

# Catalyse homogène et synthèse organique

Jean-Pierre Genet

## Summary Homogeneous catalysis and organic synthesis

This account covers the presentation of some important reactions in homogeneous catalysis. Recent efficient applications in the field of pharmaceuticals, agrochemicals and fragrances are discussed. Catalysis has become the cornerstone of modern synthetic practice.

## Mots-clés

**Catalyse, synthèse, énantiosélectivité, cyclisations, biomolécules.**

## Key-words

**Catalysis, synthesis, enantioselectivity, cyclizations, biomolecules.**

La chimie organométallique a permis le développement de la catalyse homogène. Ce domaine a structuré très efficacement la chimie organique et la chimie inorganique. La catalyse homogène représente sans aucun doute une voie royale pour le développement de procédés permettant un contrôle parfait de la chimio- et régiosélectivité d'une part et de la stéréosélectivité d'autre part. Ces aspects représentent les formidables enjeux de la synthèse organique moderne et la conception de procédés propres respectueux de l'environnement « chimie verte ». En particulier, le domaine de la catalyse énantiosélective a été reconnu par le couronnement en 2001 des chimistes Ryori Noyori (Japon), William S. Knowles (États-Unis) et K. Barry Sharpless (États-Unis). Innovations synthétiques, applications industrielles et perspectives nouvelles sont illustrées ci-dessous pour les domaines à enjeux importants de la synthèse organique (création de liaison carbone-carbone et carbone-hétéroatome).

## Qu'est-ce que la catalyse ?

La catalyse caractérise l'accélération d'une réaction chimique par une substance (le catalyseur) qui n'est pas consommée dans le procédé. Le catalyseur n'étant pas consommé, il peut être utilisé en petite quantité pour produire une grande quantité de produit. Il existe aussi des réactions qui utilisent des quantités stœchiométriques ou plus de catalyseurs. Ces réactions ne sont généralement pas utiles. Dans cet article, nous considérerons principalement les réactions impliquant quelques pour cent de catalyseur. Les réactions seront présentées sous l'angle de leur potentiel synthétique au laboratoire et dans l'industrie pour la formation de liaisons C-C, C-H, C-N, C-O. L'aspect mécanistique ne sera pas discuté. Le lecteur pourra cependant se reporter pour en savoir plus aux ouvrages et revues plus spécialisés. Les catalyseurs sont considérés comme homogènes si la réaction a lieu dans une seule phase.

## Panorama de quelques réactions importantes

### Carbonylations

#### Hydroformylation des oléfines (synthèse oxo)

La réaction entre une oléfine et un mélange d'hydrogène et d'oxyde de carbone conduit à un aldéhyde linéaire et substitué (figure 1). Cette réaction découverte à l'aide du cobalt comme catalyseur par Otto Roelen en 1938 n'a connu un réel développement qu'une vingtaine d'années plus tard par des applications industrielles majeures. Plusieurs générations de catalyseurs métalliques ont été utilisées, le cobalt dans divers procédés industriels (BASF, ICI etc.), puis le rhodium (Hoechst, Celanese Corporation, Union Carbide, Ruhrchemie/Rhône Poulenc etc.) [1].

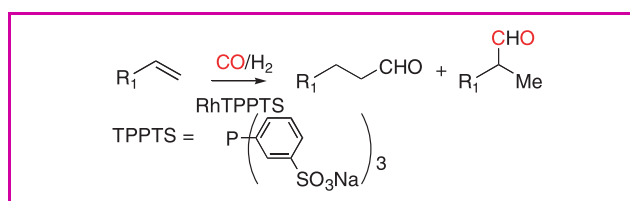


Figure 1.

La technologie au rhodium a permis de développer un procédé plus efficace par l'utilisation d'un ligand phosphine hydrosoluble, la triphénylphosphine métatrisulfonate de sodium (TPPTS). La réaction procède dans la phase aqueuse. Cette catalyse biphasique homogène possède des avantages majeurs sur le système monophasique conventionnel ; la séparation efficace du produit de la réaction et le recyclage du catalyseur ont été étendus depuis à d'autres réactions. Ce procédé établi en 1984 a eu un succès rapide et sa capacité est de plus de 300 000 t/an pour la production de n-butanal à partir du propène. En synthèse organique fine, l'hydroformylation est utilisée pour la préparation du  $\gamma$ -formylcrotyl acétate unité en C<sub>5</sub>,

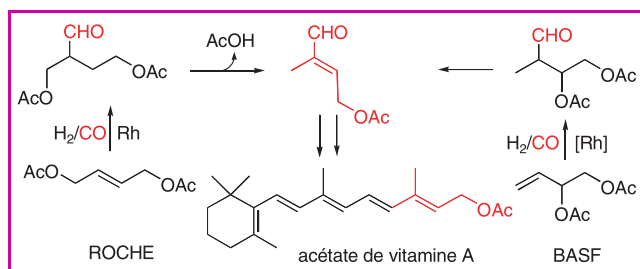


Figure 2.

intermédiaire clé de la synthèse industrielle de la vitamine A (figure 2).

### Du méthanol à l'acide acétique

La production de l'acide acétique par carbonylation du méthanol à l'aide de catalyseur au rhodium est un des procédés industriels les plus importants développés par Monsanto. Actuellement, toutes les installations fonctionnent selon la variante de Monsanto, à savoir avec des systèmes catalytiques contenant du rhodium. Un procédé particulièrement efficace et écologique de préparation de l'ibuprofène (anti-inflammatoire) a été développé par Hoechst Celanese (3 500 t/an). Deux réactions successives sont catalysées par le palladium : l'hydrogénation en phase hétérogène, puis la réaction de carbonylation du 1-(4-isobutylphényl)éthanol (figure 3). Ce procédé conduit seulement à la formation d'une molécule d'acide acétique comme sous-produit.

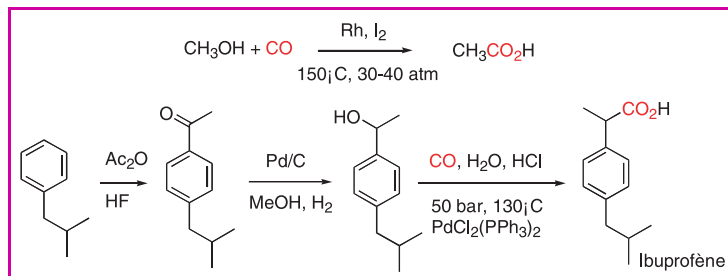


Figure 3.

## Oxydation des oléfines et des diènes

### Le procédé Wacker-Hoechst

L'oxydation de l'éthylène en acétaldéhyde à l'aide du chlorure de palladium en présence d'oxygène, d'eau et de chlorure cuivrique a été découverte en 1956. Ce procédé à base de palladium symbolise la catalyse homogène et a été certainement le point de départ de l'utilisation intensive de la catalyse en chimie organique fine. La « réaction de Wacker » a été étendue aux oléfines monosubstituées et a lieu régiosélectivement. L'eau s'additionne selon Markovnikov pour donner des cétones (figure 4). Une oléfine terminale est donc une fonction masquée de méthylcétone. Cette technologie a été utilisée élégamment pour la synthèse de stéroïdes d'intérêt biologique [2].

