

## Multicatalyse : combiner le meilleur de deux mondes pour une synthèse plus efficace

**Résumé** Depuis une quinzaine d'années, l'application croissante de réactions multicatalysées a permis la découverte de transformations plus efficaces pour la synthèse de molécules complexes. Ces réactions peuvent être basées sur différents principes, combinant notamment le meilleur de différents mondes tels que la catalyse métallique et l'organocatalyse.

**Mots-clés** Multicatalyse, catalyse métallique, synthèse organique, chimie verte.

**Abstract** Multicatalysis, taking the best from two worlds

Over the past fifteen years, the increasing application of multicatalyzed reactions has led to the discovery of more efficient transformations for the synthesis of complex molecules. These reactions can be based on a variety of principles, combining the best of different worlds, such as metal catalysis and organocatalysis.

**Keywords** Multicatalysis, metal catalysis, organic synthesis, green chemistry.

### La multicatalyse, un outil clé pour une chimie plus efficace

La multicatalyse consiste à combiner différents catalyseurs pour prendre avantage de leurs propriétés respectives, afin de promouvoir une transformation chimique de manière plus efficace (cinétique, sélectivité, réduction des déchets...) [1]. Prenant avantage de la complémentarité d'activation des molécules organiques, notamment entre organocatalyseurs et catalyseurs métalliques, cette approche permet ainsi d'envisager de nouveaux chemins réactionnels, assemblant rapidement et sélectivement des molécules simples en squelettes moléculaires complexes tout en contrôlant la stéréochimie des centres générés.

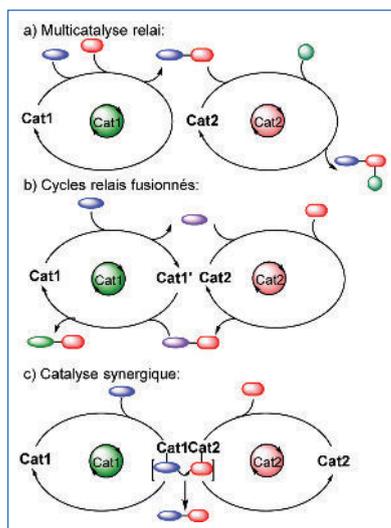


Figure 1 - Principes des réactions multicatalysées.

diariaires instables, qui ne pourraient pas être envisagées par d'autres approches.

**b)** Les cycles catalytiques relais fusionnés, fondamentalement différents des relais simples, impliquent l'imbrication entre au moins deux cycles catalytiques non-indépendants, dans un seul grand cycle actionné par deux catalyseurs différents (comme deux engrenages). Contrairement aux réactions relais, les différents intermédiaires ne sont pas isolables du cycle global.

**c)** L'activation synergique (ou « duale »), implique la présence des deux catalyseurs dans un état de transition commun permettant l'activation simultanée de deux fonctions chimiques. Il est important de noter que ces différentes approches peuvent être combinées par exemple en insérant une activation duale dans un état de transition d'une réaction relais.

Nous présentons ici les trois approches citées à travers des exemples de réactions multicatalysées développées dans notre laboratoire combinant organocatalyse et catalyse métallique. L'intérêt synthétique de ces méthodes a pu être illustré par la synthèse rapide de fragments clés de produits naturels, raccourcissant ainsi considérablement le nombre d'étapes nécessaires à leur préparation.

### Les différents types de réactions multicatalysées

#### Les réactions relais

Notre groupe a pris avantage d'approches de type multicatalyse relais pour former *via* des réactions énantioselectives organocatalysées, des aldéhydes chiraux instables et de les dériver *in situ*, *via* des réactions métallocatalysées [2]. Par exemple, un aldéhyde peut réagir avec une source d'halogène (ici du NFSI (*N*-fluorobenzènesulfonimide)) dans un cycle organocatalysé de type énamine, conduisant à la formation d'un aldéhyde  $\alpha$ -fluoré énantioenrichi (figure 2). Ces aldéhydes, bien qu'obtenus avec de très bons excès énantiomériques (> 95 % ee), souffrent d'un problème de stabilité et se décomposent rapidement. En interceptant *in situ* ces espèces instables, une réaction diastéroselective d'aldolisation décarboxylante catalysée au cuivre permet l'obtention des produits d'aldol correspondants. De manière intéressante, ce type de transformation peut être réalisé en utilisant un céto-acide biosourcé (figure 2), permettant par une approche bi-directionnelle, la formation directe de céto-diols d'intérêt. Une telle séquence a ainsi pu être appliquée à la synthèse de l'analogue fluoré du fragment clé du Bastimolide A, un produit naturel antipaludéen. De manière complémentaire par une étape de chloration d'aldéhydes, l'analogue chloré a aussi pu être obtenu, et à partir de celui-ci, le produit naturel par une réaction de déchloration [3].

