

Organocatalyse asymétrique bifonctionnelle : concept et développements

Résumé Cette dernière décennie, les organocatalyseurs bifonctionnels ont fait la preuve de leur excellent potentiel dans des transformations énantiosélectives. La grande variété de structures émergeant de l'imagination des chimistes a contribué à donner à ces catalyseurs leurs lettres de noblesse. C'est en ce sens que l'organocatalyse constitue aujourd'hui un des piliers de la catalyse asymétrique moderne. Cependant, en étudiant attentivement la littérature, nous constatons des zones encore inexplorées. Ces dernières débouchent parfois vers de nouvelles structures, de nouvelles réactions et le développement d'axes futurs en recherche.

Mots-clés Organocatalyseurs bifonctionnels, phosphine-thiourée, carbène-thiourée, guanidine-thiourée, catalyse énantiosélective, flux continu.

Abstract Asymmetric bifunctional organocatalysis: concept and developments

In the last decade, bifunctional organocatalysts have demonstrated their great potential in enantioselective transformations. The wide variety of structures emerging from the imagination of chemists has contributed to giving these catalysts their credentials. That's why today, organocatalysis constitutes one of the pillars of modern asymmetric catalysis. However, a careful study of the literature reveals that there are still some unexplored areas. Sometime, this leads to new structures, reactions and the development of future research areas.

Keywords Bifunctional organocatalyst, phosphine-thiouree, carbene-thiouree, guanidine-thiouree, enantioselective catalysis, continuous flow.

L'objectif de notre laboratoire créé au siècle dernier par le professeur Kagan a toujours été d'explorer les diverses facettes de la catalyse. Dans ce domaine de la recherche, nous distinguons deux écoles : la première consiste à utiliser des catalyseurs déjà existants pour explorer des axes de recherche nouveaux. La seconde consiste à développer de nouveaux systèmes catalytiques et explorer leur potentiel en catalyse. Ces deux stratégies sont complémentaires. Néanmoins, nous pensons que préparer de nouvelles structures de catalyseurs présente un potentiel d'évolution plus important. L'élaboration de catalyseurs organométalliques complexes a permis de développer des transformations énantiosélectives efficaces et performantes. Cependant, l'organocatalyse a montré que l'utilisation d'une petite molécule organique pouvait être tout aussi efficace, constituant ainsi un nouveau défi. Nous pouvons définir quatre types d'organocatalyseurs essentiels, les acides et les bases de Lewis, les acides et les bases de Brønsted. Le choix est vaste, diversifiant ainsi le champ d'exploration en catalyse. Cependant, ce n'est pas toujours suffisant pour atteindre les résultats souhaités. En effet, si l'on focalise notre attention sur la catalyse par les phosphines, dans de nombreux cas ces bases de Lewis sont loin d'égaliser les performances qu'elles ont démontrées en catalyse organométallique. C'est le cas de la BINAP, qui est une excellente diphosphine en catalyse organométallique asymétrique et qui pourtant, ne présente qu'une faible réactivité et de modestes énantiosélectivités dans des transformations catalysées par des phosphines. C'est avec l'émergence des catalyseurs bifonctionnels que les chimistes ont pu relever de nouveaux défis et obtenir des résultats jusqu'alors inaccessibles. Ces composés sont de petites molécules possédant deux groupements fonctionnels distincts qui leur confèrent une nouvelle réactivité et/ou sélectivité. Ces groupements fonctionnels sont généralement une base de Lewis ou de Brønsted associée avec un groupe donneur de liaison hydrogène. Sur un squelette chiral, ces deux fonctions complémentaires conduisent à un

effet de coopération, qui assure une nouvelle réactivité et le contrôle de la stéréosélectivité. Typiquement, ces organocatalyseurs sont efficaces dans des réactions polaires d'addition mettant en jeu un pronucléophile et un électrophile en assurant l'activation des deux partenaires (figure 1).

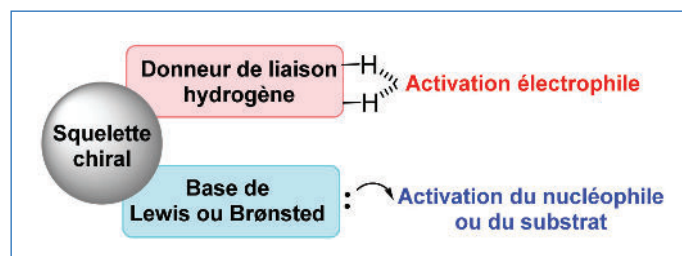


Figure 1 - Structure d'organocatalyseurs bifonctionnels et principe d'activation par coopération de fonctions complémentaires.

