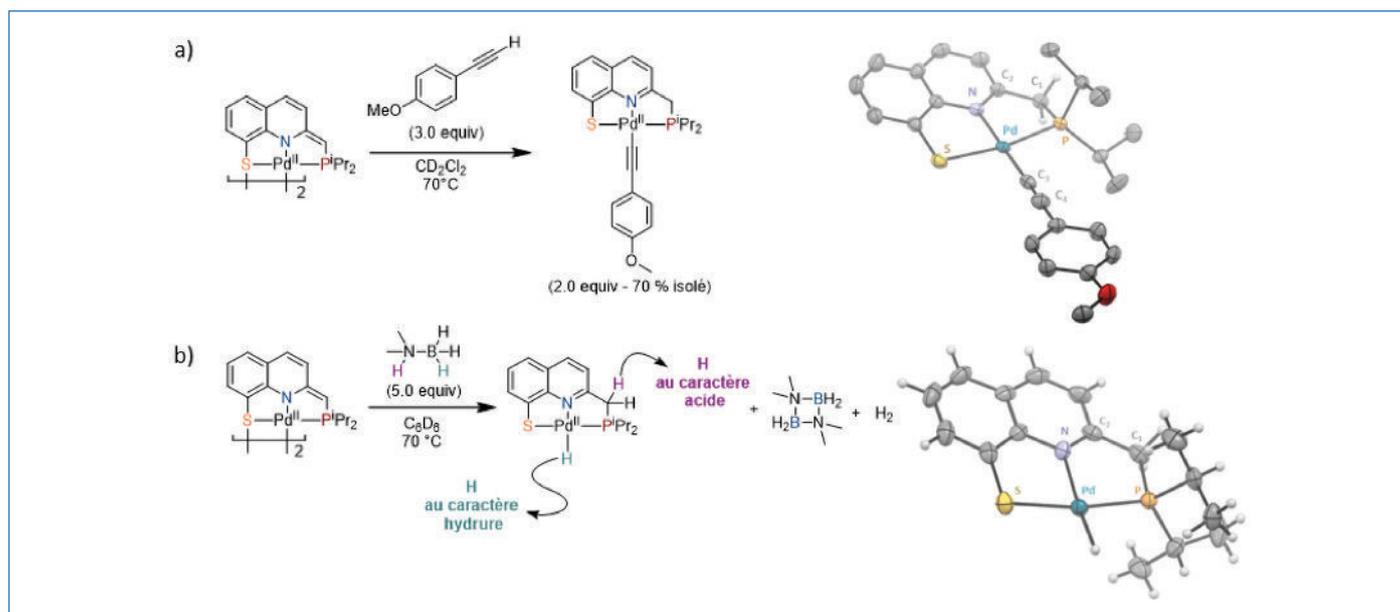


Figure 6 - a) Activation stœchiométrique de *p*-méthoxyphénylacétylène par le complexe de palladium désaromatisé et structure RX du complexe Pd-alkynyl résultant. b) Déshydrogénation catalytique de la diméthylamine borane par le complexe désaromatisé et structure RX du complexe aromatisé Pd-H résultant. Dans les deux cas, l'utilisation de solvants deutérés (CD_2Cl_2 et C_6D_6) permet le suivi de la réaction par RMN ^1H .