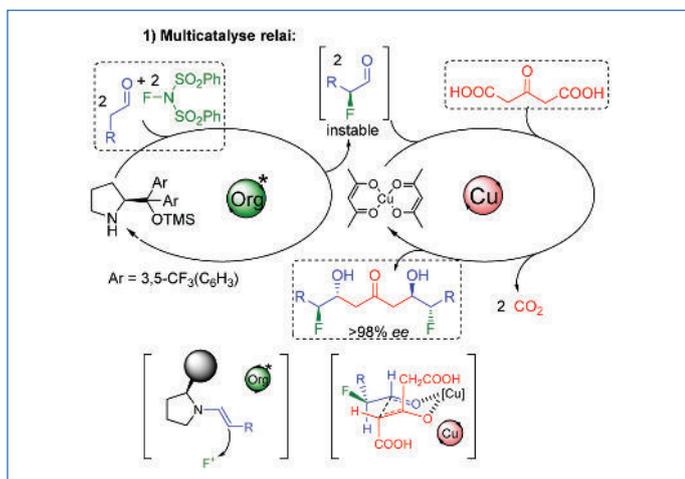


Figure 2 - Exemple de multicatalyseur relais.

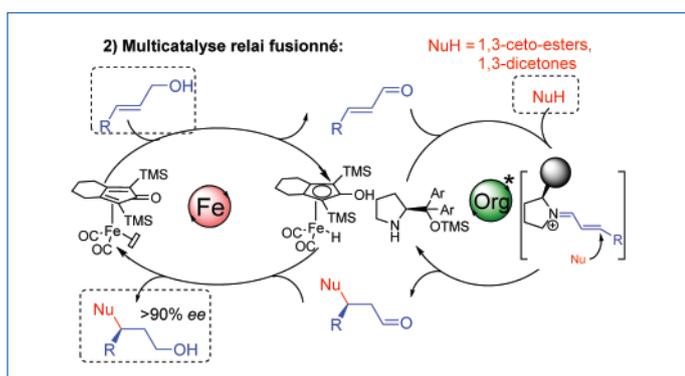


Figure 3 - Cycles catalytiques relais fusionnés.

### Les cycles catalytiques relais fusionnés

L'imbrication de deux cycles catalytiques comme deux engrenages a été réalisée pour développer la première réaction d'emprunt d'hydrogène énantiosélective (figure 3) [4]. Cette transformation multicatalysée permet de fonctionnaliser des alcools allyliques avec un nucléophile (céto-esters, dicétones), conduisant à la formation d'alcools aliphatiques énantioenrichis. Cette réaction est possible grâce à la combinaison d'un transfert d'hydrogène réversible catalysé par un complexe de fer et permettant de passer d'alcools en aldéhydes avec une fonctionnalisation organocatalysée (iminium) de l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé formé. Dans cet exemple, soulignant la différence avec une multicatalyseur relais simple, les dérivés de type aldéhyde ne peuvent être dissociés du cycle catalytique global.

Récemment, les économies de synthèse considérables obtenues grâce à cette approche ont pu être démontrées dans la synthèse de la partie polycétide de l'Apratoxine A. Ce composé anticancéreux, nécessitant préalablement de 12 à 22 étapes de synthèse pour sa préparation, a pu être synthétisé en seulement six étapes [5].

