

Catalyse par piégeage d'anions : une catalyse bioinspirée

Romain Plais (Doctorant-ingénieur), Anne Gaucher (Maître de Conférence), Damien Prim*

(damien.prim@uvsq.fr, Professeur des Universités)

ILV, Université Paris Saclay, UVSQ, CNRS, 78035 Versailles (France)

La chimie supramoléculaire est le domaine de la chimie lié aux espèces plus complexes que les molécules, construites et organisées au moyen d'interactions intermoléculaires. Ce concept trouve ses fondements dans les travaux de Jean-Marie Lehn (Prix Nobel de chimie - 1987) puis s'enrichit entre autres de ceux de Jean-Pierre Sauvage (Prix Nobel de chimie - 2016). [1] Dans ce contexte, la reconnaissance moléculaire des anions par des interactions faibles joue un rôle clé pour de nombreuses applications, en sciences environnementales ou de la vie par exemple [2]. Parmi ces interactions faibles, la liaison hydrogène, cruciale au maintien de la structure tridimensionnelle de macromolécules comme l'ADN ou à la cohésion de nombreuses structures vivantes (bois, soie des araignées) par exemple, [3] tient une place prépondérante pour la reconnaissance d'anions. La *figure 1* illustre parfaitement l'établissement de liaisons hydrogène pour piéger un ion Cl^- au cœur de petites molécules comme la prodigiosine. Cette dernière une fois protonée, permet le passage des ions chlorure à travers les membranes cellulaires (*Figure 1*).

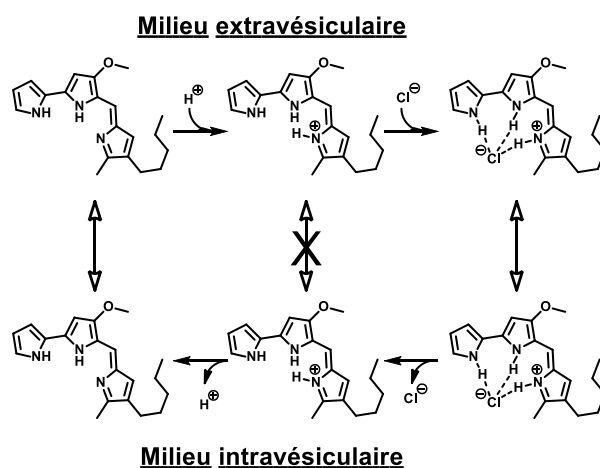


Figure 1 Mécanisme de transport transmembranaire de la prodigiosine basé sur le piégeage d'ion Cl^- par liaison hydrogène

Depuis peu et inspirés par des processus naturels, les chimistes portent un intérêt croissant à une nouvelle forme de catalyse basée sur le piégeage d'anions par des interactions faibles (CPA). [4] Ainsi, dans le but de contrôler la stéréosélectivité d'un processus catalytique impliquant un intermédiaire réactionnel cationique, un environnement stéréo différencié peut être créé autour de ce dernier grâce à l'introduction d'un donneur de liaisons hydrogène chiral, capable de piéger l'anion associé (Figures 2 à 4). [5] Ce piégeage est susceptible d'intervenir à différentes étapes clé des transformations accessibles par CPA. Parmi la multitude de groupes fonctionnels capables de générer des liaisons hydrogène et utilisés en CPA, les systèmes catalytiques les plus développés impliquent à l'heure actuelle principalement les motifs urée ou thiourée chiraux. La CPA est donc une nouvelle forme d'organocatalyse puisque la plupart des étapes clés des processus impliquent des espèces organiques et un mode d'activation non métallique. Les figures 2-4 illustrent les trois concepts les plus importants utilisés en CPA, impliquant l'abstraction chirale d'anion à partir d'une paire d'ions, l'approche par transfert de phase ou la catalyse par un acide de Brønsted.

L'abstraction chirale d'anion

La *Figure 2* illustre la première approche développée par le Pr. E. Jacobsen. Elle est basée sur l'abstraction d'un halogénure d'une paire d'ions par interaction avec une thiourée fonctionnalisée. L'abstraction de l'anion permet l'activation d'un ion iminium dans un environnement initial non racémique. Cet iminium peut être généré *in situ* (*figure 2a*) ou préformé (*figure 2b*). Dans le premier cas, l'addition de Troc-Cl (Chlorure de 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle) sur l'hétérocycle, génère la formation d'un chlorure d'isoquinoléinium. Ce dernier subit l'addition d'un équivalent d'énolate en présence d'une thiourée fonctionnalisée pour conduire aux motifs dihydroisoquinoléines selon une réaction de type acyl-Mannich. Cette stratégie s'est également montrée efficace dans des réactions de Pictet-Spengler par exemple. [5,6] La *figure 2b* illustre une réaction de type Povarov catalysée par un ligand combinant une urée et un groupement sulfinamide. L'interaction entre l'urée et l'anion accompagnée d'un réseau d'interactions secondaires spécifiques générées par la présence du motif sulfinamide sont responsables de l'énantiosélectivité observée lors de l'étape de cycloaddition permettant la construction de l'hétérocycle. [7]

