

Une bouffée d'oxygène sur l'organophotocatalyse

Résumé L'interaction lumière-matière est un sujet d'étude bouillonnant en chimie et la synthèse organique n'échappe pas à cette tendance. L'essor de l'organocatalyse au cours des dernières décennies a fortement impacté la photocatalyse avec le développement de catalyseurs purement organiques. Ceux-ci ont été utilisés dans de nombreuses transformations induites par la lumière dont des processus impliquant la génération d'oxygène singlet. Cet article décrit quelques exemples d'utilisation de l'organophotocatalyse pour la photooxygénation de phénols diversement substitués.

Mots-clés Organophotocatalyse, oxydation, oxygène singlet, phénols, transfert d'énergie.

Abstract A breath of fresh air on organophotocatalysis

The interaction between light and matter is a tremendous area of research in chemistry, and organic synthesis is no exception to this trend. The emergence of organocatalysis in recent decades had a major impact on photocatalysis, leading to the development of organic photocatalysts. These dyes have been harnessed in numerous light-driven transformations, including processes that involve the generation of singlet oxygen. This article focuses on the application of organophotocatalysis for the photooxygenation of diversely substituted phenols.

Keywords Organophotocatalysis, oxidation, singlet oxygen, phenols, energy transfer.

L'organophotocatalyse en synthèse organique

Lors d'une transformation photocatalysée, l'activation du catalyseur par la lumière permet la transformation chimique du ou des réactifs mis en réaction. L'absorption d'énergie lumineuse par le photocatalyseur provoque son passage de l'état fondamental à un état excité permettant l'accès à de nouvelles réactivités. L'avènement des diodes électroluminescentes (DEL) pour la production de lumière et la récente standardisation des dispositifs photochimiques expérimentaux ont contribué à l'essor considérable de la photocatalyse pour des applications en synthèse organique [1]. Ces aspects technologiques ne sont pas les seuls facteurs responsables du rapide développement de la photocatalyse pour la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée. Au cours des deux dernières décennies, les travaux conjoints de chimistes de synthèse, de photophysiciens et de chimistes théoriciens ont permis le développement de nouveaux outils catalytiques plus robustes et plus performants. La photocatalyse homogène a longtemps été dominée par l'utilisation de complexes de métaux de transition dont la modulation des propriétés photochimiques et électrochimiques a permis leur application dans de nombreuses transformations [2]. Une autre facette de la photocatalyse homogène est l'utilisation de molécules organiques et le terme organophotocatalyse est alors couramment employé dans la littérature [3]. Ces photocatalyseurs organiques ont été exploités dans de nombreux processus basés sur des transferts d'électrons photoinduits [4], des transferts d'atome d'hydrogène [5] ou des transferts d'énergie [6].

L'oxygène singlet, un oxydant singulier !

Le transfert d'énergie est particulièrement intéressant pour l'activation de l'oxygène moléculaire (noté $^3\text{O}_2$, dans son état fondamental) en espèces réactives de l'oxygène telles que l'oxygène singlet noté $^1\text{O}_2$ (figure 1) [7].

L'oxygène singlet est une espèce métastable et très électrophile dont les propriétés oxydantes ont été exploitées en chimie des matériaux, photothérapie dynamique pour le

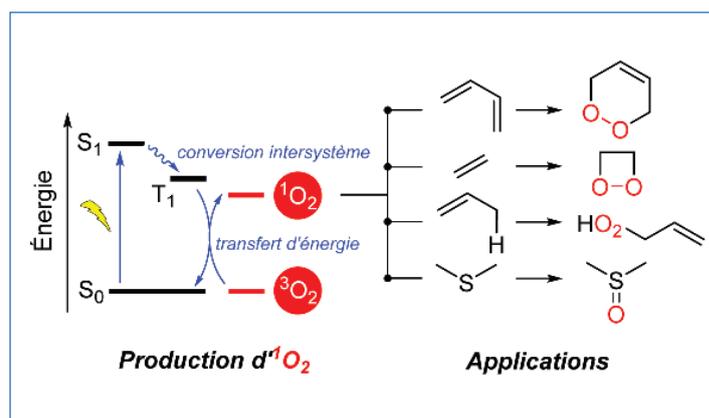


Figure 1 - Illustration schématique du transfert d'énergie conventionnel entre un photosensibilisateur et le dioxygène, et applications en synthèse organique. S_0 , S_1 et T_1 sont respectivement l'état fondamental du photosensibilisateur, son premier état excité singlet et son premier état excité triplet.

traitement de certains cancers et pour la destruction de microorganismes, et en synthèse organique. Ainsi, l'oxygène singlet a été impliqué dans des divers processus tels que des réactions de Diels-Alder pour accéder à des motifs endopéroxydes, des cycloadditions [2+2] pour la formation de dioxétanes, la formation d'hydroperoxydes à partir d'alcènes ou l'oxydation d'hétéroatomes [8].