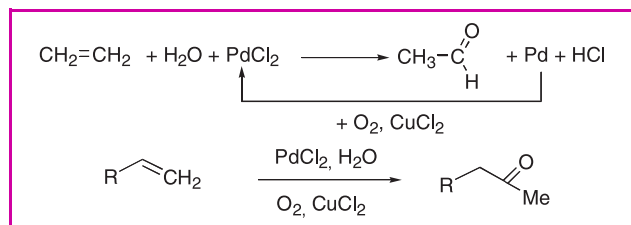


Figure 4.

### Réactions d'acétoxylation catalysées par le palladium

La production industrielle de l'acétate de 1,4-butanediol s'effectue par acétoxylation du butadiène à l'aide des complexes de Pd(II). Une remarquable réaction développée par Bäckvall et coll., employant l'acétate de palladium en présence ou en l'absence de chlorure de lithium, permet de catalyser régio- et stéréosélectivement la chloroacétoxylation des diènes 1,4 cycliques en 1,4 diacétoxy-cyclohexène *cis* ou *trans* [3] (figure 5). Ces dérivés sont de précieux précurseurs pour la synthèse totale.

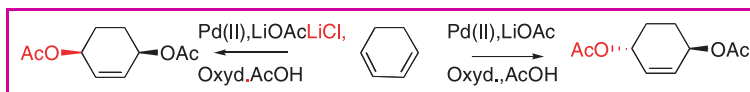


Figure 5.

### Réactions d'oxydation, synthèse d'époxydes, d'oléfines, de diols

Les époxydes (oxiranes) tels que l'oxyde d'éthylène et de propylène constituent les matières premières pour la préparation des glycols d'aminoalcools. La synthèse industrielle de l'oxyde de propylène repose sur une oxydation catalysée par le titane supporté sur silice en présence d'hydroperoxyde « oxirane process » (figure 6).

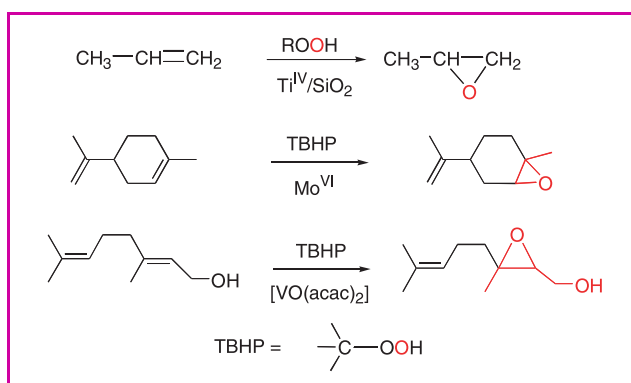


Figure 6.

La technologie « oxirane » est très générale pour la préparation d'époxydes, à l'aide de ter-butyle hydroperoxyde (TBHP) en présence de métaux de transition (vanadium, molybdène, titane). Cette réaction a été étendue en milieu homogène par Sharpless et coll. pour l'époxydation d'oléfines plus complexes. Il est important de distinguer pour

cette réaction l'influence de la nature de l'oléfine et les propriétés particulières du système catalytique. Cette réaction possède une chimiosélectivité fort intéressante. Ainsi, l'époxydation (TBHP-Mo) de dioléfines non conjuguées comme le limonène conduit à l'époxydation de l'oléfine la plus substituée. En revanche, l'orientation de l'oxydation dans le cas du géranol résulte d'une coordination du groupe hydroxyle sur le métal et conduit à l'époxyalcool, la double liaison isolée n'est pas affectée. Cette réaction est unique, elle procède à température ambiante et est complémentaire de l'oxydation à l'aide des peracides qui conduisent principalement à l'oxydation de l'oléfine non fonctionnelle (figure 6).

L'utilité synthétique de cette réaction d'époxydation a été magistralement étendue par Sharpless et Katsuki en version stœchiométrique puis catalytique pour la production d'époxyalcools chiraux et l'utilisation en synthèse organique fine de dérivés pharmaceutiques est extrêmement variée. La société industrielle française SIPSY (PPG-SIPSY depuis 1999) a acquis les droits exclusifs pour la production de (S) et (R) glycidol précurseur de  $\beta$ -bloquants et d'inhibiteurs de protéases.

Jacobsen et Katsuki ont montré que les oléfines non fonctionnelles sont époxydées énantiosélectivement par des complexes de Mn(III)/bases de Schiff chirales. Les réactions de dihydroxylations énantiosélectives Os/dihydroquinine développées par Sharpless ont atteint des degrés de sélectivité remarquables. Les applications en synthèse organique fine de ces réactions sont excessivement nombreuses [4].

## Métathèse des oléfines, ène-yne, acétyléniques

La métathèse des oléfines est une réaction catalytique dans laquelle deux oléfines sont transformées en deux nouvelles oléfines par rupture et reformation des deux doubles liaisons (figure 7). Cette réaction a été décrite en version intermoléculaire pour la première fois par Banks et Bailey pour la transformation d'oléfines linéaires. Très rapidement, de nombreuses applications industrielles sont apparues pour la production d'oléfines acycliques et de polymères via « Ring Opening Metathesis » (ROM). Le mécanisme faisant intervenir un carbène métallique a été proposé par Chauvin. Très récemment, la version intramoléculaire de la métathèse « Ring Closing Metathesis » (RCM) est devenue très populaire auprès des chimistes organiciens et a révolutionné la synthèse totale de molécules polyfonctionnelles élaborées, macro lactones, (-)épotilone, balanol, taxol, etc. [5].

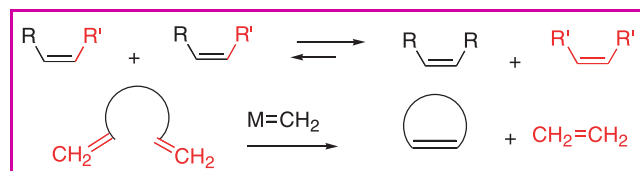


Figure 7.

Ce nouvel outil offre des possibilités infinies pour la production de molécules d'intérêt biologique, d'intermédiaires en synthèse organique fine ou d'objets moléculaires originaux. Une synthèse de caténanes forte élégante développée par Grubbs et Sauvage est représentée figure 8.

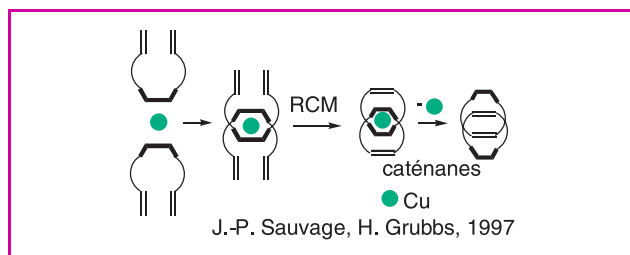


Figure 8.

