

Les carbènes (alkyles)(amino) cycliques énantiomériquement purs

Une architecture 3D chirale innovante pour la catalyse asymétrique

Fanny MORVAN, Meng LIU, Nicolas VANTHUYNE, Rodolphe JAZZAR et Marc MAUDUIT

<https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.512.01>

Les CAAC, une richesse architecturale et une ambivalence électronique remarquable !

Découverts en 2005 par le groupe de Bertrand, les Carbènes (Alkyles)(Amino) Cycliques (ou CAAC) ne cessent de nous surprendre par les possibilités synthétiques qu'offre cette famille de ligands ancillaires aux chimistes de synthèse [1]. Se distinguant des célèbres DiAminoCarbènes cycliques (ou DAC) par la présence d'un carbone quaternaire à la place d'un des deux atomes d'azote, les CAAC démontrent des propriétés électroniques tout à fait remarquables associées à une architecture 3D très différenciante [2]. En effet, si les DAC présentent un encombrement autour du métal pouvant s'apparenter à un parapluie, le carbone quaternaire présent chez les CAAC forme, quant à lui, un mur de protection conférant une stabilité accrue à l'espèce métallique active (*figure 1*). Au niveau électronique, contrairement aux DAC dont le carbone divalent associe une forte σ -donation et une faible π -acceptation, les CAAC arborent une ambiphilicité accrue avec une σ -donation exacerbée, mais également un caractère π -accepteur très prononcé les rendant à la fois plus nucléophiles et plus électrophiles. Cette ambivalence est à l'origine des propriétés remarquables que confèrent les CAAC aux métaux de transition, notamment en métathèse des oléfines catalysée par le ruthénium [3].

Les débuts des CAAC chiraux en catalyse asymétrique : du pool chiral à la résolution des complexes métalliques par chromatographie chirale à l'échelle préparative !

La synthèse stéréosélective de synthons organiques chiraux originaux est cruciale pour la découverte de nouveaux médicaments, produits agrochimiques et matériaux. Cette tendance repose sur le fait que la plupart des molécules actives actuellement sur le marché sont chirales, comme l'illustre la récente commercialisation du lénacapavir, une molécule chirale synthétique présentant une efficacité remarquable contre le VIH. Dans ce contexte, la catalyse asymétrique par métaux de transition, intégrant des considérations de durabilité, est particulièrement attractive : énantio-puretés élevées, fortes chimio- et régiosélectivités, économie d'atomes et réduction des déchets. Malgré les avancées remarquables réalisées dans ce domaine au cours des dernières décennies, de nombreux défis restent à relever afin d'assurer une mise en œuvre rapide à l'échelle industrielle : éviter autant que possible l'utilisation de métaux de transition nobles (et toxiques) ; recourir à des architectures de ligands chiraux moins coûteuses ; réduire la charge catalytique ; limiter les déchets issus des réactifs et des additifs ; concilier les exigences économiques avec les préoccupations environnementales. Ainsi, le développement de nouvelles architectures tridimensionnelles pour les ligands chiraux demeure fortement recherché. Si les CAAC se sont rapidement imposés comme des ligands incontournables en catalyse, remettant non seulement en question la domination des phosphines et des DAC mais permettant également la découverte de nouvelles réactions impliquant notamment le cuivre, l'or ou l'argent, ce n'est qu'en 2019