### Activation synergique ou duale

La dernière approche multicatalysée consiste à combiner une activation organocatalysée (iminium) d'un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé avec une activation simultanée d'un cétoacide en présence d'un complexe de cuivre (figure 4) [6]. L'addition conjuguée du nucléophile sur l'accepteur de Michael suivie de crotonisation permet ainsi de former en une seule étape des cyclohexénones avec de très bons excès énantiomériques (> 98 % ee). En absence du co-catalyseur au cuivre, la même

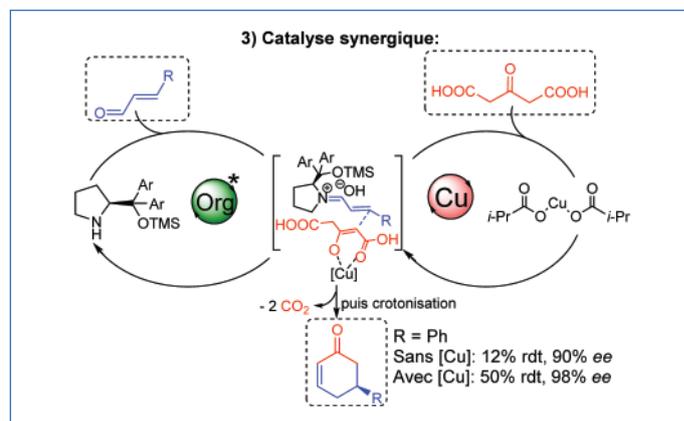


Figure 4 - Multicatalyseur synergique.

transformation conduit à de très faibles rendements (12 %) et un contrôle de la stéréochimie bien plus diminué (90 % ee). Une nouvelle fois, cette transformation, combinant deux molécules abondantes, permet de préparer plus rapidement que les approches de la littérature ces molécules d'intérêt appliquées dans la synthèse de différents produits naturels tels que la (+)-Fawcettimine.

### La multicatalyse, un outil permettant de combiner le meilleur de plusieurs mondes

La multicatalyse est donc un outil permettant de combiner des modes d'activation complémentaires, conduisant à des molécules complexes de manière plus sélective, rapide et respectueuse de l'environnement. Grâce à ses nombreux avantages, la multicatalyse est un outil compatible avec un futur durable, très prometteur, avec des possibilités seulement limitées par l'imagination des chimistes.

[1] Pour une revue récente, voir : A. Quintard, Iron-based multi-catalysis: eco-compatible alternative for complex molecules synthesis, *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, p. 89-105.

[2] A. Quintard, J. Rodriguez, Bimetallic three-component stereoselective decarboxylative fluoro-aldolization for the construction of elongated fluorohydrins, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, p. 5513-17.

[3] a) A. Quintard, C. Sperandio, J. Rodriguez, Modular enantioselective synthesis of an advanced pentahydroxy intermediate of antimalarial bastimolide A and of fluorinated and chlorinated analogues, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, p. 5274-77.

[4] a) A. Quintard, T. Constantieux, J. Rodriguez, An iron/amine-catalyzed cascade process for the enantioselective functionalization of allylic alcohols, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 12883-87. Pour des exemples récents de notre groupe : b) G. Quintil, L. Diebold, G. Fadel, J. Pécaut, C. Philouze, M. Clémancey, G. Blondin, R. Jörnsson, A. Quintard, A. Kochem, CO to isonitrile substitution in iron cyclopentadienone complexes: a class of active iron catalysts for borrowing hydrogen strategies, *ACS Catalysis*, **2024**, *14*, p. 7795-7805. c) A. Alexandridis, T. Rancon, A. Halliday, A. Kochem, A. Quintard, Iron- and organo-catalyzed borrowing hydrogen for the stereoselective construction of tetrahydropyrans, *Org. Lett.*, **2024**, *10.1021/acs.orglett.4c01969*.

[5] N. Shao, J. Rodriguez, A. Quintard, Catalysis driven six-step synthesis of apratoxin A key polyketide fragment, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, p. 6537-42.

[6] A. Quintard, J. Rodriguez, Synergistic Cu-amine catalysis for the enantioselective synthesis of chiral cyclohexenones, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 9523-26.

Anestis ALEXANDRIDIS, post doctorant, Thibault RANCON, ingénieur, Adrien QUINTARD\*, chargé de recherche.

Département de Chimie Moléculaire, UMR5250, CNRS-Université Grenoble Alpes, Grenoble.

\*adrien.quintard@univ-grenoble-alpes.fr