Photosensibilisateur-oxygène-lumière : un cocktail pertinent pour la désaromatisation des phénols

Une autre réaction particulièrement intéressante est la photooxygénation des phénols car elle ouvre la voie à des architectures cycliques oxygénées qui sont des briques fondamentales pour la synthèse de substances naturelles et de produits d'intérêt thérapeutique [9].

Dans ce cadre, nous avons mis au point plusieurs transformations organophotocatalysées exploitant l'entièreté de l'oxygène singlet (figure 2).

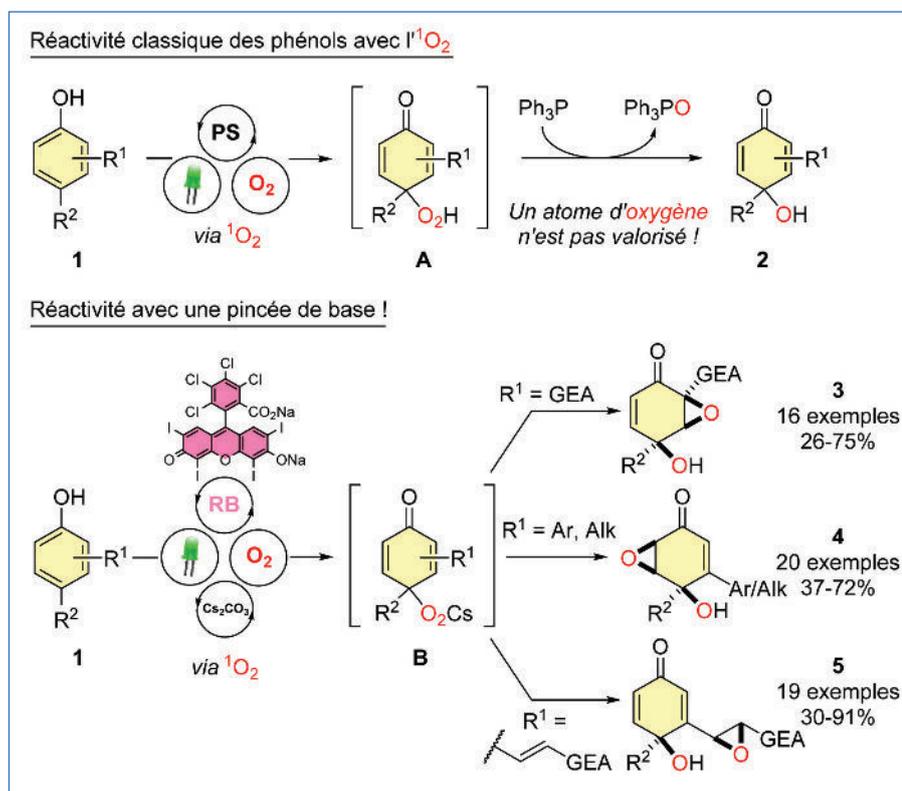


Figure 2 - Différentes réactions de photooxygénation de phénols en présence de dioxygène, de lumière et d'un photosensibilisateur (PS). GEA : groupement électroattracteur et RB : Rose Bengale.