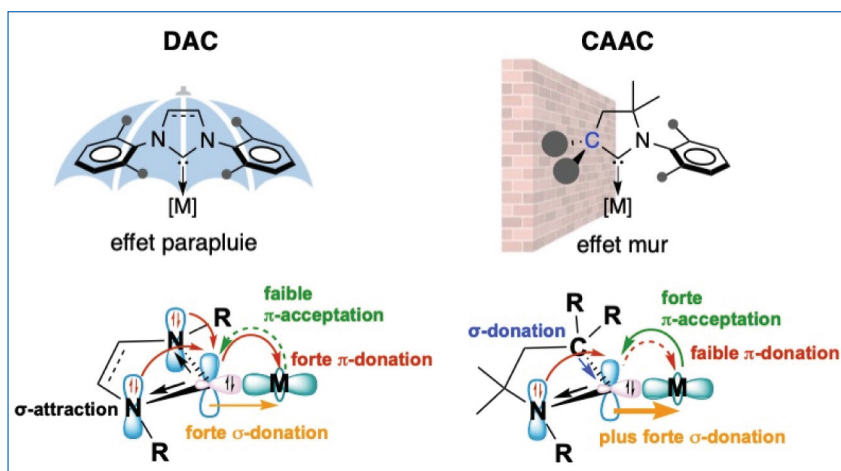


Figure 1 - Architecture 3D et propriétés électroniques des CAAC.

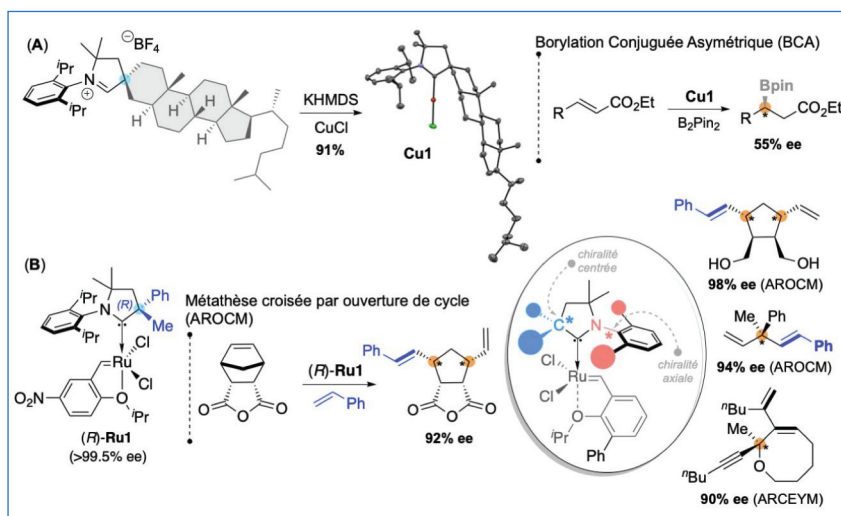


Figure 2 - Les débuts des CAAC chiraux en catalyse asymétrique via (A) le « pool chiral » et (B) la résolution chirale de complexes racémiques.

que la première utilisation en catalyse asymétrique a été décrite conjointement par les groupes de Bertrand, Jazzar et Mauduit [4]. Synthétisés en six étapes à partir du 5 α -cholestan-3-one, un dérivé stéroïdien commercial dérivé du coprostanol, le complexe CAAC de cuivre énantio-pur **Cu1** résultant s'est illustré pour la première fois en réaction de borylation conjuguée asymétrique où des excès énantio-mériques (ee) allant jusqu'à 55 % ont été observés [4]. Fort de ce résultat prometteur, nous avons par la suite porté notre attention sur le développement des premiers complexes CAAC de ruthénium chiraux mettant en jeu une résolution par chromatographie chirale à l'échelle préparative [5]. Avantagusement, cette méthodologie permet d'isoler chaque énantiomère des complexes avec de très bons rendements et d'excellentes puretés énantio-mériques (> 99 %). Ces complexes se sont avérés très performants en métathèse asymétrique des oléfines avec des énantiosélectivités allant jusqu'à 92 % ee (*figure 2*), illustrant de nouveau le potentiel des CAAC chiraux en

catalyse asymétrique [5]. De récents développements au laboratoire ont mis en évidence la diversité structurale qu'offrent les CAAC pour optimiser le transfert de chiralité en métathèse [6]. Ainsi, en combinant la chiralité centrée (*via* le carbone quaternaire) à une chiralité axiale (*via* le fragment *N*-arylique), des énantiosélectivités allant jusqu'à 99 % ee en métathèse croisée asymétrique par ouverture de cycle (AROCM) ont été obtenues. Ces nouveaux complexes se sont également avérés très performants en métathèse d'ène-yne cyclisante asymétrique (ARCEYM) où un excès énantiomérique de 90 % a pu être atteint, un record pour des complexes de ruthénium.

