

## L'organocatalyse énantiosélective : moderne, efficace et propre

L'organocatalyse désigne l'accélération de réactions chimiques par l'ajout d'une quantité substœchiométrique d'un composé organique qui ne contient aucun atome de métal. Elle s'inscrit dans le vaste domaine de recherche de la catalyse longtemps dominé par la catalyse enzymatique et la catalyse organométallique. Il est important de souligner que la catalyse organique est un des outils du chimiste organicien depuis plus d'un siècle [1], l'expression « catalyseur organique » ayant été utilisée pour la première fois par Ostwald en 1901 [2]. Il faudra néanmoins attendre les années 2000 pour que l'organocatalyse suscite un vif intérêt au sein de la communauté scientifique et que le nombre de publications augmente de façon exponentielle [3]. D'une manière générale, la toxicité réduite, le faible coût et la grande stabilité des catalyseurs organiques sont les raisons principales de cet engouement. Finalement, diverses transformations chimiques et notamment leurs versions énantiosélectives, irréalisables par des approches plus traditionnelles, sont devenues accessibles grâce au développement de l'organocatalyse.

### État de l'art

Les organocatalyseurs sont souvent regroupés par caractère acido-basique. On distingue ainsi les bases et les acides de Lewis, les bases et les acides de Brønsted [4]. Une autre classification est possible selon les différents modes d'action : la catalyse par l'intermédiaire d'énamines, d'ions iminiums, de carbènes, l'activation par liaisons hydrogène, la catalyse SOMO (« single occupied molecular orbital ») et la catalyse par l'intermédiaire du contre-ion [5]. Les principaux modes sont détaillés ci-après.

### Catalyse par l'intermédiaire d'énamines

Ce type de catalyse est mis en jeu lors de réactions de fonctionnalisation en  $\alpha$  de composés carbonylés. Dans le mécanisme proposé (figure 1a), le catalyseur **A**, une amine primaire ou secondaire, réagit avec le composé carbonylé pour former un ion iminium **B**, qui tautomérise en énamine **C**. Après réaction avec un électrophile, un nouvel ion iminium **D** est formé. L'hydrolyse de ce dernier permet de récupérer le

produit et de régénérer le catalyseur. La force motrice de cette réaction est la formation d'un intermédiaire énamine fortement nucléophile.

Diverses transformations chimiques utilisent l'énamine en tant que nucléophile, comme par exemple les réactions de Michael, de Mannich ou les aldolisations. Elle peut également jouer le rôle de diénophile dans les réactions de cycloaddition de type Diels-Alder. Ainsi, de nombreux catalyseurs chiraux ont été développés afin d'étudier et d'améliorer l'efficacité et la sélectivité de ces transformations (figure 1b) [6]. Chaque catalyseur étant efficace pour une réaction donnée, il est difficile de les comparer. Cependant, une telle comparaison peut être faite pour deux d'entre eux, dans une réaction de cycloaddition [3+2] entre une nitroène (vert) et un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé (rouge, figure 2) [7].

### Catalyse par l'intermédiaire d'ions iminiums

La réaction réversible entre des composés carbonylés  $\alpha,\beta$ -insaturés et des amines chirales conduit à la formation d'ions iminiums, caractérisés par un niveau d'énergie d'orbitale moléculaire la plus basse vacante (LUMO) plus faible que dans les composés initiaux. Ceci entraîne une augmentation du caractère électrophile des ions iminiums générés, qui peuvent alors réagir dans des réactions de cycloadditions et d'additions conjuguées [7].

### Activation par liaisons hydrogène

La liaison hydrogène est une interaction attractive entre le doublet libre d'un atome fortement électronégatif (N, S, O...) et un atome d'hydrogène lié de façon covalente à un atome donneur d'électrons (également fortement électronégatif). D'un point de vue énergétique, la liaison hydrogène est comprise entre les liaisons covalentes et les interactions de van der Waals (10-65 kJ/mol). Elle joue un rôle central dans les processus biologiques et détermine la structure ainsi que les propriétés de nombreuses molécules biologiques, comme par exemple la double hélice d'ADN. Dans la catalyse par l'intermédiaire d'énamines, certains catalyseurs (par exemple la proline) utilisent une liaison hydrogène pour diriger l'électrophile. D'autres, de type diols ou thiourées, sont capables d'activer une fonction