L'utilisation du cocktail photosensibilisateur-lumière-oxygène permet la production d'oxygène singulet dont la réaction avec un phénol **1**, possédant notamment un substituant R^2 en position *para*, génère l'hydroperoxyde **A**. Dans la majorité des cas, cet hydroperoxyde est réduit pour générer les *para*-quinols **2** stables qui sont des structures présentes dans de nombreuses substances naturelles bioactives [10]. Dans ces conditions, un atome d'oxygène du dioxygène n'est pas valorisé car il est transféré sur le réducteur (ex. triphénylphosphine) et par conséquent, l'entièreté de l'oxygène singulet n'est pas exploitée. L'ajout d'une quantité catalytique de base au système s'est avérée être un choix judicieux pour promouvoir le transfert du second atome d'oxygène sur la molécule cible *via* une réaction d'époxydation. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis de mettre en lumière le rôle crucial du Rose Bengale (RB) pour la génération d'oxygène singulet et du carbonate de césium (Cs_2CO_3) agissant en tant que base; ces deux composés étant introduits au milieu réactionnel en quantité catalytique. L'irradiation sous oxygène de phénols **1** diversement décorés a permis d'obtenir des produits pour lesquels la réaction d'époxydation est guidée par la nature des substituants. Par exemple, la présence d'un groupement électroattracteur (GEA, ex. ester) en position *ortho* du phénol **1** génère sélectivement les époxy-quinols **3** pour des raisons électroniques [11]. L'époxydation a lieu sur la double liaison la moins substituée dans le cas de groupements R^1 du type alkyle ou aryle en raison de la réactivité amoindrie de l'énone la plus substituée [12]. Dans les deux exemples précédents, l'époxydation s'effectue sur le motif cyclohexadiénone mais cette réaction peut aussi avoir lieu sur une fonction portée par le phénol comme démontré par la formation des composés **5** [13].

L'oxygène singulet, les phénols, et après ?

Les exemples décrits dans cet article démontrent l'apport de l'organophotocatalyse pour promouvoir des réactions de photooxygénation de phénols. Au cœur de ces transformations se trouve l'oxygène singulet dont le potentiel synthétique devrait encore trouver d'intéressantes applications dans le futur. Outre son utilisation pour la synthèse de composés biologiquement actifs, certains défis demeurent comme le contrôle de la réactivité de l'oxygène singulet afin de l'intégrer dans des processus asymétriques.

[1] T. D. Svejstrup *et al.*, Effects of light intensity and reaction temperature on photoreactions in commercial photoreactors, *ChemPhotoChem*, **2021**, *5*, p. 808-814.

[2] J.D. Bell, J.A. Murphy, Recent advances in visible light-activated radical coupling reactions triggered by (i) ruthenium, (ii) iridium and (iii) organic photoredox agents, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, p. 9540-85.

[3] I.K. Sideri, E. Voutyritsa, C.G. Kokotos, Photoorganocatalysis, small organic molecules and light in the service of organic synthesis: the awakening of a sleeping giant, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, p. 4596-14.

[4] N.A. Romero, D.A. Nicewicz, Organic photoredox catalysis, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 10075-66.

[5] L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni, Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C-H Bonds Elaboration, *Chem. Rev.*, **2022**, *122*, p. 1875-24.

[6] F. Strieth-Kalthoff, F. Glorius, Triplet energy transfer photocatalysis: unlocking the next level, *Chem*, **2020**, *6*, p. 1888-1903.

[7] *Singlet Oxygen, Applications in Biosciences and Nanosciences, Volumes 1 and 2*, S. Nonell, C. Flors (eds), Royal Society of Chemistry, **2016**.

[8] A.A. Ghogare, A. Greer, Using singlet oxygen to synthesize natural products and drugs, *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, p. 9994-34.

[9] J. Fischer, P. Nun, V. Coeffard, Visible-light-driven transformations of phenols via energy transfer catalysis, *Synthesis*, **2020**, *52*, p. 1617-24.

[10] G. Chandra, S. Patel, Molecular complexity from aromatics: recent advances in the chemistry of *para*-quinol and masked *para*-quinone monoketal, *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, p. 12885-909.

[11] L. Péault, P. Nun, E. Le Grogneq, V. Coeffard, Multicatalytic dearomatization of phenols into epoxyquinols *via* a photooxygenation process, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, p. 7398-7401.

[12] L. Péault, A. Planchat, P. Nun, E. Le Grogneq, V. Coeffard, Atom economical photocatalytic oxidation of phenols and site-selective epoxidation toward epoxyquinols, *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, p. 18192-203.

[13] L. Péault *et al.*, Epoxidation of electron-deficient alkenes triggered by visible-light-driven phenol photooxidation for the synthesis of epoxy dienone products, *Adv. Synth. Catal.*, **2023**, *365*, p. 194-200.

Vincent COEFFARD,

Chargé de recherche, Laboratoire CEISAM, UMR 6230, CNRS-Nantes Université, Nantes.

*vincent.coeffard@univ-nantes.fr