Cette utilisation intensive en synthèse organique fine est due à la commercialisation de complexes carbéniques développés par Schrock et Grubbs. Elle est également utilisée pour la métathèse des ène-yne et de diynes. Des catalyseurs encore plus efficaces doivent être développés. La synthèse d'oléfines linéaires acycliques de géométrie (Z) par réaction de métathèse intermoléculaire est toujours un problème d'actualité.

## Réaction de Pauson-Khand

Parmi les réactions catalysées par les métaux de transition utiles en synthèse organique, la réaction de Pauson-Khand est une des plus anciennes [6] et est particulièrement efficace pour la préparation de cycles à cinq chaînons. Dans cette réaction de cycloaddition (2+2+1), une cyclopenténone est formée par traitement d'un alcène et d'un alcyne en présence d'un équivalent cobalt octacarbonyle avec insertion de monoxyde de carbone (figure 9). Le potentiel synthétique a été en particulier démontré dans les réactions intramoléculaires.

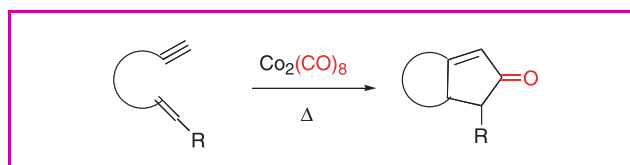


Figure 9.

L'utilisation d'autres catalyseurs tels que les titanocènes, les zirconocènes, le ruthénium, le rhodium ont permis d'obtenir d'excellents rendements en produit de cycloaddition. La réaction de Pauson-Khand a été décrite également dans ses versions inter- et intramoléculaires avec les allènes [7]. Seule la version catalytique satisfait aux critères d'économie d'atomes et l'utilisation de catalyseur en quantité stœchiométrique n'est pas acceptable dans un tel procédé. Le premier exemple catalytique a été décrit par Rautenstrauch pour la synthèse d'un précurseur du déhydrojasmonate [8]. Jeong et coll. ont montré que des catalyseurs au cobalt modifié  $\text{Co}_2(\text{CO})_8/\text{P}(\text{OPh})_3$ ,  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{NaBH}_4$  sous pression de CO ou dans des milieux supercritiques étaient extrêmement efficaces [9]. Par photooxydation de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  et à basse pression de CO, la réaction est également très performante.

Des efforts considérables ont été effectués pour développer des versions asymétriques de la réaction de Pauson-Khand. Péricas et Green ont observé des degrés élevés de diastéréosélectivité par introduction d'auxiliaires chiraux stœchiométriques. Récemment, Buchwald et coll. ont

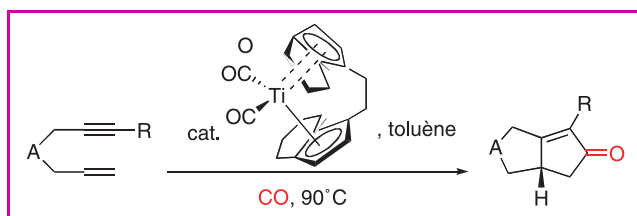


Figure 10.

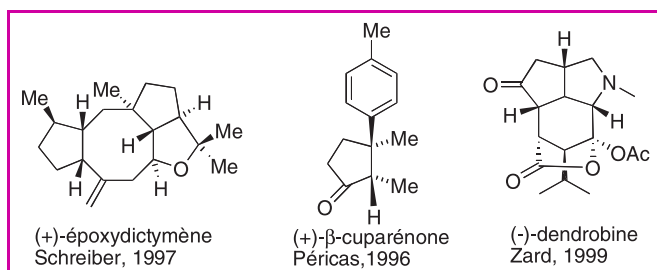


Figure 11.

développé un procédé catalytique très efficace à l'aide de titanocènes chiraux [10] (figure 10).

L'utilité de la réaction de Pauson-Khand est illustrée par la synthèse de produits naturels complexes, telles les impressionnantes synthèses du (+)époxydictymène, de la (+)-β-cuparénone et de la (-)dendrobine (figure 11).

Des réactions séquentielles de type « domino » ont également été mises au point. Un exemple particulièrement élégant de ce type d'approche concerne la synthèse du fenestrane par Keese et coll. (figure 12).

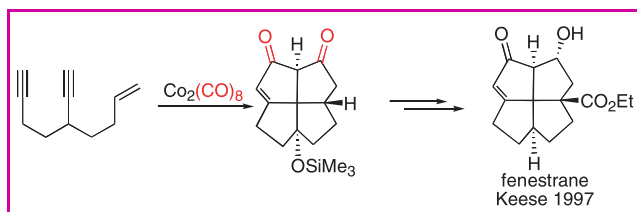


Figure 12.

## Réactions de couplage croisé et de substitution

### Rôle clé du palladium

Les réactions de couplage entre les électrophiles organiques et les réactifs organométalliques en présence de métaux de transition constituent une méthodologie fondamentale en synthèse. Kumada et Corriu ont décrit les premiers exemples de couplage entre les organomagnésiens et les halogénures vinyliques avec le nickel. En fait, l'utilisation des catalyseurs au palladium a permis des développements importants en synthèse organique [11], impensables il y a 20 ans.

Ces nouveaux outils ont conduit à toute une gamme de réactions nouvelles particulièrement utiles en recherche fondamentale et industrielle (figure 13). Les complexes du palladium sont généralement peu sensibles à l'eau et à l'oxygène et sont également compatibles avec des

hétéroatomes, et avec la présence de nombreux groupes fonctionnels (alcools, cétones, aldéhydes, soufre, etc.) permettant une chimie de synthèse rénovée évitant les étapes laborieuses de protection-déprotection. Le palladium étant par ailleurs non toxique, il ouvre des perspectives en milieu industriel. Ces réactions font intervenir des complexes du Pd(0), ces derniers peuvent être préformés ou générés *in situ* à partir de sels de Pd(II) en présence de phosphine (triphénylphosphine, diphénylphosphino éthane, etc.). Ce mode de formation *in situ* peut être réalisé également dans l'eau en utilisant une phosphine hydrosoluble (TPPTS) [12]. Le catalyseur généré étant hautement soluble dans l'eau, ce système biphasique est extrêmement pratique car en fin de réaction, le produit de la réaction est isolé par simple décantation-extraction, avec généralement une excellente pureté et le catalyseur recyclé. Les principales réactions sont représentées figure 13.

Plusieurs revues et ouvrages ont été dédiés à ces importantes réactions [11]. Le présent article ne peut donner une vue d'ensemble complète car des milliers d'articles ont été publiés ces dernières années. Quelques morceaux choisis seront présentés pour illustrer le formidable potentiel de ces réactions au service de la synthèse totale de molécules complexes en utilisant souvent un nombre d'étapes limité.

### Réaction de Mizoroki-Heck

Cette réaction de carbopalladation des oléfines découverte indépendamment par Mizoroki et Heck au début des années 70 est restée sous-exploitée pendant plusieurs années. Il s'agit sans aucun doute d'une des plus importantes réactions de formation de liaison C-C [13]. Ce sous-développement était dû à des conditions de réactions relativement dures. L'utilisation d'additifs ou de catalyseurs hydrosolubles a permis d'effectuer cette réaction dans des conditions plus douces. Parmi les très nombreuses applications en série racémique et dans sa version asymétrique, grâce aux travaux originaux d'Hayashi et Shibasaki, cette réaction a démontré toute sa valeur synthétique [14] pour l'élaboration de molécules biologiquement actives (par exemple la morphine, l'éptazocine et le taxol (figure 14) et pour la synthèse de l'estrone par Tietze [15] via une réaction de double Heck.

