

Organocatalyse (asymétrique) redox par les phosphines

Les composés organophosphorés jouent un rôle prépondérant en chimie organique et sont utilisés dans une grande variété de réactions.

L'une des transformations les plus emblématiques impliquant des phosphines [PR₃] est la réaction de Wittig, qui consiste en la formation de doubles liaisons carbone-carbone, à partir de composés carbonylés [R(C=O)R'] et d'ylures de phosphore [R₃P=CR'R'']. Très facile à mettre en œuvre, cette réaction est utilisée dans les laboratoires du monde entier et a déjà trouvé de nombreuses applications à l'échelle industrielle, comme par exemple dans la synthèse de la vitamine A [1].

Cependant, cette réaction d'oléfination présente également certains désavantages, au même titre que d'autres transformations chimiques qui utilisent de grandes quantités de réactifs phosphorés, comme les réactions de Mitsunobu (substitutions nucléophiles sur des fonctions alcools), de Staudinger (réductions d'azotures en amines ou réactions de formation d'amides) ou d'Appel (réactions d'halogénéation d'alcools). Le principal inconvénient est la présence en fin de réaction d'une quantité équimolaire d'oxyde de phosphine, qui se retrouve en mélange avec le produit souhaité (figure 1a). En effet, la principale force motrice de ces transformations étant la formation de la liaison phosphore-oxygène [P=O], la contamination du milieu réactionnel par ce sous-produit non désiré est inévitable et rend ces processus peu « économiques en atomes » (concept qui cherche à maximiser le nombre d'atomes de réactifs transformés en produit au cours de la synthèse). Si à travers le monde de nombreux chimistes ont travaillé à résoudre ce problème en développant différentes stratégies, une solution intéressante a émergé en 2009 [2].

Vers le développement de réactions catalytiques

Il est apparu qu'au lieu d'utiliser une quantité stœchiométrique de phosphine, il est possible d'en utiliser de très faibles quantités, en régénérant *in situ* l'espèce phosphorée trivalente [PR₃], par réduction de l'oxyde de phosphine [O=PR₃] formé au cours de la réaction [3-4] (figure 1b). L'enjeu de cette stratégie innovante a été de trouver un agent réducteur chimiosélectif, ne réduisant que l'oxyde de phosphine en phosphine trivalente, sans interagir avec les groupes fonctionnels des substrats, intermédiaires et/ou des produits formés.

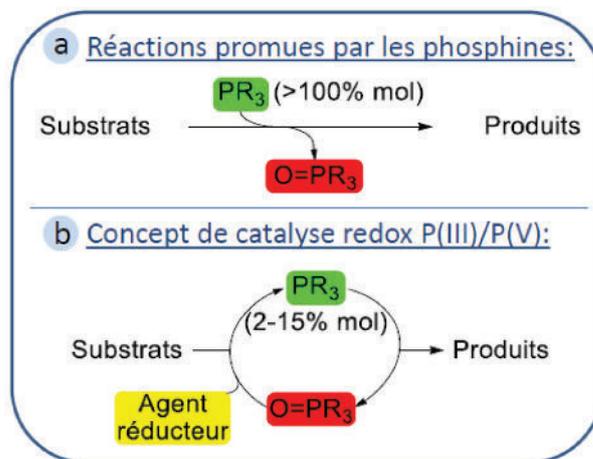


Figure 1 - Concept général de la catalyse redox P(III)/P(V) par les phosphines.

Les travaux préliminaires de C.J. O'Brien ont apporté la preuve de ce concept, avec le développement de la première réaction de Wittig catalytique en phosphine, en utilisant un silane [R₃SiH] comme agent réducteur [2]. Par la suite, de nombreuses équipes à travers le monde ont pu étendre cette approche commune de « catalyse redox P(III)/P(V) » à différentes réactions classiques de la chimie organique, tout d'abord en optimisant la réaction de Wittig [5], puis en développant la réaction catalytique de Mitsunobu [6] ou la formation d'amines fonctionnalisées [7] (figure 2a-c). L'apport de notre équipe dans le domaine a tout d'abord consisté au développement de nouvelles réactions tandem « addition d'aza-Michael/réaction de Wittig » pour la synthèse de nombreux polycycles azotés, en présence d'une faible quantité de phosphine [8] (figure 2d).

Si tous ces développements méthodologiques se sont révélés être très efficaces, il est cependant légitime de se questionner sur l'intérêt de l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'un agent réducteur tel que le phénylsilane à la place d'une quantité stœchiométrique de phosphine trivalente, comme c'était le cas auparavant. Trois avantages majeurs peuvent être mis en avant.

