

## Prix Nobel de chimie 2021 : l'organocatalyse asymétrique mise à l'honneur

### Des transformations chimiques inédites

Depuis le début des années 2000, différents prix Nobel de chimie, science regroupant un large champ disciplinaire, ont été attribués à des avancées majeures de la chimie organique : catalyse asymétrique organométallique (prix Nobel 2001), développement de la réaction de métathèse (2005), réactions de couplage catalysées par le palladium (2010), conception et synthèse de machines moléculaires (2016). Cette année, c'est au tour de l'organocatalyse asymétrique d'être mise à l'honneur avec deux lauréats : l'Allemand Benjamin List, professeur au Max-Planck Institute (Mulheim), et l'Américain David MacMillan, professeur à l'Université de Princeton.

### L'organocatalyse asymétrique combine trois concepts majeurs

Le premier concept, celui de la « **catalyse** », permet de transformer une grande quantité de matière en utilisant une substance en quantité substœchiométrique et idéalement en quantité la plus faible possible. Cette substance, dénommée catalyseur, permet d'accroître de manière significative la vitesse de la réaction attendue et doit être régénérée au cours du processus de la transformation afin de pouvoir effectuer plusieurs cycles catalytiques. La catalyse s'inscrit dans le contexte de développement durable que doit relever la chimie moderne : chimie verte, économie d'atomes et d'étapes, et minimisation du E-factor [1].

Le deuxième concept est celui de l'« **organocatalyse** », un concept relativement ancien qui a été formalisé au début des années 2000 [2]. L'organocatalyse est basée sur l'activation de(s) substrat(s), par une « **petite molécule organique** », seulement composée d'atome de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, de soufre ou de phosphore et ne portant pas de partie métallique. Les organocatalyseurs activent le(s) substrat(s) par formation intermédiaire de liaisons covalentes ou non covalentes, afin de générer *in situ* des espèces réactives qui seront engagées dans des nouvelles transformations chimiques. Le mode d'activation de l'organocatalyse est directement inspiré des transformations chimiques enzymatiques du monde du vivant. En revanche, et contrairement aux enzymes qui sont des objets moléculaires complexes, les organocatalyseurs sont des composés chimiques, de petite taille et facilement accessibles, constitués seulement de la partie active du site catalytique de l'enzyme. Ce nouveau mode de « catalyse » est très attractif et devient complémentaire, voire compétitif, des réactions métallo-assistées. Il présente l'avantage de ne pas utiliser de métaux de transition et de ligands complexes, permettant ainsi de limiter les coûts de production et la formation de résidus toxiques. De plus, la plupart des réactions impliquant l'utilisation d'un organocatalyseur ne nécessitent pas de conditions réactionnelles exigeantes. Pour la plupart des réactions organocatalysées,



Benjamin List  
© Frank Vinken.

David MacMillan  
© Corinne Strauss Photography.

il n'est pas nécessaire de travailler dans des conditions anhydres ou sous atmosphère inerte.

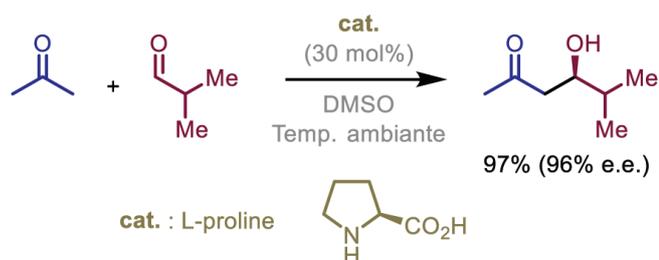
Le dernier concept, « **asymétrique** », associé à cette récompense, précise que les produits issus de ces réactions sont obtenus de manière énantiométrique. De nombreux composés chimiques, notamment les substances naturelles (acides aminés, carbohydrates, alcaloïdes, acides  $\alpha$ -hydroxylés, terpènes...), sont chiraux, c'est-à-dire que leur image dans un miroir n'est pas superposable à la structure initiale, ce qui constitue une difficulté supplémentaire pour le chimiste de synthèse. Au-delà du contrôle du processus chimique d'une réaction, une transformation stéréosélective implique de contrôler l'ensemble de cet environnement chimique dans l'espace. Le contrôle de la stéréochimie de composés chiraux est crucial pour les substances qui sont utilisées pour des applications en lien avec le monde du vivant : alimentation, parfumerie, et bien évidemment pour les composés avec des applications thérapeutiques.

### Enrichir la boîte à outils des chimistes

Le prix Nobel de chimie 2021 vient récompenser deux personnes qui sont à la fois des pionniers mais également des acteurs majeurs de cette thématique. La même année, en 2000, Benjamin List et David MacMillan ont décrit l'utilisation d'organocatalyseurs pour effectuer des transformations énantiométriques sur deux réactions majeures de la synthèse organique : la réaction d'aldolisation et la cycloaddition (4+2) de Diels-Alder. B. List a décrit des réactions d'aldolisation intermoléculaires croisées énantiométriques entre des dérivés cétones et aldéhydes, catalysées par la L-proline (article cité plus de deux mille fois) [3]. D. MacMillan a décrit des réactions de cycloaddition (4+2) entre des diènes et des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -éthyléniques, catalysées par une imidazolidinone (article cité plus de mille fois) [4]. Pour ces réactions, les composés sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiométriques (voir *figure*).