Nous nous sommes intéressés aux bases de Lewis et de Brønsted. En multipliant la nature des groupements donneurs de liaison hydrogène, il était possible de multiplier les structures nouvelles. Nous avons porté notre attention à la préparation de nouveaux organocatalyseurs bifonctionnels de type Phosphine-Thiourée, Guanidine-Thiourée et Carbène-Thiourée pour des applications en catalyse asymétrique.

Phosphine-Thiourée

La valorisation des composés naturels a toujours été une préoccupation au sein de l'équipe. En 2013, les organocatalyseurs de type phosphine-thiourée élaborés à partir d'acides aminés étaient peu nombreux et pourtant très efficaces [1]. Les principaux étaient à base d'alanine [2], de valine [3], de phénylalanine [3b], de thréonine [4] ainsi que de dipeptides [5]. Pourtant, aucun exemple d'organocatalyseur bifonctionnel de type phosphine-thiourée dérivé de la proline n'avait été

décrit. Ce manque était surprenant quand on connaissait le potentiel des dérivés de la proline en aminocatalyse [6]. Nous avons donc réalisé la préparation de 5 organocatalyseurs bifonctionnels de type phosphine-thiourée à partir de la L-proline, en quelques étapes avec des rendements satisfaisants (figure 2) [7a]. L'évaluation de ces composés nécessitait d'être réalisée dans un domaine encore inexploré.

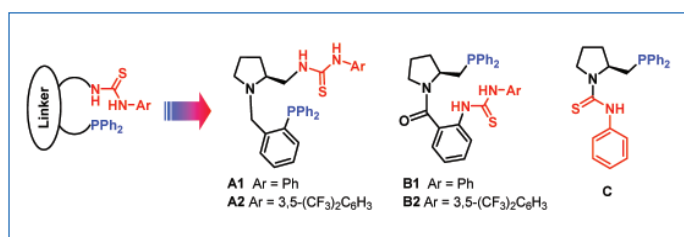


Figure 2 - Catalyseurs phosphine-thiourée.

Les dérivés d'adduits de Morita-Baylis Hillman (MBH) sont des esters allyliques issus de l'addition d'un alcène activé sur un carbonyle et constituent des substrats de choix pour valider l'efficacité d'un organocatalyseur nouveau de type base de Lewis [8]. La réaction de substitution nucléophile asymétrique de ces adduits apparaissait comme un nouveau défi. De plus, l'utilisation de catalyseurs de type phosphine n'avait pas été encore explorée dans cette réaction. Nous avons démontré que ces composés inédits permettaient la création de liaisons C-N, C-P et C-S de façon régio- et énantiosélective avec de bons rendements [7b]. Si l'utilisation de nucléophiles azotés ou phosphorés conduit à des sélectivités modestes, les thiols assurent la formation de liaisons C-S avec une meilleure induction asymétrique, qui dépend de la nature du nucléophile. Ainsi, la substitution par *t*-BuSH conduit aux produits désirés jusqu'à 93 % d'excès énantiomérique (figure 3).

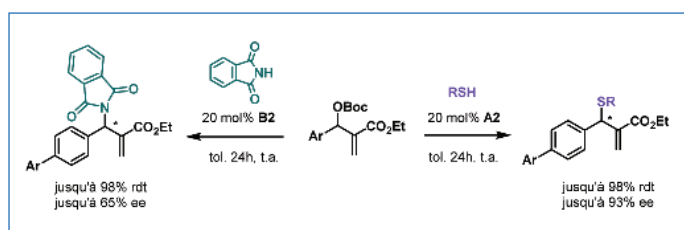


Figure 3 - Substitution nucléophile allylique d'adduit de Morita-Baylis Hillman catalysée par des phosphine-thiourées.

Guanidine-Thiourée

À partir d'une base de Brønsted, nous avons développé sept organocatalyseurs bifonctionnels de type guanidine-thiourée. De telles structures ont déjà été décrites, or elles sont linéaires et flexibles. Il a été démontré que leur activité et leur sélectivité étaient liées à leur flexibilité *via* un contrôle de l'entropie [9].

Si la flexibilité du catalyseur peut être bénéfique dans certains cas, il est généralement admis qu'un catalyseur rigide favorise des états de transition plus stables assurant une forte induction asymétrique, tout particulièrement dans le cas d'un processus faisant intervenir des liaisons hydrogène par des urées. C'est avec l'objectif de rigidifier ce type de catalyseur que nous avons préparé plusieurs familles de guanidine-thiourée à partir de diamines [10]. Celles-ci garantissent à la fois, la rigidité du squelette et la formation d'une poche chirale où une transformation énantiosélective peut avoir lieu (figure 4).