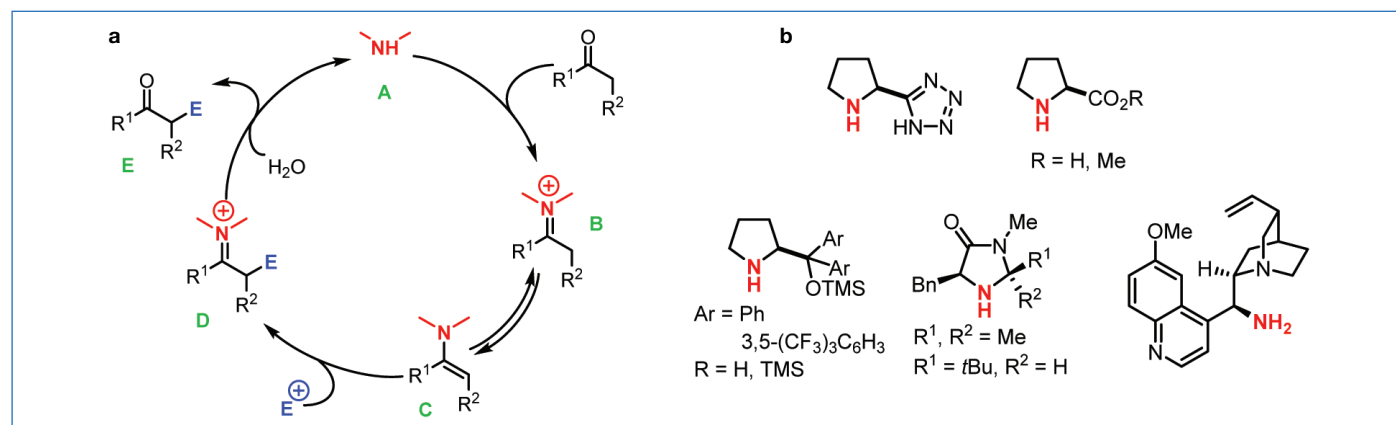


Figure 1 - a) Mécanisme de réaction avec un intermédiaire énamine. b) Exemples de catalyseurs chiraux impliquant une énamine.

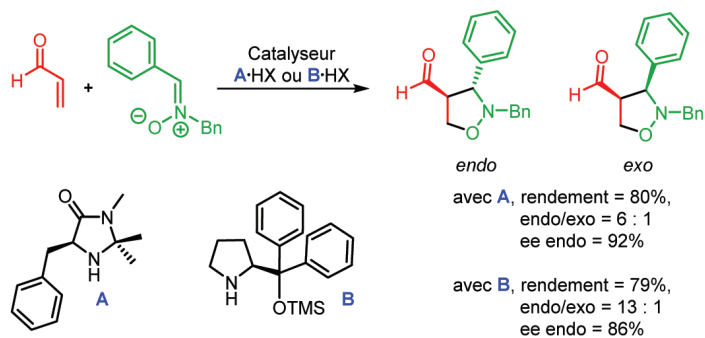


Figure 2 - Comparaison de deux catalyseurs pour une cycloaddition [3+2] énantiosélective.

carbonyle et ainsi d'augmenter son électrophilie (figure 3). Dans le cas de l'emploi d'un catalyseur chiral, un environnement chiral sera apporté à proximité de la fonction activée, permettant alors une induction de l'asymétrie au cours de la réaction chimique.

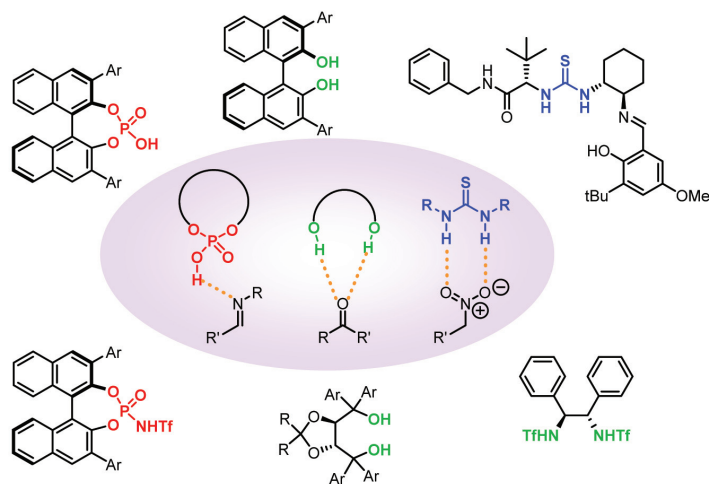


Figure 3 - Mode d'activation par liaison hydrogène et catalyseurs chiraux développés.

Finalement, la catalyse par liaison hydrogène s'est illustrée durant ces dix dernières années comme une stratégie efficace pour une grande variété de transformations, allant des cycloadditions aux réactions dites classiques de chimie organique, telles que les réactions de Michael, de Mannich, de Henry, de Morita-Baylis-Hillman [8].

