

Une histoire à deux vitesses

Résumé L'organocatalyse peut succinctement se définir comme l'utilisation de petites molécules organiques pour catalyser des transformations chimiques ; nous verrons ainsi dans cet article le déroulement historique de ce domaine de la chimie organique. Nous reviendrons sur les prémices avec Justus von Liebig, puis les exemples pionniers en catalyse asymétrique, pour arriver à l'avancée majeure de la réaction dite de Hajos-Parrish avec la L-proline. Nous examinerons le tournant des années 2000 avec la constitution d'un véritable champs d'intense recherches à la suite de List et MacMillan. Nous finirons avec la maturation de cet axe de recherche nommé organocatalyse qui a conduit à sa reconnaissance par un Prix Nobel en 2021.

Mots-clés Organocatalyse, histoire de la chimie, énantiosélectivité.

Abstract A two-speed history

Organocatalysis can be defined succinctly as the use of small organic molecules to catalyze chemical transformations. This article looks at the historical development of this subfield of organic chemistry. We will look back at the beginnings with Justus von Liebig, then at the pioneering examples of asymmetric catalysis, and finally at the major breakthrough of the so-called Hajos-Parrish reaction with L-proline. We will look at the turning point in the 2000s, with the creation of a veritable field of intense research in the wake of List and MacMillan. We will finish with the maturation of this line of research, called organocatalysis, which led to its recognition by a Nobel Prize in 2021.

Keywords Organocatalysis, history of chemistry, enantioselectivity.

Naissance de l'organocatalyse

On doit un des premiers exemples identifiés d'organocatalyse à Justus von Liebig qui indique par lettre à son collègue Friedrich Wöhler en 1859 qu'il a observé l'accélération de l'hydrolyse du cyanogène en oxamide en présence d'éthanal (*figure 1*). On peut d'ailleurs supputer que, dans ce cas, l'espèce catalytique est l'hydrate de l'éthanal. Le vénérable chimiste – il a alors 57 ans – note le caractère remarquable de cet effet dans sa publication de 1860 : « L'action de l'aldéhyde dans cette formation de l'oxamide donne matière à réflexion sur la production des composés organiques en général [1,2] », il y fait d'ailleurs le parallèle avec l'action des « ferments » naturels, nom donné à l'époque aux enzymes (*figure 2*).

Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan;
von Justus von Liebig.

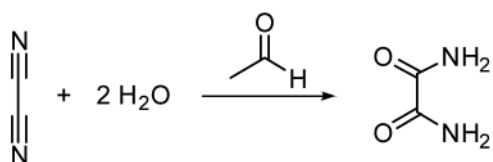


Figure 1 - Premier exemple actuellement connu d'organocatalyse.

Il faut plus de quarante ans avant de voir le premier exemple connu d'organocatalyse asymétrique, qui est reporté par Willy Marckwald en 1904 [3], avec la décarboxylation énantiosélective d'un sel d'acide malonique et de brucine. Cependant cet exemple n'est que pseudo-catalytique car l'amine chirale est utilisée en quantité stœchiométrique et recyclée en fin de réaction (*figure 3*).



Figure 2 - Justus von Liebig in seinem Arbeitszimmer (d'après C.G.H. Theuerkauf, 1873).

W. Marckwald: Ueber asymmetrische Synthese.

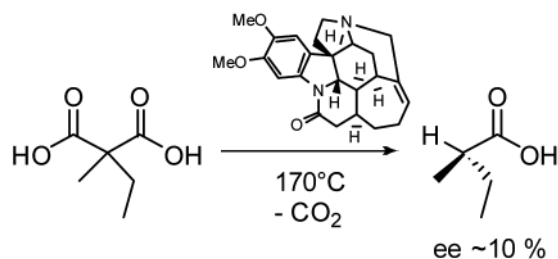


Figure 3 - Un des premiers exemples d'organo(pseudo)catalyse asymétrique.