Une synthèse totale élégante du capnellene en une seule étape par carbopalladation suivie d'une double cyclisation a

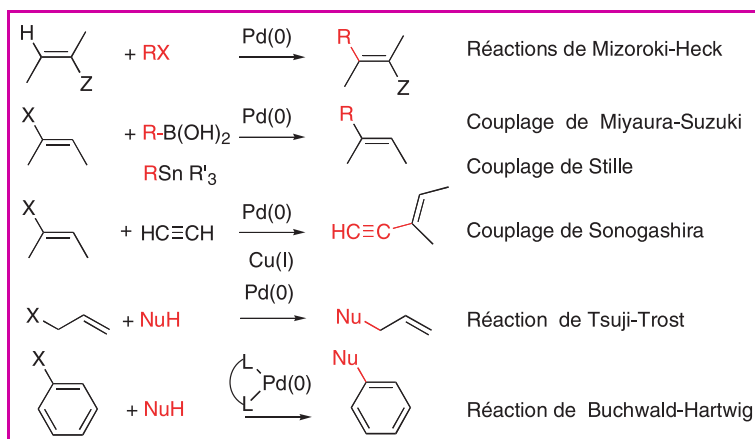


Figure 13.

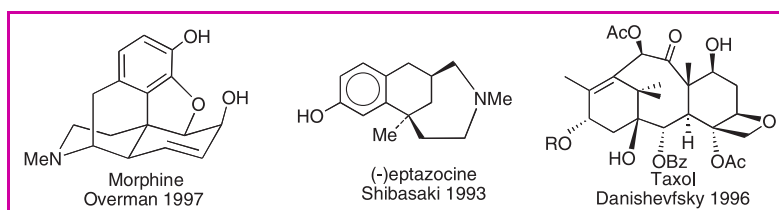


Figure 14.

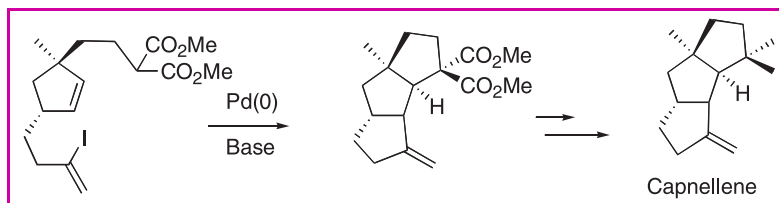


Figure 15.

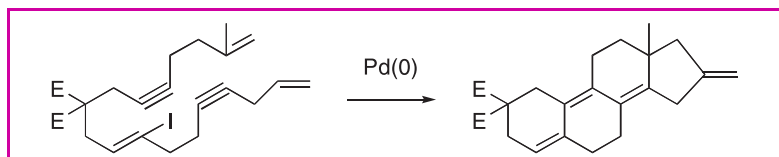


Figure 16.

été décrite [16] (figure 15). La construction de dérivés tétracycliques a été réalisée de façon spectaculaire par Negishi à l'aide du palladium à partir d'un dérivé acyclique selon une cyclisation de type « fermeture éclair » [17] (figure 16). Ce mode de formation de dérivés polycycliques efficace est conceptuellement apparenté aux cyclisations biomimétiques de polyènes proposées par G. Stork et utilisées par W.S. Johnson.

### Réaction de Miyaura-Suzuki

Les organoborés présentent de nombreux avantages par rapport aux autres organométalliques. Ils sont compatibles avec un très grand nombre de groupements fonctionnels ; par ailleurs, ce sont des produits peu ou pas toxiques de même que les sous-produits générés au cours des réactions, contrairement aux organostannanes, leurs principaux concurrents dans les réactions de couplages croisés. Les dérivés organoborés ont connu et continuent à susciter un grand intérêt dans la synthèse de produits naturels contenant des motifs biaryles et polyéniques [18] d'intérêt pharmaceutique. L'optimisation des conditions de réaction, choix de la base ou de l'eau comme solvant [19] ont permis de mettre au point des conditions particulièrement douces de cette réaction. Parmi les très nombreux exemples [11], on peut citer la remarquable synthèse de la palytoxine par Kishi et coll. [20] (figure 17), la mise au point

industrielle par la société Merck du losartan [21], antagoniste non peptidique du récepteur de l'angiotensine II et la synthèse du myxalamide A (antibiotique) par Heathcock [22] (figure 18).

Une évolution récente de cette réaction concerne l'utilisation des organotrifluoroborates de potassium ( $\text{RBF}_3\text{K}$ ). Ces espèces sont plus stables vis-à-vis de l'oxygène et de l'eau que les acides et esters boroniques. Les aryles et alcényl-trifluoroborates de potassium sont des agents de couplage extrêmement efficaces avec des partenaires électrophiles comme les aryles diazoniums en présence de palladium et offrent de nouvelles perspectives dans la chimie du bore [23].

Les organostanniques ont également démontré un potentiel remarquable en synthèse organique (réaction de Stille). La synthèse de la rapamycine par Nicolaou et coll. [24] utilise à deux reprises les versions inter- et intramoléculaires de cette technologie.

### Réaction de Tsuji-Trost

Cette réaction permet une substitution allylique assistée par le palladium par de nombreux nucléophiles carbonés et hétéronucléophiles (amines, alcools, thiols, etc.). Il s'agit de la technologie la plus performante pour résoudre les problèmes de chimio-sélectivité [11] et d'énantiosélectivité [25].

Les versions inter- et intramoléculaires ont permis d'accéder à une très grande variété de composés d'intérêt biologique : stéroïdes, alcaloïdes (un des exemples le plus ancien et spectaculaire dans cette série est la synthèse de l'ibogamine), terpènes, macrolactones, insecticides, etc. [26].

Une synthèse industrielle du jasmonate a été développée par Tsuji et coll., faisant intervenir comme réaction clé un complexe allylique de Pd(0) (figure 19).