Accès aux sels d'aldiminium énantiomériquement purs : vers la polyvalence des CAAC chiraux en catalyse asymétrique

Si la résolution chirale par chromatographie à l'échelle préparative s'est avérée efficace pour de nombreux complexes CAAC métalliques (Ru, Rh, Au, Cu), cette méthodologie reste inadéquate pour les complexes instables sur silice, par exemple les complexes d'iridium. Afin de contourner cette limitation, nous avons porté notre attention sur la résolution chirale de pyrrolidines, intermédiaires clés obtenus par simple réduction des sels d'aldiminium précurseurs des CAAC (figure 3). De manière intéressante, la résolution peut s'effectuer aisément à l'échelle du décagramme, avec des rendements le plus souvent quantitatifs et de très hautes puretés énantiomériques (> 99 %). Après une oxydation en présence de dibrome suivie d'une métathèse anionique, les sels d'aldiminium désirés sont isolés avec d'excellents rendements [7]. À titre d'illustration, le complexe (S)-Ir1, synthétisé à partir d'un sel d'aldiminium énantiotpur, s'est avéré très performant en hydrogénation asymétrique d'alcools allyliques où de très bonnes énantiosélectivités ont été obtenues (jusqu'à 86 % ee) [8].

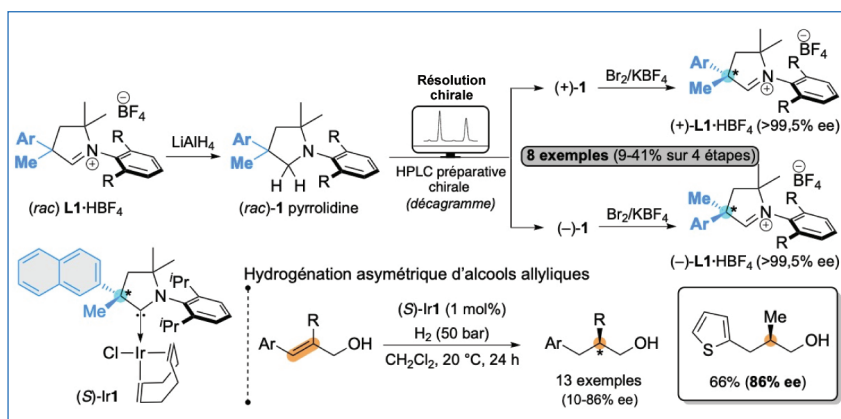


Figure 3 - Synthèse des sels d'aldiminium énantiomériquement purs, précurseurs des CAAC, et application en hydrogénation asymétrique catalysée par un CAAC d'iridium.

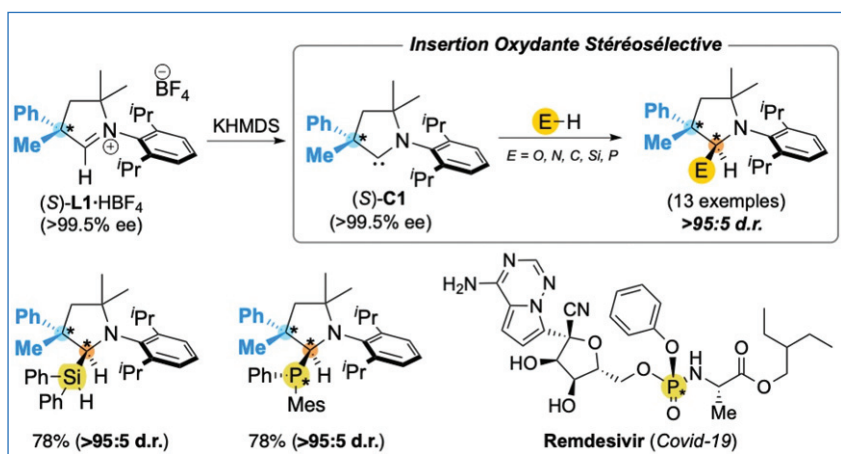


Figure 4 - Réactivité des CAAC chiraux : insertion oxydante stéréosélective des liaisons chimiques typiquement inertes. d.r. : ratio diastéréomérique.