Un exemple pionnier de véritable organocatalyse asymétrique est décrit par Paul Southard Fiske dans sa thèse de 1911 intitulée « *Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese* » [4] sous la supervision de Georg Bredig, professeur à l'ETH Zurich, avec la formation de la cyanhydrine à partir du benzaldéhyde en présence de quinidine avec un excès énantiomérique (ee)⁽¹⁾ symbolique de 10 % (mais une charge catalytique de 0,5 g pour 25 mL d'aldéhyde, soit seulement 0,6 mol% !) (figure 4).

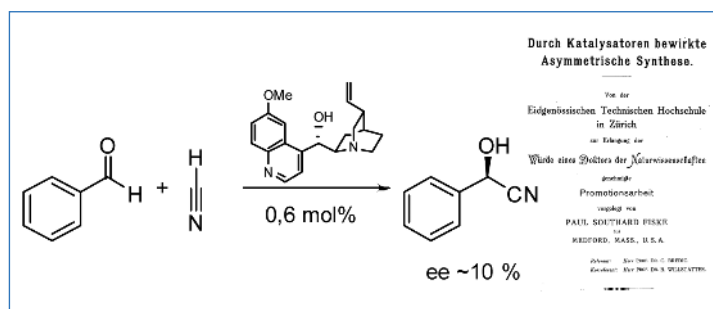


Figure 4 - Un des premiers exemples d'organocatalyse asymétrique.

À la même période, Henry D. Dakin (inventeur de la solution antiseptique du même nom) montre l'action catalytique des acides aminés, glycine, alanine ou leucine dans des réactions d'aldolisation ou de Knoevenagel [5]. Travaux approfondis en 1931 avec l'étude de l'aldolisation de l'éthanal sur lui-même en présence de L-alanine par F. Gottwalt Fischer et A. Marschall [6], qui démontrent que l'action de l'amine primaire non protonée est cruciale, sans toutefois s'intéresser aux aspects stéréochimiques (figure 5).

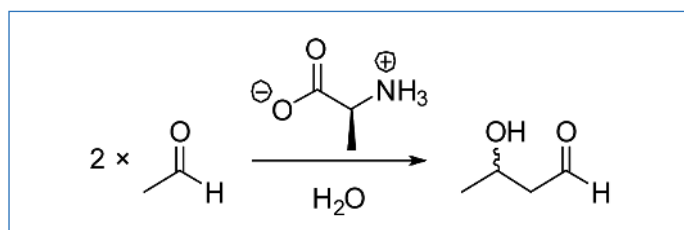


Figure 5 - Un des premiers exemples d'organocatalyse par un acide aminé.

L'énantiosélectivité est, elle, bien au cœur de l'étude de Horst Pracejus [7] qui décrit en 1960 un exemple d'addition de méthanol sur un cétène avec un excès énantiomérique qui atteint des valeurs significatives. Il y décrit d'ailleurs un mécanisme hypothétique qui repose sur le caractère de base de Lewis de l'amine chirale, qui sera prouvé par Gregory Fu dans le cas de pyridines chirales en 1995 [8] (figure 6).

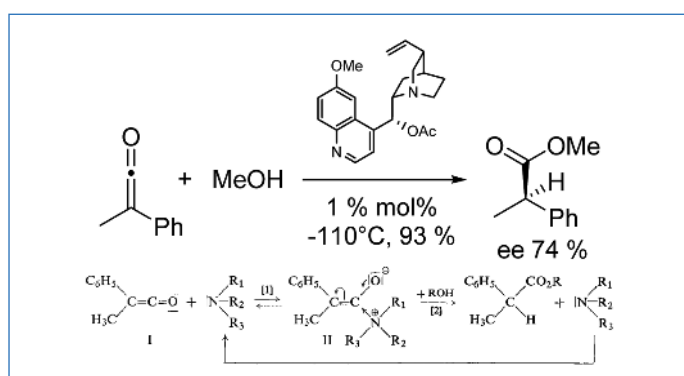


Figure 6 - Un des premiers exemples d'organocatalyse asymétrique efficace. Mécanisme proposé par Pracejus.