Notre équipe à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS) a contribué au développement de transformations énantiosélectives catalysées par des acides de Brønsted de type acides phosphoriques chiraux. Elle s'est intéressée en particulier à la réactivité des imines. Ainsi, diverses réactions énantiosélectives de cycloadditions [4+2] ont été mises au point impliquant une grande variété de diénophiles, comme des ène-carbamates ou des ène-urées (**A**, **B** et **C**, figure 4) [9]. Très récemment, une version intramoléculaire de cette réaction a été développée de manière à obtenir des structures polycycliques complexes de type octahydroacridines, utilisées contre les maladies coronariennes (**D**, figure 4) [10]. L'avantage majeur de ce dernier procédé vient du fait qu'aucune étape de purification n'est nécessaire. En effet, le composé désiré est directement isolé par simple filtration du milieu réactionnel et présente une très haute pureté. Ainsi, la facilité de mise

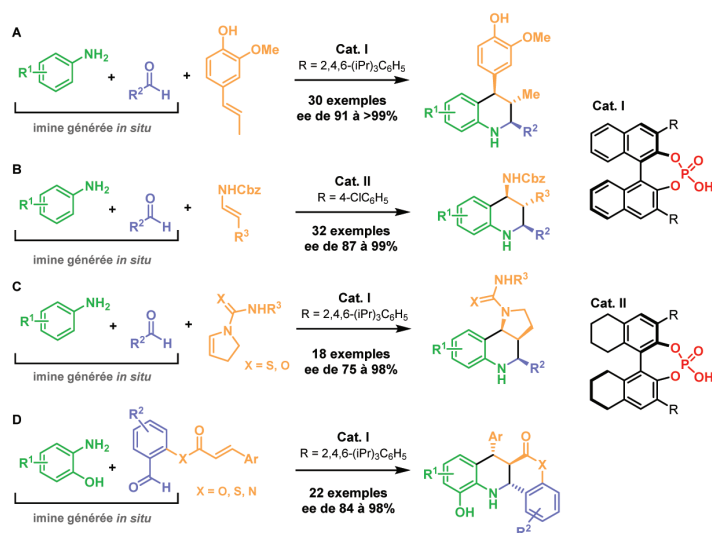


Figure 4 - Réactions de cycloadditions [4+2] énantiosélectives développées par notre groupe, catalysées par des acides phosphoriques chiraux.

en œuvre de cette nouvelle réaction et les excellents résultats obtenus en font un outil facilement applicable dans toute l'industrie pharmaceutique. Parmi ses applications, on peut citer : le (*S*)-baclofène, un antagoniste des récepteurs GABA utilisé dans le traitement de la spasticité [11] ; le (*R*)-rolipram, un antidépresseur [11] ; la (*R*)-fluméquine et la (*R*)-lévofloxacine, qui présentent une activité antibactérienne envers un large spectre de bactéries [12] ; et la (+)-galipinine, qui possède une activité antipaludique sur *Plasmodium falciparum* pour les souches résistantes à la chloroquine [13].

Les chimistes organiciens souhaitant développer des stratégies plus propres pour l'environnement ont porté une attention tout particulière à la catalyse par les molécules organiques. Devenu un outil de choix en synthèse organique, l'organocatalyse évolue rapidement et s'inscrit parfaitement dans le cadre d'une chimie moderne, efficace et respectueuse de l'environnement. Elle est désormais indispensable pour la synthèse de produits naturels et pharmaceutiques [14].

- [1] Eder U., Sauer G., Wiechert R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, p. 496; Hajos Z.G., Parrish D.R., *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, p. 1615.
- [2] Ostwald W. *Physikalische Zeitschrift*, **1901**, *3*, p. 313.
- [3] Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 4243.
- [4] Seayad J., List B., *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, p. 719.
- [5] Abbasov M.E., Romo D., *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, p. 1318.
- [6] Mukherjee S., Yang J.W., Hoffmann S., List B., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5471.
- [7] Erkkilä A., Majander I., Pihko P.M., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5416.
- [8] Akiyama T., Mori K., *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, p. 9277; Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M., *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, p. 9047; Parmar D., Sugiono E., Raja S., Rueping M., *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, p. 10608.
- [9] He L., Bekkaye M., Retailleau P., Masson G., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 3158; Liu H., Dagoussset G., Masson G., Retailleau P., Zhu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, p. 4598; Dagoussset G., Zhu J., Masson G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, p. 14804; Dagoussset G., Retailleau P., Masson G., Zhu J., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, p. 5869.
- [10] Jarrige L., Blanchard F., Masson G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, p. 10573.
- [11] Lubkoll J., Wennemers H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 6841.
- [12] Rueping M., Stoeckel M., Sugiono E., Theissmann T., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, p. 6565.
- [13] Rueping M., Antonchick A.P., Theissmann T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 3683.
- [14] Merad J., Lalli C., Maury J., Bernadat G., Masson G., *Chem. Eur. J.*, **2017**, doi: 10.1002/chem.201703556.

Cette fiche a été réalisée par **Lucie JARRIGE**, doctorante, et **Géraldine MASSON**, directrice de recherche au CNRS (Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, geraldine.masson@cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre Foulon et Séverine Bléneau-Serdel (contact : bleneau@lactualitechimique.org). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur [www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11](http://www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11).