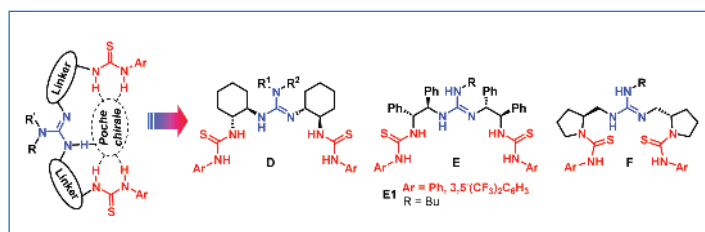


Figure 4 - Catalyseurs guanidine-thiourées.

L'évaluation de ces catalyseurs inédits a été réalisée sur la réaction modèle d'hydrophosphonylation conduisant à des amino-phosphonates dont nous connaissons l'intérêt en biologie comme potentiels inhibiteurs d'enzymes, antioxydants, antibiotiques ou antifongiques [11]. Ces derniers sont obtenus avec d'excellents rendements et excès énantiomériques en catalyse homogène (figure 5).

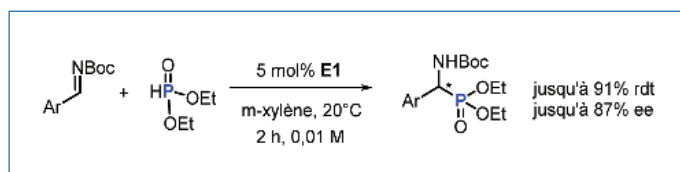


Figure 5 - Hydrophosphonylation d'imines en phase homogène.

Dans le cadre d'une collaboration avec le professeur Shu Kobayashi de l'Université de Tokyo, ces catalyseurs ont été supportés sur une matrice polymère afin de faire évoluer le système vers la catalyse hétérogène en batch, puis en flux continu. Pour cela, le monomère portant le catalyseur et un groupement vinylstyrène est polymérisé en présence de divinylbenzène, puis mixé avec de la célite et conditionné dans un réacteur (figure 6).

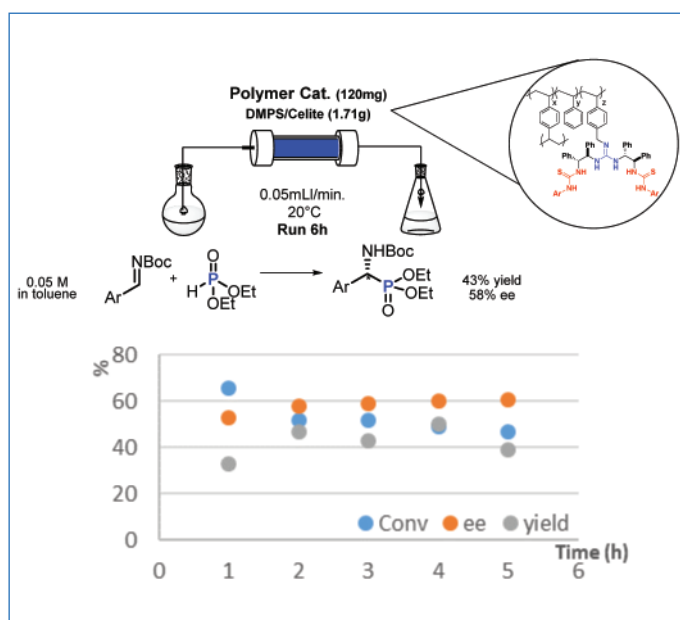


Figure 6 - Hydrophosphonylation d'imine en flux continu.

Sur une durée de réaction de 5 h, la conversion diminue indiquant une dégradation lente du catalyseur dans ces conditions. Le rendement et l'induction asymétrique restent cependant stables laissant possible une amélioration du système, notamment par une modification du mode d'hétérogénéisation ou de la nature de la matrice.

Carbène-Thiourée

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) font partie d'une classe d'organocatalyseurs très étudiée en catalyse énantiosélective. Ces derniers, générés par déprotonation d'un sel d'azolium par une base, permettent d'initier des mécanismes non-conventionnels grâce notamment, à l'intermédiaire de Breslow. Au début de ce projet, des NHC bifonctionnels de type triazololidène [12a-c], thiazololidène [12d] et imidazolinylidène (analogue saturé de l'imidazololidène) [12e] portant divers groupes donneur de liaison hydrogène étaient consignés dans la littérature. Mais à notre connaissance, la combinaison d'un imidazololidène chiral et d'une fonction thiourée n'avait jamais été décrite auparavant. Nous avons préparé 33 précurseurs de cette nouvelle classe d'organocatalyseurs chiraux à partir d'aminoalcools en une ou cinq étapes suivant la complexité du groupe donneur de liaison hydrogène avec des rendements de 13 à 44 % (figure 7) [13].