Princesse endormie

En 1970, un magnifique exemple d'aldolisation énantiométrique est mis au point par deux chimistes de Hoffmann-La Roche, Zoltan Hajos et David Parrish [9]. Cette réaction intramoléculaire est quasi parfaite avec un rendement quantitatif et une énantiométrie d'un niveau inédit à l'époque, et avec la génération de deux centres stéréogènes quaternaires à partir d'un substrat symétrique. Cette réactivité sera décrite à la même période par trois chimistes de la société Schering AG, Ulrich Eder, Gerhard Sauer et Rudolf Wiechert [10], dans une compétition qui visait à produire des stéroïdes de synthèse sous forme énantiopure (figure 7).

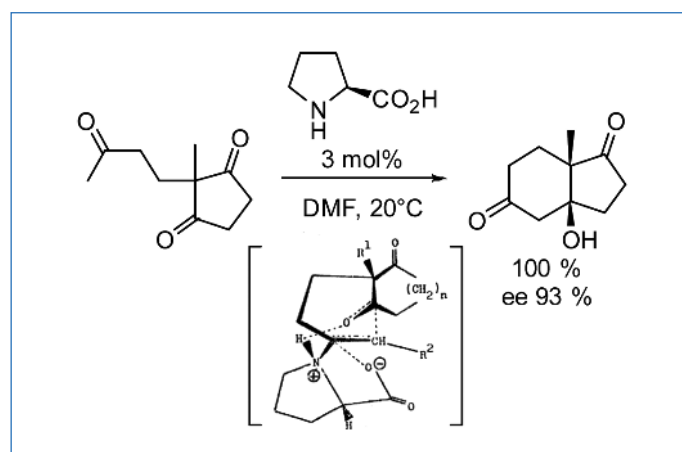


Figure 7 - Aldolisation organocatalytique par la proline. Modèle de l'état de transition proposé dans le brevet original.

Malgré la grande efficacité de cette réaction, et des études publiées en 1974 [11] et 1984 [12] sur les origines de son énantiométrie, cet exemple, comme les précédents, va rester en dormance, restant des curiosités de laboratoire qui ne vont pas infléchir le cours général des recherches sur la catalyse asymétrique, accaparée par les complexes organométalliques chiraux. En effet, l'incroyable versatilité de la chimie du palladium va absorber la quasi-totalité des efforts méthodologiques durant encore trois décennies, qui seront couronnés par le Prix Nobel de 2010, décerné à Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki.

Marche lente

Les années 1970, puis 1980 et 1990, vont voir l'apparition de quelques nouveaux exemples efficaces mais éparés ; on note toutefois une légère accélération dans la seconde moitié des années 1990 qui montre que plusieurs groupes ont intégré la faisabilité pratique d'une catalyse par des petites molécules organiques, souvent désignées comme des mimes d'enzymes. Il est intéressant de constater que dans cette liste de travaux – époxydations asymétriques par Vega (1980) [13] puis Yang [14] et Shi [15] (1996), addition de Michael par Wynberg (1981) [16], hydrocyanations d'imines par Inoue (1981) [17] puis Jacobsen (1998) [18] et Corey (1999) [19], alkylation par Dolling (1984) [20] ou résolution cinétique par acylation par Miller (1998) [21] – les grandes voies d'activation que nous connaissons sont déjà exploitées : activation nucléophile par des bases de Lewis, formation d'énamine avec des amines secondaires, transfert de phase avec des ammonium chiraux, relais redox avec des cétones chirales, activation par liaison

hydrogène... mais aucun des groupes de recherche ne conceptualise ces réactivités variées en un corpus unifié et cohérent (figure 8).