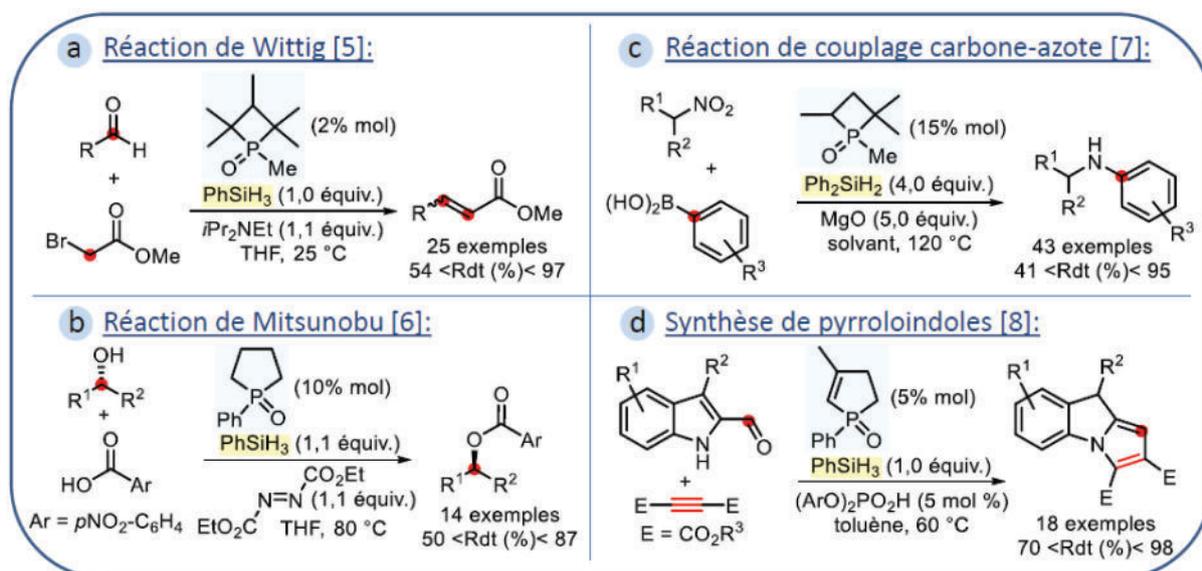


Figure 2 - Exemples d'applications de catalyse redox P(III)/P(V).

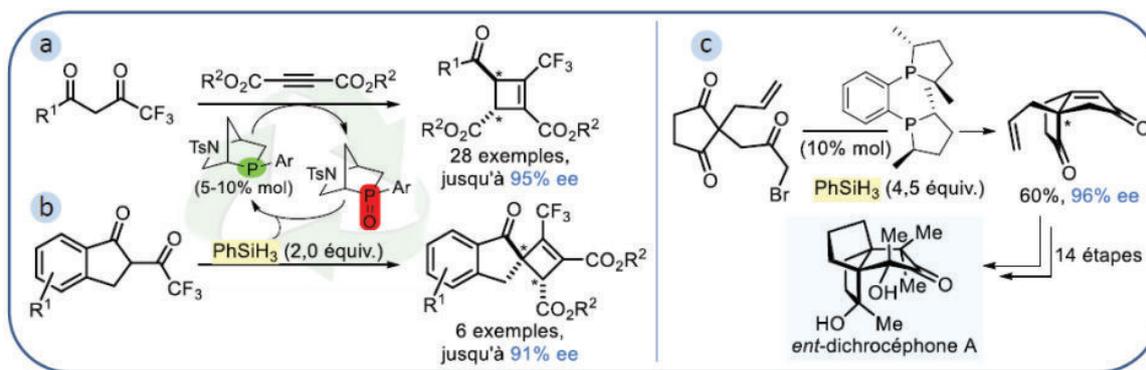


Figure 3 - Catalyse redox P(III)/P(V) énantiosélective et application en synthèse totale.

Tout d'abord, les déchets d'oxydes de phosphine, très difficilement séparables des produits de la réaction, ont été remplacés par des déchets hydroxysilanes $[R_3SiOH]$ facilement éliminables du milieu réactionnel par simple extraction liquide/liquide. Ainsi l'étape de purification, inhérente à la majorité des réactions chimiques, est grandement simplifiée.

De plus, l'analyse du cycle de vie (une des méthodes de choix pour évaluer l'impact environnemental des procédés chimiques) effectuée par l'équipe de Huijbregts sur la réaction de Wittig valide l'intérêt de la méthode catalytique [9]. Le principe de cette étude est de prendre en compte tous les réactifs et solvants utilisés, ainsi que les déchets qui se créent et les émissions occasionnées pendant la fabrication du composé désiré. Cela nous renseigne sur la consommation en énergie que nécessite un procédé, mais également sur les émissions de gaz à effet de serre. La conclusion de cette étude est que la version catalytique de l'oléfination de Wittig réduit de 18 % la consommation en énergie et de 35 % l'émission de gaz à effet de serre par rapport à la version stœchiométrique. En effet, la réaction catalytique évite l'utilisation de grandes quantités de phosphine et la destruction par incinération de l'oxyde de phosphine correspondant, plus coûteux en énergie que la destruction des dérivés silylés.

Un autre avantage indéniable de ce procédé innovant est qu'il est maintenant possible d'envisager des synthèses asymétriques (*i.e.* une réaction utilisant un catalyseur chiral, permettant de privilégier la formation d'un stéréoisomère particulier), grâce à l'emploi de faibles quantités de phosphines chirales, en présence d'un agent réducteur.