La première synthèse énantiosélective courte et élégante de la (-)-strychnine a été effectuée par Overman en 1993, près de

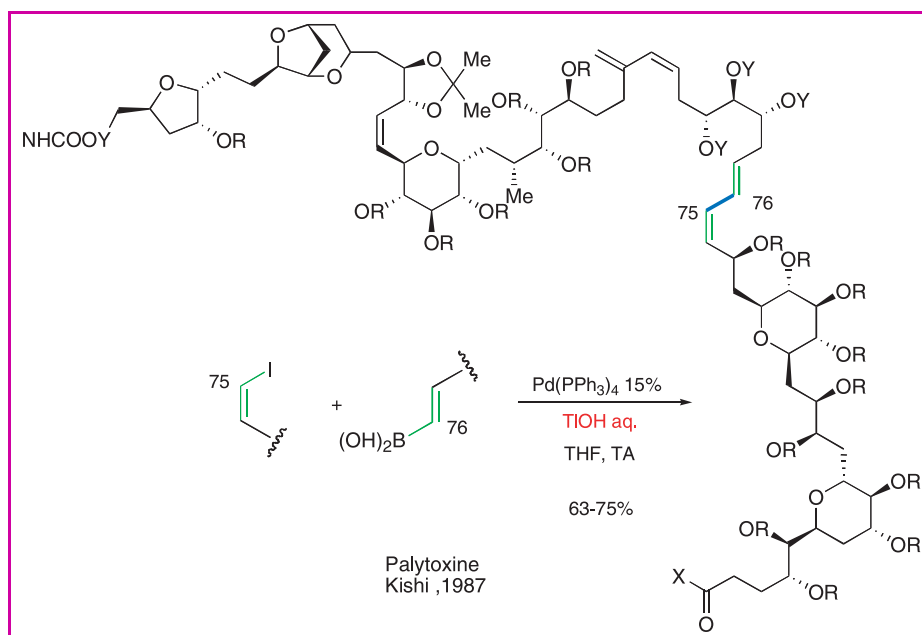


Figure 17.

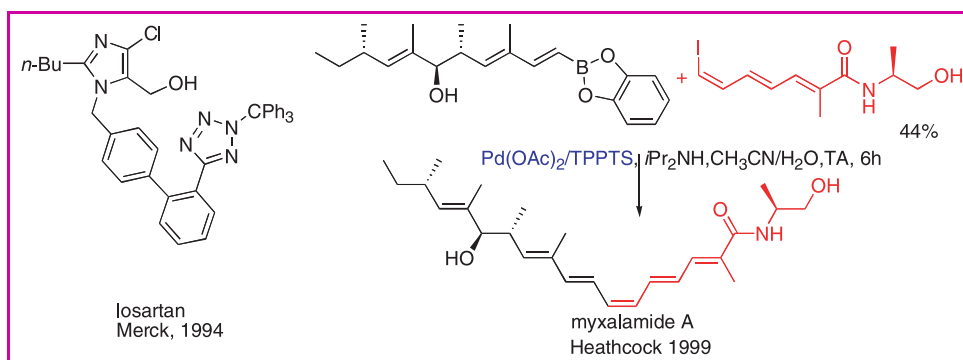


Figure 18.

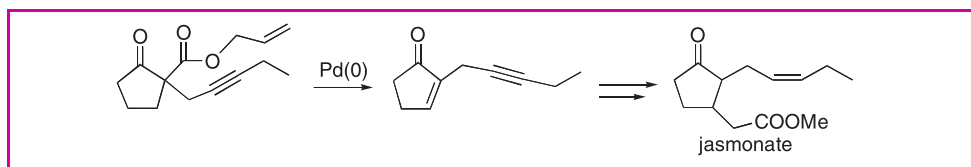


Figure 19.

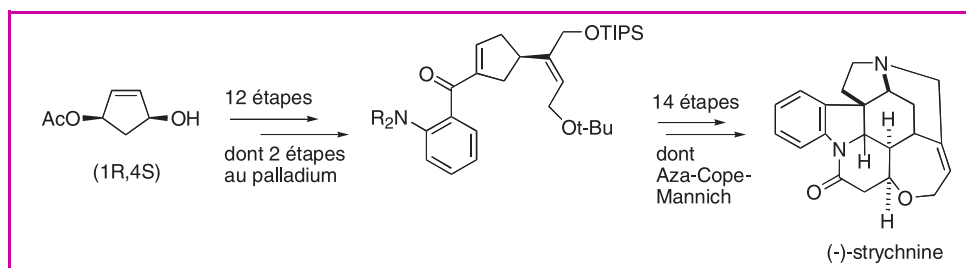


Figure 20.

40 ans après la synthèse racémique de Woodward et coll. Les outils au palladium (réaction de Tsuji-Trost et Stille) ont été utilisés pour élaborer le composé cyclopenténique chiral dont la fonctionnalisation (14 étapes) fournit la (-)-strychnine (figure 20).

### Réaction de couplage Sonogashira

La découverte par Castro et Stephen puis Cadiot d'une méthode de synthèse de composés diacétyléniques par couplages d'alcynes non substitués à l'aide du Cu(I) date d'une trentaine d'années. Ce couplage d'acétyléniques vrais avec des électrophiles aromatiques ou vinyliques s'est avéré particulièrement utile pour l'élaboration de matériaux organiques et de produits naturels. Sonogashira et coll. ont montré que les complexes du palladium en présence de cuivre comme co-catalyseur permet d'effectuer ces couplages très efficacement [27], des systèmes insaturés hautement tendus peuvent être préparés. Les réactifs classiques organiques ne permettent pas d'élaborer facilement ces motifs. A titre

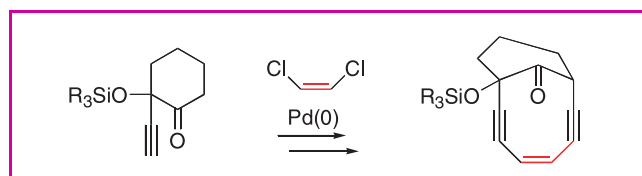


Figure 21.

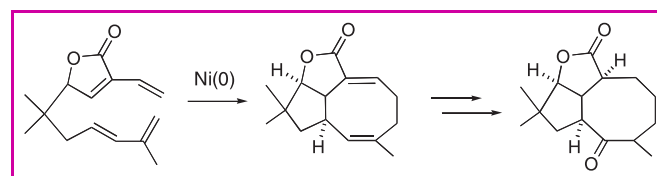


Figure 22.

d'exemple, la synthèse totale d'anti-tumoraux de type calicheamicine a été réalisée par Danishefsky et coll. [28] (figure 21).

### Réactions de cycloaddition

Les réactions des diènes, acétyléniques et ène-yne en présence des catalyseurs organométalliques variés (cobalt, nickel, palladium, titane, ruthénium) permettent d'effectuer des réactions de cycloadditions variées. Ces méthodes difficiles, voire impossibles à réaliser par les réactifs organiques conventionnels permettent d'accéder en une seule étape à des dérivés polycycliques de manière très sélective.

La formation d'oligomères cycliques à partir du butadiène en présence de nickel(0) est une voie d'accès à des cycles à quatre, six, huit et éventuellement douze chaînons. Wender et coll. ont très élégamment valorisé cette réaction de cycloaddition (4+4) intramoléculaire lors de la synthèse de squelettes précurseurs de taxane et de l'astériscanolide [29] (figure 22).

### Réactions de cycloisomérisation

Les réactions de cycloisomérisation d'ène-yne catalysées au palladium ont permis de nouvelles synthèses extrêmement efficaces de métabolites de la vitamine D [30] (figure 23).

D'une façon générale, les réactions de cycloisomérisation d'ène-yne s'effectuent avec de nombreux métaux (Pd, Ni, Ru, Rh...), et offrent des opportunités remarquables pour la synthèse de molécules polycycliques [31].