Réactivité des CAAC chiraux : vers un accès rapide à des briques moléculaires contenant des atomes stéréogéniques de phosphore ou de silicium

Les unités stéréogéniques sont au cœur de la complexité des molécules. Si l'on sait depuis longtemps contrôler la stéréochimie autour du carbone, les chimistes cherchent désormais à étendre ce contrôle à d'autres éléments comme le silicium ou le phosphore, une tâche bien plus ardue et pourtant nécessaire au développement de nouveaux médicaments. C'est le cas, par exemple, du remdesivir, un médicament utilisé pour traiter la Covid-19, qui contient un atome de phosphore dit « P-stéréogénique » (figure 4). Récemment, nous avons découvert que les CAAC chiraux permettaient d'activer des liaisons chimiques typiquement inertes, notamment les liaisons E-H (E = C, N, O, Si, P), autorisant l'introduction de centres chiraux sur des atomes autres que le carbone, comme le phosphore ou le silicium, avec une très haute stéréosélectivité (> 95 % d.r.) [7]. Cette découverte ouvre ainsi la voie à la conception de nouvelles molécules chirales, potentiellement utiles dans le domaine pharmaceutique. Ces résultats sont d'autant plus attrayants que ces transformations s'effectuent sans avoir recours à des métaux souvent coûteux ou toxiques. Les CAAC se comportent alors comme de véritables « imitateurs » de métaux, tout en étant plus simples, plus durables et plus modulables.

Ces travaux pionniers ont mis en lumière le potentiel des CAAC chiraux en catalyse asymétrique. Leur future commercialisation (courant 2026) permettra d'étendre leur potentiel en catalyse et notamment à travers le développement de nouvelles réactions pour construire des molécules chirales toujours plus complexes, garantes des médicaments de demain.

- [1] a) V. Lavallo et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 5705-9, <https://doi.org/10.1002/anie.200501841>; b) R. Jazzar et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, p. 2899-902, <https://doi.org/10.1002/anie.200605083>
- [2] R. Jazzar, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2020**, 120, p. 4141-68, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00043>
- [3] J. Morvan, M. Mauduit, G. Bertrand, R. Jazzar, *ACS Catal.*, **2021**, 11, p. 1714-48, <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c05508>
- [4] D. Pichon et al., *Chem. Sci.*, **2019**, 10, p. 7807-11, <https://doi.org/10.1039/C9SC02810B>
- [5] J. Morvan et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142, p. 19895-901, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c10705>
- [6] M. Liu et al., *JACS Au*, **2025**, 2, p. 5170-83, <https://doi.org/10.1021/jacsau.5c01098>
- [7] J. Lorkowski et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147, p. 14777-84, <https://doi.org/10.1021/jacs.5c03845>
- [8] F. Morvan et al., *ChemistryEurope*, **2026**, 4, e202500268, <https://doi.org/10.1002/ceur.202500268>

Cette fiche a été préparée par **Fanny MORVAN**¹, ancienne doctorante, et **Meng LIU**¹, postdoctorant, ayant travaillé sur ce projet, **Nicolas VANTHUYNE**², ingénieur de recherche, **Rodolphe JAZZAR**^{1,3}, directeur de recherche, et **Marc MAUDUIT**¹, directeur de recherche (marc.mauduit@ensc-rennes.fr).

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

¹ Univ. Rennes, École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes, CNRS, Institut des Sciences Chimiques de Rennes.

² Chiropole, AMU, CNRS.

³ ReactLab, San Diego State University.