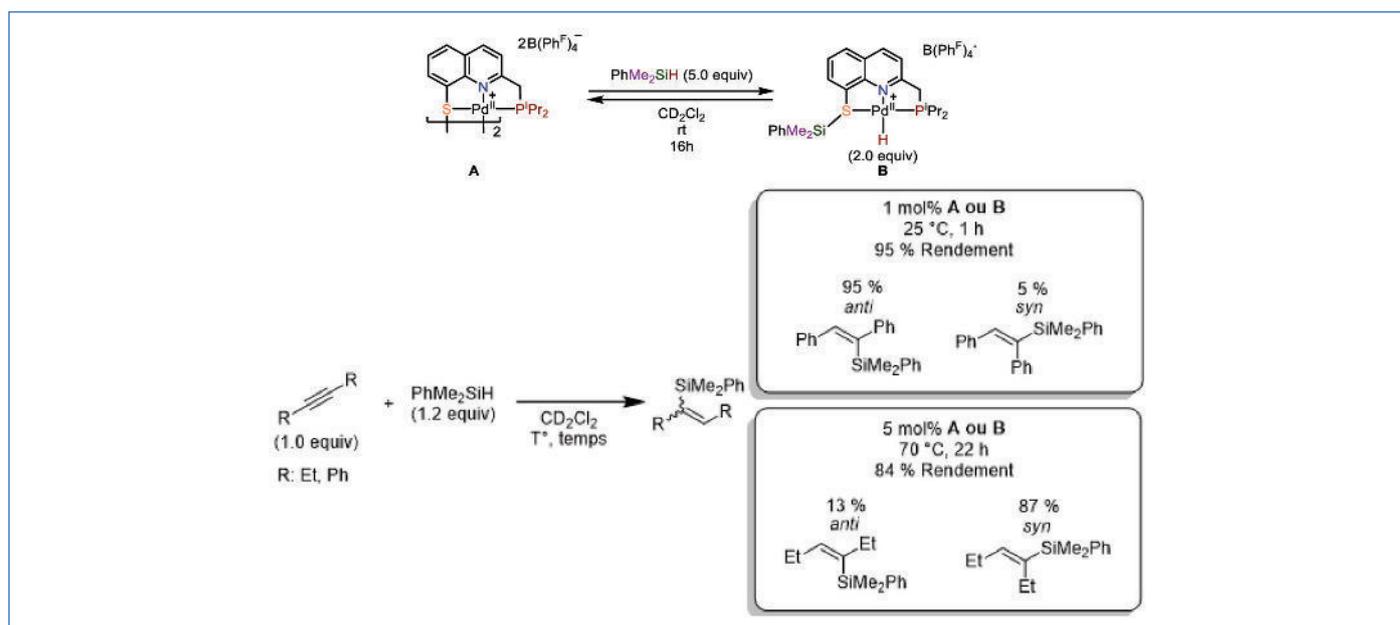


Figure 7 - Activation stœchiométrique de diméthylphénylsilane par coopérativité Pd-S et application à l'hydrosilylation catalytique d'alcyne.

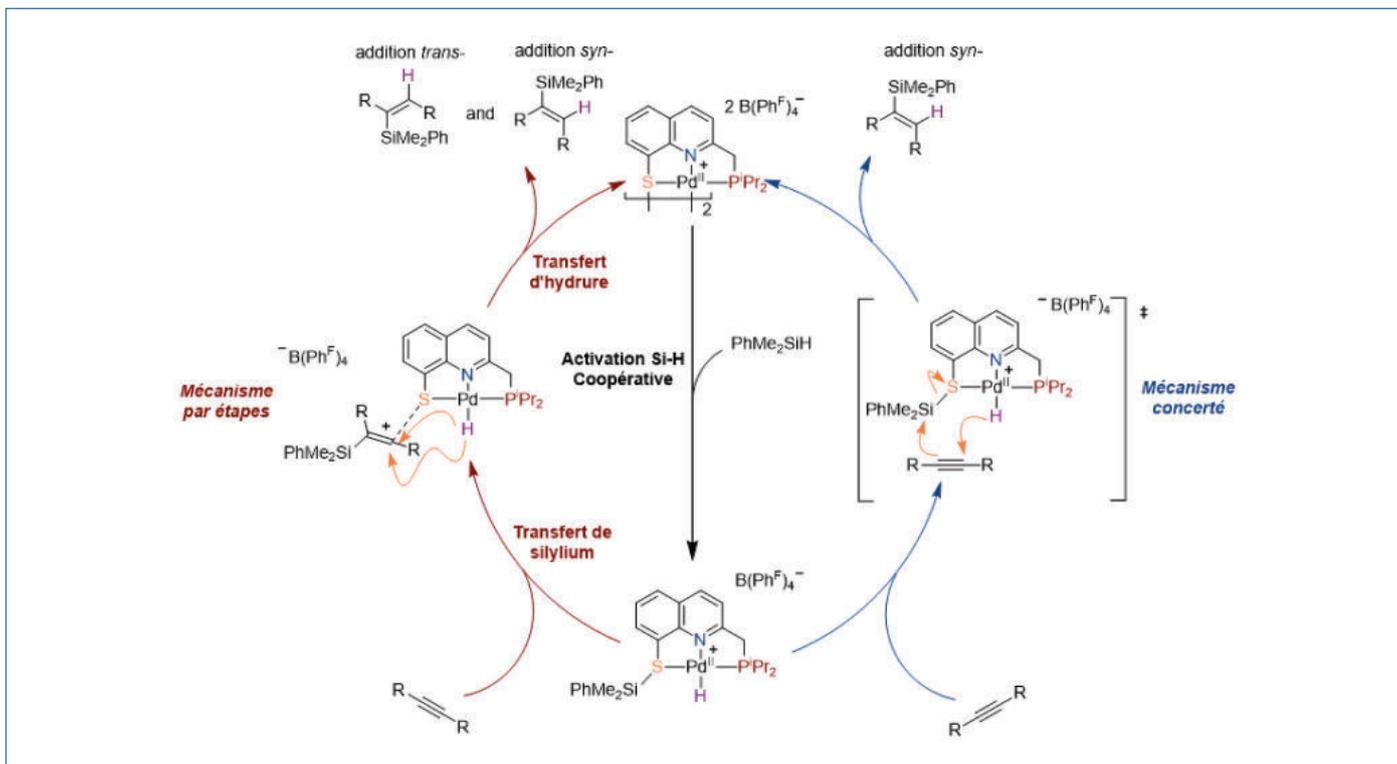


Figure 8 - Mécanismes concerté et par étapes proposés pour l'hydrosilylation catalytique par le complexe cationique de palladium, expliquant la différence de stéréochimie des produits d'hydrosilylation.