### Cycloadditions (2+2+2) et (4+2)

Les réactions de cycloaddition (2+2+2) d'acétyléniques catalysées par les complexes de Fe, Ni, Pd, Rh... en dérivés aromatiques ont démontré un remarquable potentiel en synthèse organique. La synthèse la plus courte de l'estrone utilisant cette stratégie a été développée par Vollhardt et coll. à l'aide du cobalt. Récemment, le squelette des phyllocladanes a été élaboré stéréosélectivement par formation simultanée de six liaisons C-C et quatre cycles en une seule séquence à partir d'un dérivé acyclique [32] (figure 24).

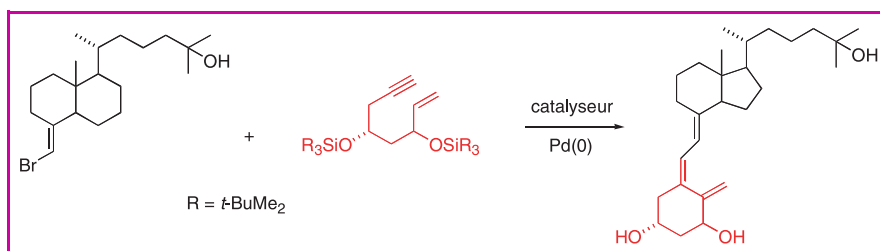


Figure 23.

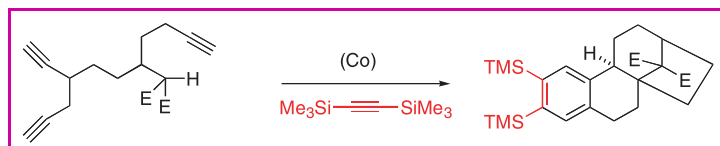


Figure 24.

### Cycloadditions (3+2)

Le potentiel synthétique des cycloadditions (3+2) est notable pour le contrôle en synthèse organique de la chimio-, régio-, diastéro- et énantiosélectivité. Le triméthylène méthane (TMM)-Pd et ses équivalents, initialement des curiosités de laboratoire, offrent à présent des possibilités remarquables pour la construction de cycles à cinq chaînons (quinanes). Ce motif est présent dans un grand nombre de produits naturels. L'accessibilité à ces composés a été accrue par Trost et coll. par l'utilisation des réactions de cycloaddition (3+2) catalysées au palladium [33]. A titre d'exemple, la corioline, membre de la famille des hirsutènes (antibiotiques), et la (+)-bréfeldine A (5 centres stéréogènes sont contrôlés) ont été efficacement synthétisées selon cette stratégie (figure 25).

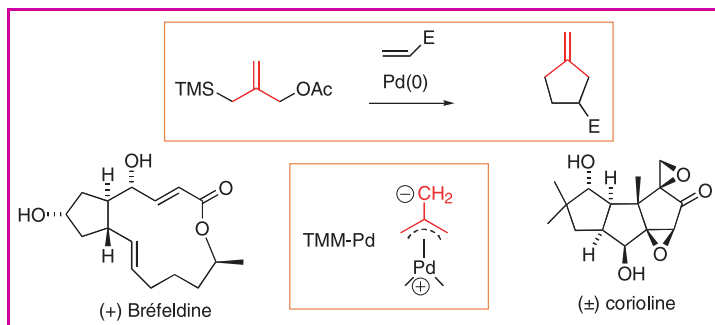


Figure 25.

### Réactions de cyclopropanation et d'insertion CH et NH

La génération d'espèces électrophiles par décomposition d' $\alpha$ -diazooesters catalysée par les complexes du cuivre et plus récemment les catalyseurs au rhodium permet d'accéder à des dérivés cycliques de petite taille, les cyclopropanes, mais également aux cycles moyens à cinq et six chaînons. En série cyclopropanique, c'est une voie royale pour la préparation de dérivés chrysanthémiques (insecticides biodégradables et non toxiques pour les mammifères) (figure 26).

Ce type de réaction catalysée par les complexes du rhodium génère catalytiquement des espèces électrophiles (carbénoides) permettant de transformer une liaison C-H ou N-H respectivement en liaison C-C ou C-N avec d'excellents rendements et sélectivités. D'un point de vue pratique, il s'est avéré que ces réactions sont excessivement performantes dans leur version intramoléculaire pour la synthèse de produits naturels et d'intérêt pharmaceutique contenant des cycles à cinq chaînons (butyrolactones, cyclopenténones, lactames) [34] (figure 26).

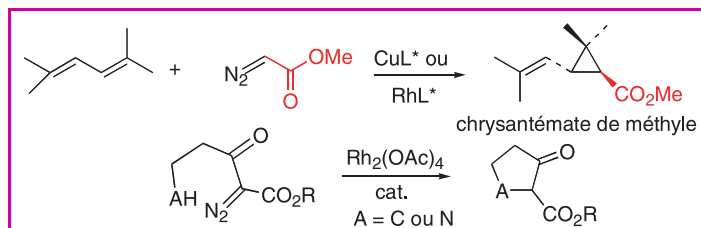


Figure 26.

### Réactions d'hydrogénations

L'hydrogénation asymétrique des oléfines ou des doubles liaisons carbone-hétéroatome est un formidable outil pour générer un carbone tertiaire stéréogène. En particulier, l'hydrogénation de déhydro  $\alpha$ -aminoacides catalysée par les complexes du rhodium(I) constitue une méthode de choix pour la synthèse d'acides aminés naturels et non naturels avec des puretés énantiomériques élevées. Le premier exemple de ce type de réaction a été décrit par Kagan et coll. avec des excès énantiomériques > 80 % par utilisation du système catalytique DIOP-Rh(I) [35]. Depuis, de nombreux ligands chiraux associés au rhodium ont permis d'obtenir des énantiosélectivités parfaites > 95 % ! [36].

Les catalyseurs dérivés du rhodium ont cependant montré certaines limitations dans le cas de la réduction asymétrique de carbonyle ou d'imines. L'avènement des complexes BINAP ruthénium, indépendamment par les groupes de Noyori et Ikariya, a permis de lever un verrou technologique [37]. Ces réactions d'hydrogénation énantiosélective pouvant être conduites efficacement avec l'hydrogène ou avec des donneurs d'hydrogène (isopropanol/base) [37]. Actuellement, de nombreux systèmes catalytiques chiraux du ruthénium(II) autres que le Ru-BINAP peuvent être utilisés avec succès lors de l'hydrogénation d'oléfinés et de cétones [38].

Les applications en synthèse totale de cette technologie sont nombreuses, par exemple plusieurs centres stéréogènes de la roxaticine (antibiotique) utilisent l'hydrogénation énantiosélective. Une nouvelle génération de catalyseurs chiraux cationiques du ruthénium a été découverte et a permis la synthèse industrielle du (+)-cis-déhydrojasmonate [39] (figure 27).