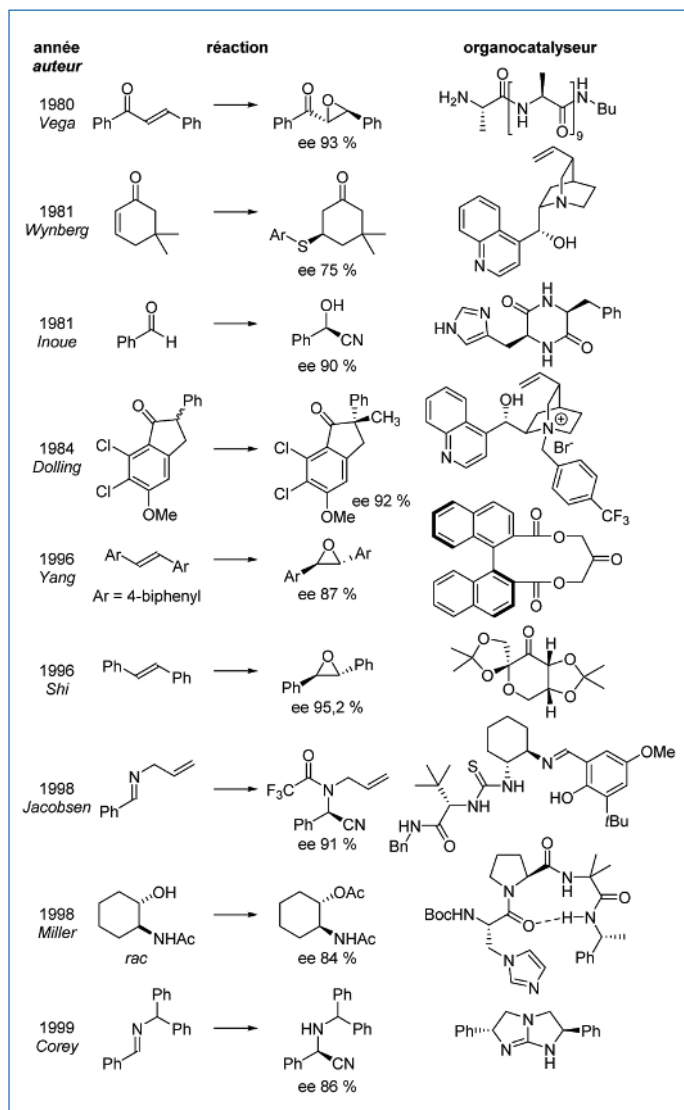


Figure 8 - Exemples d'organocatalyses des décennies 1980-90.

L'année 2000 va marquer un changement de rythme et une prise de conscience collective de la part de la communauté des chimistes organiciens du potentiel de l'organocatalyse qui prend d'ailleurs son nom à ce moment clé.

Accélération

Benjamin List, Richard A. Lerner et Carlos F. Barbas III vont s'inspirer du mécanisme des aldolases de classe 1, qui forment des intermédiaires énamine, vont réactiver l'intérêt pour les résultats d'Hajos et Parrish, et développer rationnellement une aldolisation énantiosélective catalysée par la proline [22] (figure 9).

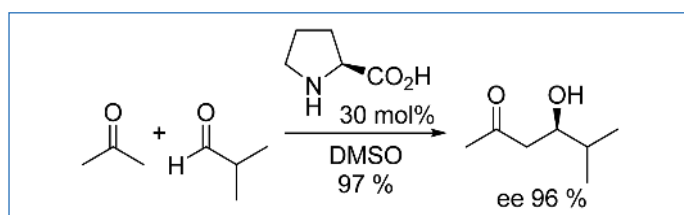


Figure 9 - Aldolisation intermoléculaire asymétrique catalysée par la proline.

Cette publication envoyée à l'éditeur le 7 décembre 1999 et qui institue la réactivité *via* des énamines comme mode général d'activation est suivie par le travail de David W.C. MacMillan [23], exploitant le même mode d'activation dans des réactions de Diels-Alder, et daté du 7 janvier 2000 (figure 10).

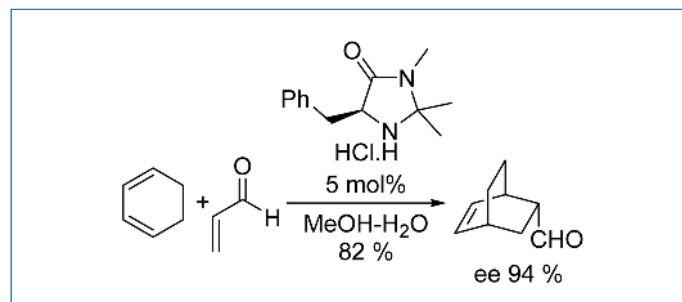


Figure 10 - Réaction de Diels-Alder énantiosélective par une imidazolidinone chirale.

C'est d'ailleurs précisément cet article qui va employer pour la première fois officiellement les termes *organocatalysis*, *organocatalytic* et *organocatalyzed*, mais pas encore *organocatalyst*.