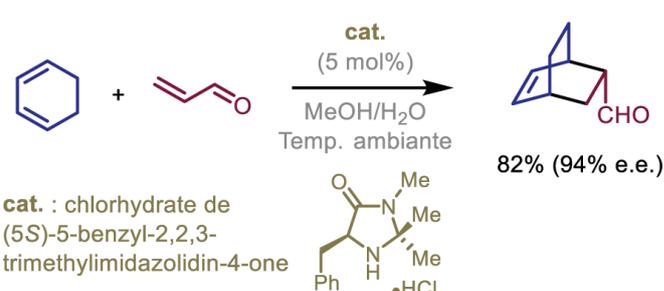
Parmi les points forts de ces systèmes catalytiques, il est important de souligner que ces organocatalyseurs sont très peu coûteux. Ils sont issus du « pool chiral » des acides aminés

● **B. List** : réactions d'aldolisation intermoléculaires



*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396

● **D. MacMillan** : cycloaddition (4+2) de Diels-Alder



*J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244

et la L-proline naturelle peut être utilisée telle quelle pour les réactions d'aldolisation. Les imidazolidinones sont quant à eux directement préparés à partir de l'acide aminé phénylalanine naturel par réactions d'addition de *N*-méthylamine et d'acétone. Il est important de préciser que ces réactions organocatalysées peuvent être réalisées à l'air libre, avec des solvants non anhydres, sans utilisation de gaz inerte, et sont « multigram-scale » (50 mmol) pour des applications en synthèse à grande échelle.

Depuis le début de ce nouveau concept, ce domaine de recherche a connu un essor exponentiel entre les années 2000 et 2010, et depuis 2010, plus de six cents articles scientifiques sont publiés chaque année (source Web of Knowledge, avec comme mot-clé « organocatalysis »). Les nouvelles méthodologies synthétiques permettent de conduire rapidement, efficacement et de manière stéréosélective à des nouvelles structures chimiques complexes à partir de substrats simples et facilement accessibles.

Au cours de ces travaux, des systèmes catalytiques de plus en plus complexes et performants ont été mis au point, permettant de réaliser des cascades réactionnelles (réactions domino) ainsi que des réactions impliquant plusieurs composants (MCR) [5]. Ces différentes méthodologies permettent d'accéder à une grande diversité moléculaire et à de nombreux composés d'intérêt tels que des produits naturels et/ou des molécules bioactives [6]. De plus, les premiers travaux de B. List et D. MacMillan ont ouvert la voie à de



Benjamin List est une personne très accessible, passionnée de chimie, prête à échanger volontiers autour d'un poster avec d'autres chercheurs ou doctorants ; ici lors d'une session de présentation de posters lors des JCO 2016 à l'École Polytechnique (Palaiseau).

nouveaux modes d'activation de substrat, permettant d'effectuer des transformations chimiques inédites. Parmi ces différents modes d'activation, on peut citer l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux [7] ainsi que l'organocatalyse photoredox [8].

J'ai eu l'occasion d'échanger avec Benjamin List lors de son passage en 2012 à l'ICSN, et également en 2016 lors des Journées de chimie organique (JCO). Lors de ce congrès, il avait donné en clôture une conférence plénière intitulée « Asymmetric counteranion directed catalysis (ACDC): a general approach to enantioselective synthesis ».

Félicitations et merci aux deux lauréats, qui ont grandement participé au développement de l'organocatalyse asymétrique. Leurs travaux, et ceux de cette communauté, ont permis d'intégrer cette thématique à la boîte à outils du chimiste de synthèse.

[1] R.A. Sheldon, *Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design*, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, p. 1437-451.

[2] B. List, *Introduction: organocatalysis*, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5413-415.

[3] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 2395-396.

[4] 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. 4243-244.

[5] C.M.R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Catalytic C-C bond-forming multi-component cascade or domino reactions: pushing the boundaries of complexity in asymmetric organocatalysis*, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, p. 2390-431.

[6] B. Han, X.-H. He, Y.-Q. Liu, G. He, C. Peng, J.-L. Li, *Asymmetric organocatalysis: an enabling technology for medicinal chemistry*, *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, p. 1522-586 ; H. Pellissier, *Asymmetric organocatalytic tandem/domino reactions to access bioactive products*, *Curr. Org. Chem.*, **2021**, *25*, p. 1457-471.

[7] 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. 1566-568 ; D. Uruguchi, M. Terada, *Chiral Brønsted acid-catalyzed direct Mannich reactions via electrophilic activation*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 5356-357 ; S. Hoffmann, A.M. Seayad, B.A. List, *Powerful Brønsted acid catalyst for the organocatalytic asymmetric transfer hydrogenation of imines*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 7424-427.

[8] D.A. Nicewicz, D.W.C. MacMillan, *Merging photoredox catalysis with organocatalysis: the direct asymmetric alkylation of aldehydes*, *Science*, **2008**, *322*, p. 77-80.

**Jean-François BETZER**,

Chargé de recherche, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Synthesis and Catalytic Methods Department, CNRS UPR 2301, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette.

\* [jean-françois.betzer@cnrs.fr](mailto:jean-françois.betzer@cnrs.fr)