### Dédoublage cinétique dynamique (DCD)

L'hydrogénation d'un composé carbonylé racémique possédant un substituant en position 2 est susceptible de conduire à quatre stéréomères (figure 28). Cependant, le

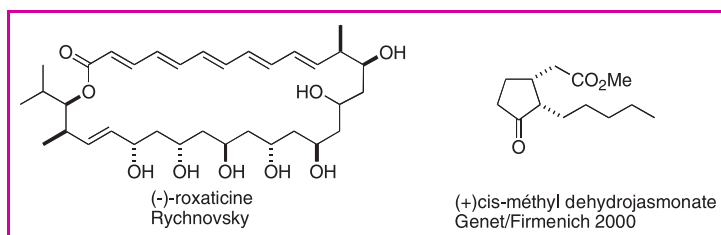


Figure 27.

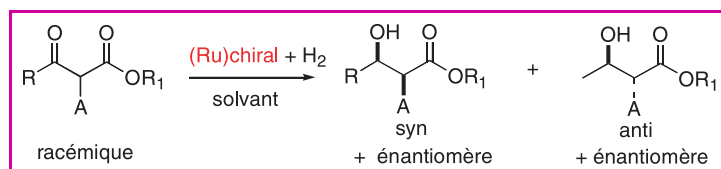


Figure 28.

substituant labile en position 2 dans des conditions expérimentales optimisées « règle » la stéréochimie du produit final et un seul stéréoisomère *syn* ou *anti* peut être obtenu avec un rendement de 100 % [37]. Depuis la découverte en 1989 de cette réaction, de nombreux exemples en synthèse totale ont été décrits. L'exemple de DCD le plus spectaculaire a été décrit par Noyori pour la production industrielle d'acétoxyazétidinone chirale (Takasago). Il est remarquable de noter que le procédé industriel, pour la préparation de cet intermédiaire, fait intervenir deux étapes catalytiques au ruthénium : hydrogénation [37] et oxydation [40] (Noyori/Murahashi/Takasago).

La réaction d'insertion de NH catalysée par le rhodium [34] mise au point par Merck permet d'achever de façon extrêmement efficace la synthèse de méthyl-carbapénèmes utilisés comme antibiotiques (figure 29).

Cette stratégie particulièrement efficace permet de contrôler « à volonté » deux centres stéréogènes (DCD) [41] sur une chaîne acyclique. D'autres molécules d'intérêt pharmaceutique ont été élaborées : L-DOPS (antiparkinsonien), diltiazem (antihypertenseur), balanol (inhibiteur de protéine kinase)... [42] (figure 30).

L'hydrogénation énantiosélective des imines est une voie d'accès rapide aux amines secondaires optiquement actives. Elle est réalisée avec de nombreux catalyseurs chiraux dérivés métalliques (Rh, Ru, Ir...). Un succès remarquable en milieu industriel concerne la synthèse énantiosélective d'un herbicide, le (S)-métolachlor, à l'aide

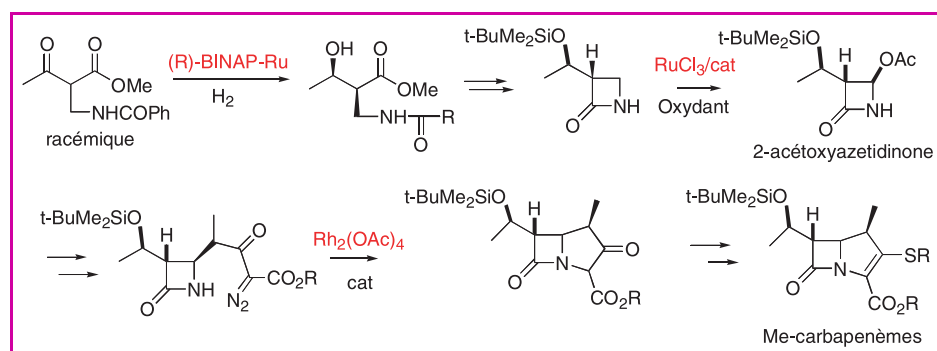


Figure 29.

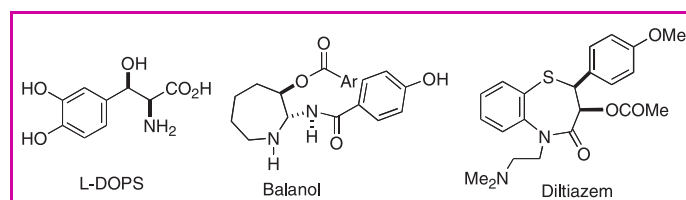


Figure 30.

d'un complexe chiral Ir-Xyliphos [43] (figure 31). Ce procédé est d'une grande efficacité rapport substrat/catalyseur (ton 2 000 000) et tof (600 000 h<sup>-1</sup>) !!! La production industrielle annuelle est de 10 000 t/an. Ce procédé contribue de façon remarquable à la notion de « chimie propre ». L'utilisation prépondérante en agrochimie du seul énantiomère (S) biologiquement actif permet également de préserver l'environnement.

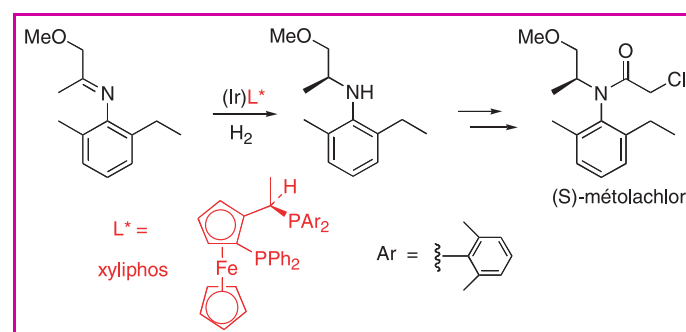


Figure 31.

## Isomérisations

Les réactions d'isomérisation catalysées par les métaux de transitions (Rh, Ru, Pd, Fe, Co, V...) sont des méthodes de choix pour la préparation de précurseurs en synthèse organique fine.

C'est dans le domaine de la chimie des parfums et des arômes que triomphe la catalyse. De nombreux processus d'isomérisation de doubles liaisons y ont trouvé des applications industrielles : synthèse de la vitamine A et E (Rhône-Poulenc), préparation du menthol (Takasago) [44].

## Conclusion

Au cours de ces dernières années, la catalyse a contribué à la mise au point de voies d'accès particulièrement efficaces en termes d'économie d'atomes. Les réactions catalytiques sont conduites dans des conditions douces, en contrôlant de façon idéale la chimio- et la stéréosélectivité [45]. La catalyse conduite dans des milieux non usuels tels que l'eau, les liquides ioniques, les solvants perfluorés et le dioxyde de carbone en milieu supercritique possède des avantages majeurs pour récupérer simplement les produits de réactions et éventuellement recycler le catalyseur. En milieu industriel et académique, de nombreuses applications ont vu le jour dans des domaines variés de la pharmacie, de l'agrochimie et de la parfumerie. La catalyse contribue à la



mise au point de synthèses multiétapes renouvelées et efficaces, évitant souvent les étapes laborieuses de protection-déprotection [46]. Leur développement industriel nécessite des investissements importants et continus afin de réduire les coûts de fabrication, en particulier l'utilisation de faibles quantités de catalyseurs pour contribuer réellement à la « chimie verte ». De nouveaux développements sont également nécessaires pour la découverte de nouvelles réactions catalytiques encore plus performantes.