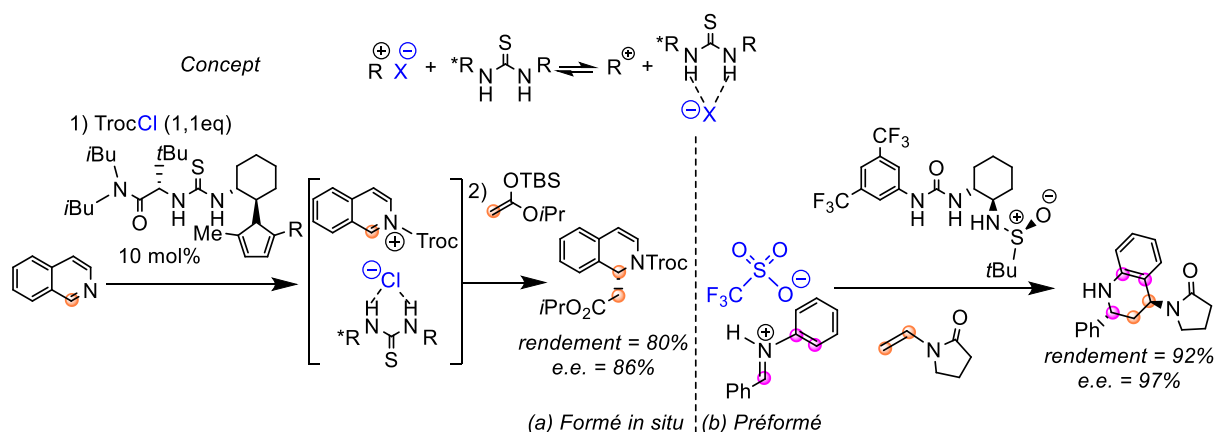


Figure 2 CPA par abstraction chirale d'anion à partir d'une paire d'ions générée (a) in situ ou (b) préformée

Catalyse par transfert de phase

Développée récemment par le Pr. V. Gouverneur, cette approche combine à la fois, la catalyse par piégeage d'anion et le concept de catalyse par transfert de phase (*Figure 3*). En effet, l'objectif est une réaction de fluoration en utilisant des agents de fluoration faiblement solubles dans des solvants organiques comme KF ou CsF. Le piégeage du fluorure par de multiples liaisons hydrogène des deux fragments urée du catalyseur génère un fluorure « soluble en milieu organique ». Dès lors ce dernier peut s'additionner sur l'aziridinium et former la liaison C-F.

[8]

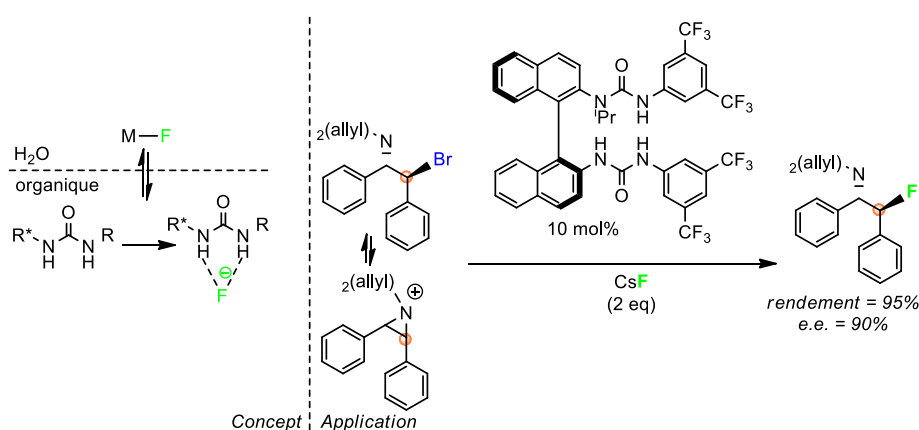


Figure 3 CPA et transfert de phase

Catalyse par un acide de Brønsted

Cette approche, dérivée du concept BBA (Brønsted acid-assisted Brønsted acid catalysis), [9] associe au sein du même catalyseur un site acide (acide carboxylique) et une thiourée, liés de manière covalente. Comme montré récemment par le Pr. D. Seidel, une longueur de bras appropriée entre ces deux fragments, permet la stabilisation optimale de la base conjuguée (carboxylate) par le motif thiourée puis conjointement l'augmentation de l'acidité du catalyseur, la rigidification de l'édifice supramoléculaire et l'activation d'un substrat (*Figure 4*). Ce mode d'activation-catalyse est illustré par la formation de β -carboline par réaction de Pictet-Spangler

(Figure 4). La première étape clé comprend la formation acido-catalysée d'une imine puis d'un ion iminium générés *in situ* à partir d'un benzaldéhyde et de la tryptamine. Ce concept a été appliqué à une variété importante de transformations chimiques en versions intra- et intermoléculaire [10].