Dénomination

Si l'on remonte dans le temps pour examiner les termes employés par les chimistes pour désigner ce type particulier de catalyse, on trouve que Wolfgang Langenbeck utilise en 1928 un parallèle entre les petites molécules organiques capables de promouvoir une réaction et les enzymes [24] et introduit la notion de *catalyseurs organiques* (organischen Katalysatoren). Le terme d'*organocatalyse* est comme nous venons de le voir introduit par MacMillan en 2000, qui explique [25] l'avoir conçu à la fin des années 1990 pour éviter de définir ce champ de recherche par la négative « non-metal catalysis » en opposition avec la métallocatalyse, hégémonique à cette époque (figure 11).

Table 1. Organocatalyzed Diels-Alder Reaction between Cinnamaldehyde and Cyclopentadiene

entry	catalyst	time (h)	yield (%)	exo:endo	endo:exo ee (%) ^b
1	(S)-Pro-OMe-HCl	27	81	2.7:1	48 (2R)
2	(S)-Alr-OMe-HCl	10	80	2.3:1	59 (2S)
3	8	25	92	2.6:1	57 (2R)
4	6	84	82	3.6:1	74 (2R)
5	7	8	99	1.3:1	93 (2S) ^c

^a Product ratios determined by GLC using a Bowman T-TA or β -PII column. ^b Absolute and relative configurations assigned by chemical correlation to a known compound (Supporting Information). ^c Using 5 mol % catalyst.

Figure 11 - Extrait faisant apparaître pour la première fois les termes *organocatalytic/organocatalyzed* [23].

Maturation

Avec ces deux contributions, la communauté va réaliser qu'un continent entier de la réactivité est resté inexploré et va désormais investir son intelligence et son énergie dans le