### Références pour en savoir plus

- [1] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, B. Cornils (éd.), W.A. Herrmann, **1996**, vol. 1, p. 29.
- [2] Tsuji J., Shimizu I., Suzuki H., Naito Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *110*, p. 5904.
- [3] Backvall J.E., Nordberg R.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, p. 4959.
- [4] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds), vol. II, **1999**, p. 621-649.
- [5] Furstner A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, p. 166 ; **1997**, *36*, p. 523 ; *ibid* **2000**, *39*, p. 3012.
- [6] Revue : Brummond K.M., Kent J.L., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, p. 3263.
- [7] Ahmar M., Locatelli C., Colombier D., Cazes B., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 5281.
- [8] Rautenstrauch V., Mégard P., Conesa J., Kuster W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1990**, *29*, p. 1413.
- [9] Jeong N., Hwang S.H., Lee Y., Chung Y.K., *J. Amer. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, p. 3159.
- [10] Hicks F.A., Buchwald S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 7026.
- [11] Ouvrages récents : a) Tsuji J., *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, J. Wiley, **1995** ; b) *Perspectives in Organopalladium Chemistry for the XXI Century*, J. Tsuji (éd.), Elsevier, **1999** ; c) F. Diederich, P.J. Stang (éds), *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH, **1998** ; d) Campagne J.-M., Prim D., *Les Complexes de Palladium en Synthèse Organique*, Initiation et Guide Pratique, CNRS Éditions, **2001**.
- [12] Genet J.-P., Savignac M., *Recent developments of palladium(0) catalyzed reactions in aqueous medium. Perspectives in organopalladium chemistry for the XXI century*, J. Tsuji (éd.), Elsevier, **1999**, p. 305.
- [13] a) de Meijere A., Meyer F.E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1994**, *244* ; b) Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, p. 3009 ; c) Whitecombe N.J., Hii K.K., Gibson S.E., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, p. 749.
- [14] Shibasaki M., Vogl E.M., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds), **1999**, vol. I, p. 457.
- [15] Tietze L.F., Nobel T., Specha M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, p. 8971.
- [16] Balme G., Bouyssi D., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, p. 403.
- [17] a) Wender P.A., Tebbe M.J., *Synthesis*, **1991**, *1089* ; b) Zhang Y., Wu G., Agnel G., Negishi E.I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, p. 8590.
- [18] a) Miyaoura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, *2457* ; b) Hassan J., Sévignon M., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 1359.
- [19] Genet J.-P., Linquist A., Blart E., Mouries V., Savignac M., Vaultier M., *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, p. 1443.
- [20] Venishi J.I., Beau J.M., Armstrong R.W., Kishi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, p. 4756 ; Sonogashira K., *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming (Eds), Pergamon Press, N.Y., **1991**, *3*, p. 521.
- [21] Larsen R.D., King A.O., Chen C.Y., Corley E.G., Foster B.S., Roberts F.E., Yang C., Lieberman D., Reamen R.A., Tschaen D.M., Verhoeven T.R., Reider P.J., *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, p. 6391.
- [22] Mapp A.K., Heathcock C.H., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 23.
- [23] Darses S., Michaud G., Genet J.-P., *Eur. J. Org.*, **1999**, *1*, p. 875.
- [24] Nicolaou K.C., Dai W.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1991**, *30*, p. 1387.
- [25] Trost B.M., Lee C., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., I. Ojima, **2000**, p. 593.
- [26] Revue : Michelet V., Genet J.-P., M. Savignac, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, E. Negishi (éd.), Wiley, **2002**, chap. V, p. 2027.
- [27] a) Sonogashira K., *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming (Eds), Pergamon Press, N.Y., **1991**, *3*, p. 521 ; b) Nicolaou K.C. et coll., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 3106 ; c) Suffert J., Brückner R., *Synlett*, *51*, p. 1994.
- [28] Danishefsky S.J., Schulte G.K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 3850.
- [29] Wender P.A., Tebbe M., *Synthesis*, **1991**, *1089*.
- [30] Trost B.M., Dumas J., Villa M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, p. 9836.
- [31] a) Aubert C., Buisine O., Malacria M., *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, p. 813 ; b) Negishi E.I., Copéret C., Ma S., Liou S.Y., Liu F., *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 365.
- [32] Aubert C., Gotteland J.-P., Malacria M., *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, p. 4298.
- [33] Trost B.M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *1*.
- [34] Revue : Doyle M.P., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., I. Ojima, **2000**, p. 191.
- [35] Dang T.P., Kagan H.B., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1971**, *481*.
- [36] a) Kagan H.B., *Comprehensive Organomet. Chem.*, G. Wilkinson (éd.), Perg. Press, **1982**, *8*, p. 463 ; b) Kagan H.B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, *846*.
- [37] a) Noyori R., Takaya H., *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, p. 345 ; b) Ohkuma T., Kitamura M., Noyori R., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., I. Ojima, VCH, Weinheim, **2000**, Chapt. 1.4.
- [38] Revues : a) Genet J.-P., *Transition Metal Catalysts for Asymmetric Reduction in Advanced Asymmetric Synthesis*, G.R. Stephenson Blackie A.C. Professional, **1996**, Chapt. 8, p. 146 ; b) Genet J.-P., *Reduction in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (ACS Symposium Series 641), A.F. Abdel-Magid, Amer. Chem. Society Washington D.C., **1996**, Chapt. 2.
- [39] Rautenstrauch V., Vanhessche K.P., Dolls D.A., Brazzi E., Genet J.-P., Lenoir J.-Y., Bergens V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *112*, p. 1992.
- [40] Naoto T., Takaya H., Murahashi S.I., *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, p. 2599.
- [41] Ratovelomanana-Vidal V., Genet J.-P., *Can. J. Chem.*, **2000**, *78*, p. 846.
- [42] Phansavath P., Ratovelomanana-Vidal V., Duprat de Paule S., Genet J.-P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, p. 3903.
- [43] Blazer H.U., *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, p. 344.
- [44] a) Mimoun H., *Chimia*, **1996**, *50*, p. 620 ; b) Chapuis C., Jacoby D., *Applied Catalysis, A General*, **2001**, *93* ; c) Akutawa S., Tani K., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., I. Ojima, **2000**, p. 145.
- [45] Revue : Hoveyda A.H., Evans D.A., Fu G., *Chem. Rev.*, **1993**, *1307*. Cette remarquable revue démontre également tout le potentiel de la catalyse homogène dans des domaines très variés de la synthèse organique fine.
- [46] Nicolaou K.C., Sorensen E.J., *Classic in total synthesis*, V.C.H., **1999**.



#### Jean-Pierre Genet

est professeur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Paris et directeur du Laboratoire de synthèse organique et produits naturels\*.

\* ENSCP, Laboratoire de synthèse sélective organique et produits naturels, UMR CNRS 7573, 11 rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05.

Tél. : 01 44 27 67 43. Fax : 01 44 07 10 62.

E-mail : genet@ext.jussieu.fr

<http://www.enscp.jussieu.fr/labos/SOSPN/Isospn.html>