Procédés catalytiques et asymétriques pour la formation de produits chiraux à haute valeur ajoutée

Si auparavant il n'était pas imaginable d'utiliser de grandes quantités de phosphines chirales extrêmement dispendieuses dans une réaction stœchiométrique, cette méthodologie rendue catalytique devient maintenant totalement accessible. Cette stratégie s'inscrit dans le cadre de « l'organocatalyse asymétrique », qui propose d'utiliser de petites molécules organiques chirales comme catalyseur et qui a connu un grand essor depuis quelques dizaines d'années, comme le démontre le prix Nobel de chimie 2021 décerné à Benjamin List (Institut Max-Planck de Mülheim an der Ruhr) et David W.C. MacMillan (Université de Princeton).

Cette approche est exemplifiée ici par un procédé très efficace pour la formation de cyclobutènes chiraux polyfonctionnalisés (figure 3a). Suite à une étude préliminaire [10], nous avons pu isoler des cyclobutènes énantioenrichis avec des excès énantiomériques atteignant 95 % (28 exemples, rendements de 52 à 99 %) [11]. Notre méthodologie a par la suite été étendue à la synthèse de nombreux composés spirocycliques complexes [12] (figure 3b). Dans les deux

cas, ces architectures moléculaires, ainsi que leurs analogues cyclobutanes, peuvent être trouvés dans des produits biologiquement actifs et peuvent également être utilisés comme intermédiaires en chimie organique.

Si cette méthodologie innovante a déjà pu trouver des applications dans les synthèses totales des sesquiterpènes dichrocephone A et B [13] (figure 3c), d'autres applications sont à attendre en synthèse totale de molécules naturelles complexes et de molécules d'intérêt pharmaceutique. Par ailleurs, des améliorations de ces procédés catalytiques sont possibles et envisageables dans le futur, par le design et la synthèse de nouvelles phosphines encore plus efficaces et le remplacement de l'agent réducteur chimique par un processus de réduction électrochimique de l'oxyde de phosphine.

- [1] D.H.A. Rocha, D.C.G.A. Pinto, A.M.S. Silva, Applications of the Wittig reaction on the synthesis of natural and natural-analogue heterocyclic compounds, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 20-21, p. 2443-57.
- [2] C.J. O'Brien *et al.*, Recycling the waste: the development of a catalytic Wittig reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6836-39; C.J. O'Brien (Univ. Texas, USA), US Patent 8901365, **2014**.
- [3] C. Lorton, A. Voituriez, Catalyse redox par les phosphines, *Techniques de l'Ingénieur*, **2021**, IN405.
- [4] H.C. Guo, Y.C. Fan, Z.H. Sun, Y. Wu, O. Kwon, Phosphine organocatalysis, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, p. 10049-10293.
- [5] T. Werner *et al.*, Phosphetane oxides as redox cycling catalysts in the catalytic Wittig reaction at room temperature, *ACS Catalysis*, **2019**, *9*, p. 9237-44.
- [6] J.A. Buonomo, C.C. Aldrich, Mitsunobu reactions catalytic in phosphine and a fully catalytic system, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 13041-44.
- [7] G. Li, Y. Kanda, S.Y. Hong, A.T. Radosevich, Enabling reductive C–N cross-coupling of nitroalkanes and boronic acids by steric design of P(III)/P(V)=O catalysts, *J. Am. Chem. Soc.*, **2022**, *144*, p. 8242-48.
- [8] N. Saleh, A. Voituriez, Synthesis of 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole and 3*H*-pyrrolizine derivatives via a phosphine-catalyzed umpolung addition/intramolecular Wittig reaction, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, p. 4371-77.
- [9] M.A.J. Huijbregts *et al.*, On the usefulness of life cycle assessment in early chemical methodology development: the case of organophosphorus-catalyzed Appel and Wittig reactions, *Green Chem.*, **2013**, *15*, p. 1255-63.
- [10] N. Saleh, F. Blanchard, A. Voituriez, Synthesis of nitrogen-containing heterocycles and cyclopentenone derivatives via phosphine-catalyzed Michael addition/intramolecular Wittig reaction, *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, p. 2304-15.
- [11] C. Lorton, T. Castanheiro, A. Voituriez, Catalytic and asymmetric process via P(III)/P(V)=O redox cycling: access to (trifluoromethyl)cyclobutenes via a Michael addition/Wittig olefination reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 10142-147.
- [12] C. Lorton, A. Roblin, P. Retailleau, A. Voituriez, Synthesis of functionalized cyclobutenes and spirocycles via asymmetric P(III)/P(V) redox catalysis, *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, *363*, p. 4805-10.
- [13] M. Christmann *et al.*, Synthesis and structure revision of dichrocephones A and B, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 2419-22.

Cette fiche a été préparée par **Arnaud VOITURIEZ** (arnaud.voituriez@cnsr.fr), directeur de recherche au CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN-CNRS/Université Paris-Saclay).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.