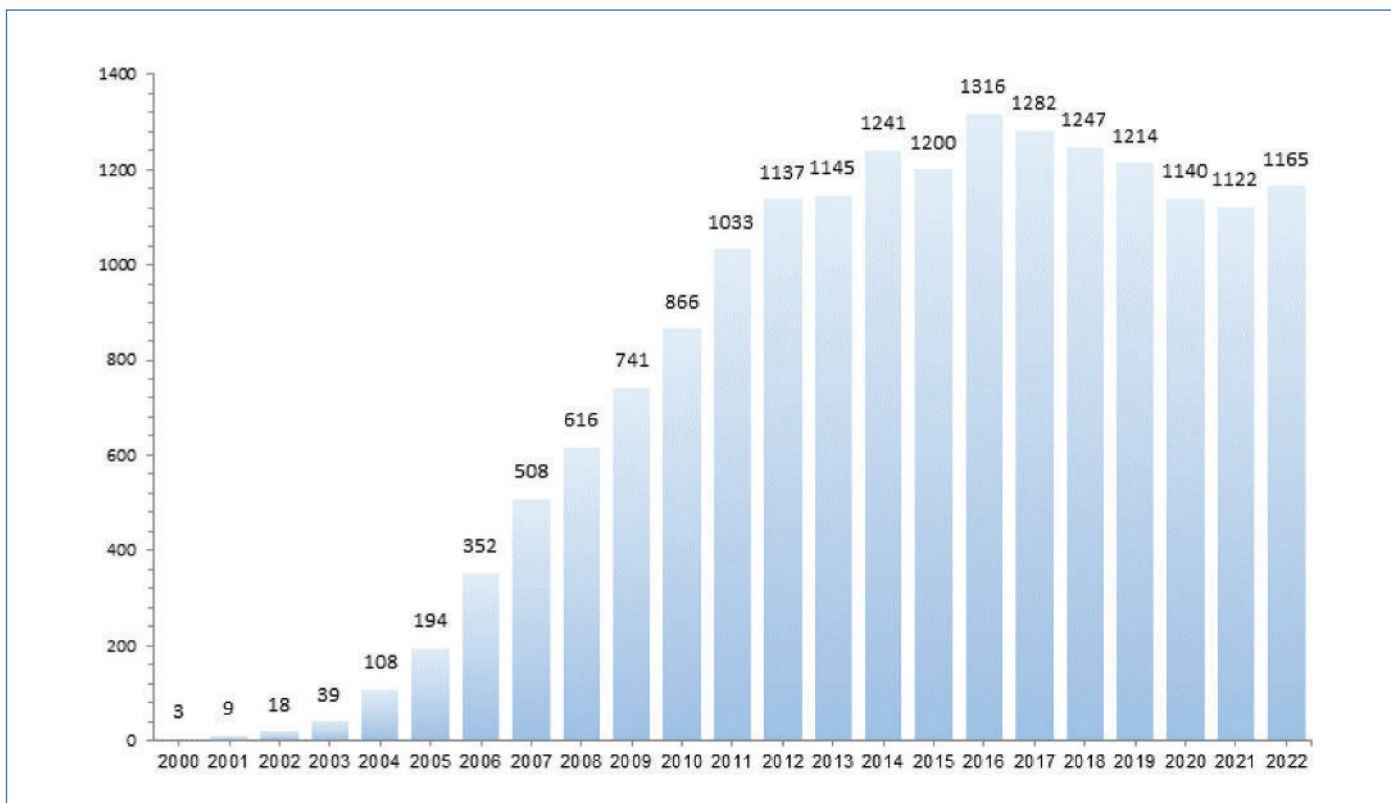


Figure 12 - Nombre de publications par an utilisant les termes « Organocatalysis, organocatalyzed, organocatalyst, organocatalytic » (18.121 au total sur Web of Science le 8/06/2023).

domaine, débouchant sur un nombre de contributions qui va littéralement exploser, pour culminer autour de l'année 2016 (figure 12).

Rapidement, les auteurs vont conceptualiser l'organocatalyse en catégorisant les modes d'activation après avoir révélé les rouages mécanistiques à l'œuvre dans les différentes réactions mises au point. Catalyse covalente si une liaison est transitoirement formée avec un des substrats, avec notamment la chimie des iminiums/énamines par les amines, les additions de Michael avec des bases de Lewis comme les dérivés de quinine, les pyridines ou les phosphines ; ou par catalyse non-covalente si l'activation se fait par une liaison faible, par liaison hydrogène avec les thiourées, par formation de paires d'ions comme pour les agents de transfert de phase, l'activation acide/base selon Brønsted faisant le plus souvent intervenir les deux précédentes, comme avec les acides phosphoriques ou les sulfonylimides, et n'oublions pas la catalyse dite SOMO avec la formation transitoire d'espèces radical-cations. Le foisonnement est pléthorique et cette riche chimie sort du cadre de cette introduction historique pour permettre un compte-rendu exhaustif. Les différents groupes vont ainsi explorer toutes les potentialités d'activation par une molécule organique ; citons tout de même les derniers en dates avec l'activation par formation de liaisons halogène, par les radicaux type thiyl, par les cations carbonium ou silylium. Terminons par le champ immense d'expérimentation ouvert grâce aux transferts électroniques photoinduits dans l'activation photoredox, les photocatalyseurs organiques faisant pleinement partie du domaine de l'organocatalyse [26]. Les lecteurs et lectrices désireux d'approfondir ces sujets liront les dernières avancées dans ce numéro spécial de *L'Actualité Chimique* et consulteront avec profit la large bibliographie [27] couvrant en détail les interactions variées et concomitantes que l'organocatalyse offre au chimiste.

Récompense

La maturité de la discipline a été pleinement reconnue par le comité Nobel avec le prix décerné à Benjamin List et David W.C. MacMillan en 2021 : « *for the development of asymmetric organocatalysis.* » On notera au passage que les deux primés, qui reçurent le grade de Docteur respectivement en 1997 et 1996, ont été récompensés pour des recherches menées très tôt dans leurs carrières, 1999-2000 (figure 13).