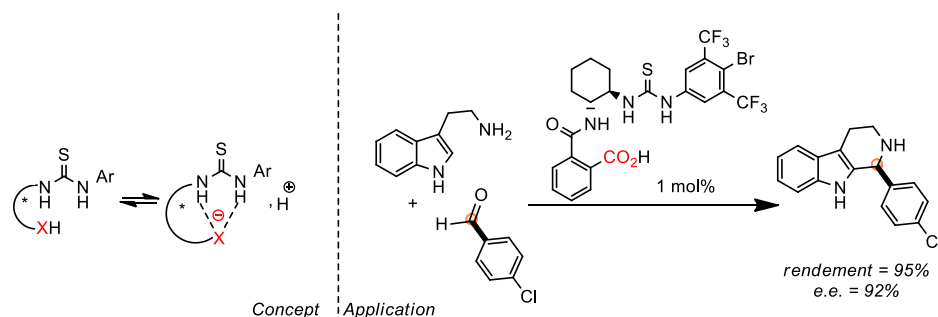


Figure 4 CPA et acide de Brønsted

Conclusion

A ce jour, les principaux concepts liés à la CPA ont été résumés dans cette fiche. Cette approche bioinspirée permet d'atteindre d'excellentes sélectivités. Basée sur des concepts de chimie supramoléculaire, l'avènement de la CPA constitue une avancée notable, [11] promise à un essor rapide et diversifié. Les travaux récents du Pr. B. L. Feringa (Prix Nobel de chimie - 2016) illustrent l'utilisation récente de machines moléculaires en CPA offrant ainsi une dimension nouvelle à ce domaine [12]. Si actuellement les systèmes catalytiques dédiés à la CPA, utilisent principalement des motifs urée et thiourée, un panel important d'autres groupements fonctionnels capables de générer des liaisons hydrogène mais également d'autres interactions faibles comme les interactions π -anion, laisse entrevoir des avancées futures.

Références bibliographiques

- [1] J.-M. Lehn, Supramolecular Chemistry – Scope and Perspectives Molecules – Supermolecules – Molecular Devices (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27, p.89-112, <https://doi.org/10.1002/anie.198800891>.
- [2] (a) P. Rigny, La chimie supramoléculaire et ses formes modernes. *L'Act. Chim.*, **2011**, 348-349, p. 32-35. (b) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, I. Fehete, S. Choua, F. Garin, Des équipes d'excellence partagent leur passion. *L'Act. Chim.*, **2018**, 430-431, p.13.
- [3] R. H. Crabtree, Hydrogen Bonding and Dihydrogen Bonding, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, R. B. King (éditeur), John Wiley and Sons (édition), **2006**, <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0267>.
- [4] R. J. Phipps, G. L. Hamilton, F. D. Toste, The progression of chiral anions from concepts to applications in asymmetric catalysis. *Nat. Chem.*, **2012**, 4, p. 603-614, <https://doi.org/10.1038/nchem.1405>.
- [5] D. D. Ford, D. Lehnerr, C. R. Kennedy, E. N. Jacobsen, Anion-Abstraction Catalysis: the Cooperative Mechanism of α -Chloroether Activation by Dual Hydrogen-Bond Donors. *ACS Catal.*, **2016**, 6, p. 4616-4620, <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01384>.
- [6] M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, Enantioselective thiourea-catalyzed acyl-Mannich reactions of isoquinolines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 6700-6704, <https://doi.org/10.1002/anie.200502277>.
- [7] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, Asymmetric Cooperative Catalysis of Strong Brønsted Acid-Promoted Reactions Using Chiral Ureas. *Science*, **2010**, 327, p. 986-990, <https://doi.org/10.1126/science.1182826>.

- [8] (a) V. Gouverneur *et al.*, Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Potassium Fluoride: Enantioselective Synthesis of β -Fluoroamines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 2878-2883, <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12568>. (b) V. Gouverneur *et al.*, Hydrogen Bonding Phase-Transfer Catalysis with Ionic Reactants: Enantioselective Synthesis of γ -Fluoroamines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, p. 14045-14051, <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05131>.
- [9] H. Yamamoto, K. Futatsugi, "Designer Acids": Combined Acid Catalysis for Asymmetric Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 1924–1942, <https://doi.org/10.1002/anie.200460394>.
- [10] C. Min, D. Seidel, Asymmetric Brønsted acid catalysis with chiral carboxylic acids. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, *46*, p. 5889-5902, <https://doi.org/10.1039/C6CS00239K>.
- [11] D. A. Leigh *et al.* Allosteric Initiation and Regulation of Catalysis with a Molecular Knot, *Science*, **2016**, *352*, p. 1555-1559, <https://doi.org/10.1126/science.aaf3673>.
- [12] (a) J. Wang, B. L. Feringa. Dynamic Control of Chiral Space in a Catalytic Asymmetric Reaction Using a Molecular Motor. *Science*, **2011**, *331*, p. 1429-1432, <https://doi.org/10.1126/science.1199844>. (b) R. Dorel, B. L. Feringa. Stereodivergent Anion Binding Catalysis with Molecular Motors. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, p. 785-789, <https://doi.org/10.1002/anie.201913054>.