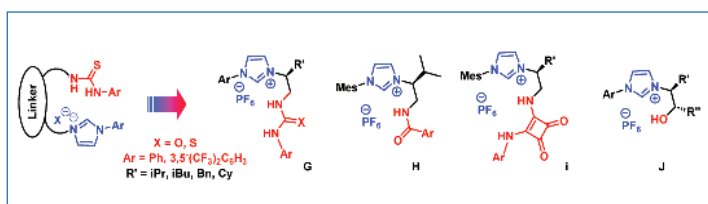


Figure 7 - Précurseurs de carbène-thiourée et dérivés.

L'efficacité de ces NHC a été évaluée dans la réaction de cyclopentannulation asymétrique, qui constitue toujours un défi. Cette cyclisation entre un énal et une chalcone conduit à l'adduit avec de faibles rendements et énantiosélectivité avec dégagement de CO₂ pour seul sous-produit.

Au mieux, l'utilisation d'imidazolinylidène chiral bifonctionnel offre le cyclopentène avec 18 % de rendement et un promoteur 78 % ee dans la littérature. Nous avons eu le plaisir de constater que nos catalyseurs offrent le cycloadduit avec des rendements qui sont de modérés à bons mais avec d'excellentes diastéro- et énantiosélectivités puisque seul le produit de configuration *trans* est obtenu (figure 8).

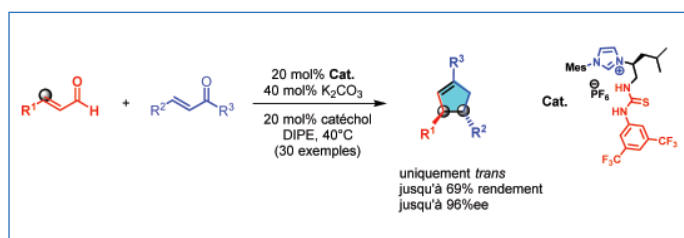


Figure 8 - Cyclopentannulation énantiosélective.

Pour conclure, dans ces trois exemples décrits, l'efficacité de ces organocatalyseurs inédits trouve sa source dans la bifonctionnalité du catalyseur. La formation d'une liaison hydrogène par la fonction (thio)urée assiste de façon synergique à la réactivité primaire de substitution, de déprotonation ou d'addition de la fonction principale de l'organocatalyseur. Ces composés offrent un accès à la diversité chimique et à la complexité moléculaire tant ils sont capables d'activer des pronucléophiles et électrophiles de structures très variés. De ce fait, le domaine de l'organocatalyse continue de s'étendre à un rythme impressionnant.

- [1] L-W. Xu, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2775.
[2] Y-Q. Fang, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 5660.
[3] a) J-J. Gong, K. Yuan, X-Y. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2117; b) H-P. Deng, Y. Wei, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 783.
[4] X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6734.
[5] X. Han, F. Zhong, Y. Wang, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 767.
[6] a) S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5471-69. b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH: Berlin, Germany, **2005**. c) F. Tanaka, C.F. Barbas, *In Enantioselective Organocatalysis*, Dalko, P.I., Ed.; Wiley-VCH: Berlin, Germany, **2007**. d) S. Bertelsen, K.A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, p. 2178-89. e) P.M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *In Asymmetric Organocatalysis*, List, B., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Germany, **2010**.
[7] a) T-H. Nguyen, M. Toffano, C. Bournaud, G. Vo-Thanh, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6377. b) T-T-D. Ngo, T-H. Nguyen, C. Bournaud, R. Guillot, M. Toffano, G. Vo-Thanh, *Asian. J. Org. Chem.*, **2016**, *5*, 895.
[8] Yin Wei and Min Shi, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6659.
[9] J.M. Crawford, M.S. Sigman, *Synthesis*, **2019**, *5*, 1021.
[10] L. Chassillan, Y. Yamashita, W-J. Yoo, M. Toffano, R. Guillot, S. Kobayashi, G. Vo-Thanh *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2021**, *19*, 10560.
[11] R. Aissa *et al.*, *Journal of Molecular Structure*, **2022**, *1247*, 131336.
[12] a) X.-Y. Chen, Z.-H. Gao, S. Ye, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, 690. b) L. Baragwanath, C. A. Rose, K. Zeitler, S.J. Connon, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 9214. c) P. Zheng, C.A. Gondo, J.W. Bode, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 614. d) S.M. Mennen, J.D. Gipson, Y.R. Kim, S.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1654. e) F. Nawaz, M. Zaghouani, D. Bonne, O. Chuzel, J. Rodriguez, Y. Coquerel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 8253.
[13] Z. Jiang, M. Toffano, G. Vo-Thanh, C. Bournaud, *ChemCatChem.*, **2021**, *13*, p. 712-717.

Chloée BOURNAUD, maître de conférence, **Martial TOFFANO**, chargé de recherches et **Giang VO-THANH***, professeur,

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR 8182, CNRS-Université Paris-Saclay, Orsay.

*giang.vo-thanh@universite-paris-saclay.fr