Il est intéressant de noter que les mécanismes usuels d'hydrosilylation avec le palladium (Chalk-Harrod et Chalk-Harrod modifié) [13] sont tous deux basés sur une étape élémentaire d'insertion d'alcyne qui est *syn*-sélective, et ne permettent pas d'expliquer la formation du produit d'hydrosilylation *anti*-. Un mécanisme alternatif a ainsi été proposé pour interpréter cette différence de sélectivité (figure 8). Après l'activation Si-H par le complexe, le transfert peut se faire de manière concertée (figure 8, à droite en bleu), comme c'est principalement le cas pour l'hex-3-yne, résultant en la formation majoritaire du produit d'addition *syn*-. Par ailleurs, le transfert peut se faire par étape avec un premier transfert de silylium formant un carbocation vinylique stabilisé qui est capable de former le produit d'addition *syn*- et *anti*- en réagissant avec le complexe Pd-H par les deux faces (figure 8, à gauche en rouge).

Lors de ces travaux de recherche, nous avons étendu les frontières de la coopérativité métal-ligand en l'associant à un acide de Lewis dur ($\text{Mg}(\text{OTf})_2$) pour la création de liaisons C-C. Pour aller plus loin, un nouveau ligand a été introduit présentant deux modes de coopérativité (l'un basé sur l'aromatisation/désaromatisation et l'autre sur la liaison Pd-S). La coopérativité a été démontrée au travers de réactions stœchiométriques et catalytiques. Dans le cadre de l'hydrosilylation d'alcyne, le système coopératif apporte même une diversité mécanistique par rapport aux systèmes connus. À ce jour, le mode d'action de ces complexes continue d'être exploré au sein du laboratoire, mais il est d'ores et déjà certain que l'approche coopérative offre un potentiel prometteur dans le développement de réactions catalytiques efficaces et originales.

- [3] P.D. Johnson, J.H. Sohn, V.H. Rawal, Synthesis of C-15 vindoline analogues by palladium-catalyzed cross-coupling reactions, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71(20), p. 7899-902.
- [4] T. Xu *et al.*, Nickel pincer model of the active site of lactate racemase involves ligand participation in hydride transfer, *PNAS*, **2017**, 114(6), p. 1242-45.
- [5] Y. Mum, D. Czarkle, Y. Rahamlm, Y. Shvo, (Cyclopentadienone)ruthenium carbonyl complexes-a new class of homogeneous hydrogenation catalysts, *Organometallics*, **1985**, 4(8), p. 1459-61.
- [6] J.R. Khusnutdinova, D. Milstein, Metal-ligand cooperation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, p. 12236-273.
- [7] P. Oulié *et al.*, The 2-indenylidene chloropalladate $\{\text{PdCl}[\text{Ind}(\text{Ph}2\text{P}=\text{S})_2]\}(\text{nBu}_4\text{N})$: a versatile pincer complex with "innocent" and "noninnocent" behavior, *Organometallics*, **2011**, 30, p. 6416-22; N. Nebra *et al.*, Metal-ligand cooperation in the cycloisomerization of alkynoic acids with indenediide palladium pincer complexes, *ACS Catal.*, **2013**, 3(12), p. 2930-34; N.A. Espinosa-Jalapa *et al.*, Enhanced catalytic performance of indenediide palladium pincer complexes for cycloisomerization: efficient synthesis of alkylidene lactams, *ACS Catal.*, **2014**, 4(10), p. 3605-11.
- [8] J. Monot *et al.*, A case study of proton shuttling in palladium catalysis, *Chem. Sci.*, **2016**, 7, p. 2179-87.
- [9] D. Hack *et al.*, Catalytic Conia-ene and related reactions, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, p. 6059-93.
- [10] A. Clerc *et al.*, Metal-ligand-Lewis acid multi-cooperative catalysis: a step forward in the Conia-ene reaction, *Chem. Sci.*, **2021**, 12, p. 435-441.
- [11] A. Clerc, Effets coopératifs avec les métaux du groupe 10 : catalyse multi-coopérative et ligands non-innocents, *Thèse de doctorat*, Université Toulouse III - Paul Sabatier, **2022**.
- [12] A. Clerc *et al.*, Crystal structure of a dicationic PdII dimer containing a 2-[(diisopropylphosphanyl)methyl]-quinoline-8-thiolate pincer ligand, *Acta Cryst.*, **2022**, E78, p. 18-22.
- [13] B. Marciniec, *Hydrosilylation a comprehensive review on recent advances*, Springer, **2009**.

[1] C.R. Catlow, M. Davidson, C. Hardacre, G.J. Hutchings, Catalysis making the world a better place, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2016**, 374, 20150089.

[2] P. Ruiz-Castillo, S.L. Buchwald, Applications of palladium-catalyzed C-N cross-coupling reactions, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, p. 12564-649.

Arnaud CLERC,
Chercheur au sein de la société X-Chem,
Montréal (Canada).

**Arnaud CLERC a reçu le prix de thèse 2023
de la division SCF Catalyse (DivCat).**

* arnaud_clerc@me.com