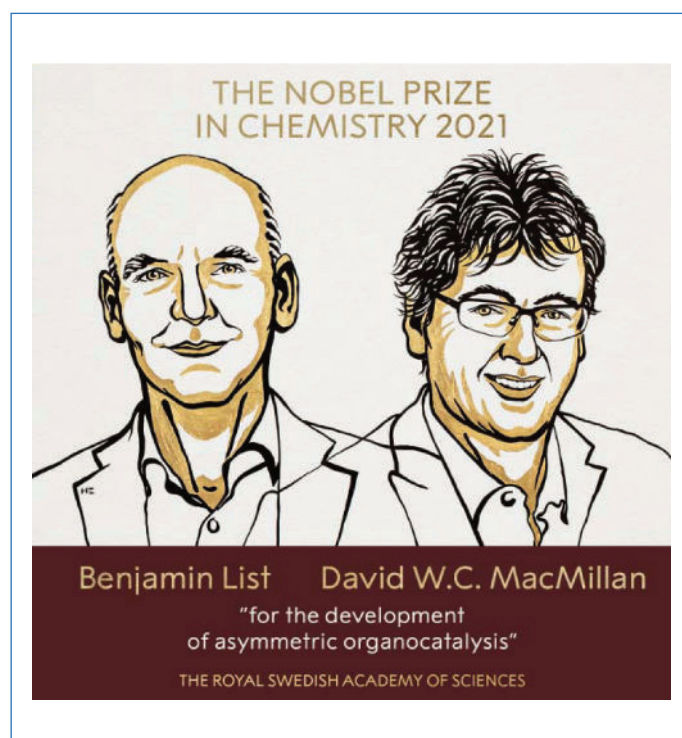


Figure 13 - Le Prix Nobel de Chimie 2021 (illustration de N. Elmehed).

L'organocatalyse est maintenant une branche florissante et fructueuse, son état d'avancement lui permet désormais d'explorer les opportunités offertes par la multicatalyse, dans une sorte de réconciliation avec les promoteurs organométalliques, anciens souverains de la catalyse. La complexité des cascades réactionnelles maîtrisées et les modes d'activation de mieux en mieux contrôlés laissent imaginer que l'organocatalyse se rapprochera de plus en plus de la catalyse enzymatique, son inspiration dès les prémices de la discipline, et ainsi accomplir pleinement sa vocation biomimétique.

⁽¹⁾ L'excès énantiomérique (noté ee) mesure l'énantioselectivité d'une réaction chimique en quantifiant la différence de pourcentages entre l'énantiomère majoritaire et l'énantiomère minoritaire.

[1] Justus von Liebig, Über die Bildung des Oxamids aus Cyan, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1860**, 113(2), p. 246-247.

[2] Citation originale «Die Wirkung des Aldehyds in dieser Bildung des Oxamids giebt in Beziehung auf die Erzeugung organischer Verbindungen überhaupt mancherlei Stoff zum Nachdenken».

[3] W. Marckwald, Ueber asymmetrische Synthese, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, 37, p. 349-354.

[4] Paul Southard Fiske, Durch Katalysatoren bewirkte asymmetrische Synthese. Thèse doctorale Eidgenössischen Technischen Hochschule, **1911**, Zürich.

[5] H.D. Dakin, The catalytic action of amino-acids, peptones and proteins in effecting certain syntheses, *J. Biol. Chem.*, **1909**, 7, p. 49-55.

[6] F. Gottwalt Fischer, A. Marschall, Über die Beschleunigung von Aldol-Kondensationen durch Amino-säuren, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1931**, 34(11), p. 2825-27.

[7] Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern. Horst Pracejus *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 1960, 634(11), p. 9-22.

[8] G.C. Fu, Asymmetric catalysis with "planar-chiral" derivatives of 4-(Dimethylamino)pyridine, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37(8), p. 542-547.

[9] Asymmetrische Synthese polycyclischer organischer Verbindungen. Z.G. Hajos, D.R. Parrish DE2102623 à Hoffmann La Roche, date de priorité 21 janvier 1970. Z.G. Hajos, D.R. Parrish, Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39(12), p. 1615-21.

[10] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10(7), p. 496-497.

[11] a) Z.G. Hajos, D.R. Parrish, Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39(12), p. 1615-21; b) C. Agami, J. Levisalles, C. Puchot, A new diagnostic tool for elucidating the mechanism of enantioselective reactions, Application to the Hajos-Parrish reaction, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, p. 441-442.

[12] C. Agami, F. Meynier, C. Puchot, J. Guilhem, C. Pascard, Stereochemistry-59: New insights into the mechanism of the proline-catalyzed asymmetric robinson cyclization; structure of two intermediates. asymmetric dehydration, *Tetrahedron*, **1984**, 40(6), p. 1031-38.

[13] S. Juliá, J. Masana, J. Carlos Vega, "Synthetic Enzymes", Highly Stereoselective Epoxidation of Chalcone in a Triphasic Toluene-Water-Poly[(S)-alanine] System, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19(11), p. 929-931.

[14] D. Yang *et al.*, A C2 Symmetric Chiral Ketone for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(2), p. 491-492.

[15] a) Y. Tu, Z.-X. Wang, Y. Shi, An efficient asymmetric epoxidation method for trans-olefins mediated by a fructose-derived ketone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(40), p. 9806-07; b) S.E. Denmark, Z. Wu, C. Crudden, H. Matsuhashi, Catalytic epoxidation of alkenes with oxone. 2. Fluoro ketones, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, p. 8288-89.

[16] H. Hiemstra, H. Wynberg, Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral β -hydroxy amines, A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103(2), p. 417-430.

[17] J.-i. Oku, Shohei Inoue, Asymmetric cyanohydrin synthesis catalysed by a synthetic cyclic dipeptide, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, p. 229-230.

[18] M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(19), p. 4901-02.

[19] E.J. Corey, M.J. Grogan, Enantioselective synthesis of α -amino nitriles from N-benzhydryl imines and HCN with a chiral bicyclic guanidine as catalyst, *Org. Lett.*, **1999**, 1(1), p. 157-160.

[20] U.H. Dolling, P. Davis, E.J.J. Grabowski, Efficient catalytic asymmetric alkylations. 1. Enantioselective synthesis of (+)-indacrinone via chiral phase-transfer catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106(2), p. 446-447.

[21] S.J. Miller *et al.*, Kinetic Resolution of Alcohols Catalyzed by Tripeptides Containing the N-Alkylimidazole Substructure, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(7), p. 1629-30.

[22] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122(10), p. 2395-96.

[23] 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.

[24] W. Langenbeck, Ueber Ähnlichkeiten in der katalytischen Wirkung von Fermenten und von definierten organischen Stoffen, *Angew. Chem.*, **1928**, 41, p. 740-745.

[25] www.chemistryworld.com/features/at-the-top-of-the-cascade/3004495.article

[26] a) N.A. Romero, D.A. Nicewicz, Organic Photoredox Catalysis, *Chem. Rev.*, **2016**, 116(17), p. 10075-166; b) C. Stephenson, T. Yoon, Photoredox catalysis in organic chemistry, *Acc. Chem. Res.*, **2016**, 49, special issue; c) C. Stephenson, T. Yoon, D.W.C. MacMillan, Visible light photocatalysis in organic chemistry, Wiley-VCH, **2018**.

[27] a) A. Berkessel, H. Gröger, Asymmetric organocatalysis: from biomimetic concepts to applications in asymmetric synthesis, Wiley-VCH, **2005**; b) B. List, K. Maruoka, Asymmetric organocatalysis 1 & 2, science of synthesis, *Thieme*, **2012**; c) P.I. Dalko, Comprehensive enantioselective organocatalysis, catalysts, reactions, and applications, Wiley VCH, **2013**; d) L. Albrecht, A. Albrecht, A.L. Dell'Amico, Asymmetric organocatalysis, New strategies, catalysts, and opportunities, Wiley-VCH, **2022**.

Olivier R.P. DAVID, maître de conférences.

Institut Lavoisier de Versailles, UMR8180, CNRS-Université Paris Saclay-UVSQ, Versailles.

*olivier.david@uvsq.fr

45
Sc
21

Culture
iencesChimie



ENS



MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE
L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR ET DE
LA RECHERCHE



Mis à disposition
**CAPES et
AGRÉGATION**
aux épreuves orales

Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les
**PROGRAMMES
D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des
CHERCHEURS

● **Articles, Vidéos, Diaporamas**
● **AGENDA, ACTUALITÉS**
● événements, conférences, parutions
scientifiques...

http://culturesciences.chimie.ens.fr

