La vitamine B1 et les carbènes *N*-hétérocycliques

Inspiration ou invention ?

Ludivine DELFAU, Eder TOMÁS-MENDIVIL et David MARTIN

Département de Chimie Moléculaire de Grenoble (DCM, UMR 5250, CNRS-Université Grenoble Alpes).
✉ david.martin@univ-grenoble-alpes.fr

Résumé Le récit de l'avènement des carbènes *N*-hétérocycliques en tant qu'outils performants pour la catalyse moderne possède deux facettes contradictoires, du moins en apparence. En effet, leur introduction au sein de catalyseurs organométalliques est le fruit d'une longue mise au point de la chimie moléculaire de synthèse, s'étendant des années 1960 à nos jours. Par contre, leur utilisation en tant que catalyseurs organiques est le résultat des études de la fonction biochimique de la vitamine B1. Selon la communauté scientifique qui les utilise, ces composés sont donc, soit bio-inspirés de solutions trouvées par l'évolution naturelle, soit des molécules artificielles nées du génie créateur humain. Cet article montre que, loin de s'opposer, ces deux visions se sont nourries l'une de l'autre, permettant le développement spectaculaire de ces composés en catalyse homogène, y compris radicalaire, et la compréhension fine de leur fonctionnement.

Mots-clés **Vitamine B1, catalyse, organocatalyse, complexes métalliques de carbènes, mécanisme de réaction, intermédiaires réactionnels, réaction radicalaire.**

Abstract **Vitamin B1 and *N*-heterocyclic carbenes: inspiration or invention?**
The narrative surrounding the emergence of *N*-heterocyclic carbenes as powerful tools in modern catalysis has two seemingly contradictory facets. Indeed, their introduction into organometallic catalysts is the result of a long process of development in synthetic molecular chemistry, spanning from the 1960s to the present day. In contrast, their use as organic catalysts has emerged from studies on the biochemical function of vitamin B1. Therefore, depending on the scientific community, these compounds are viewed either as bio-inspired solutions derived from natural evolution, or as artificial molecules born from human creativity. This article shows that, far from being opposed, these two perspectives have nourished one another, enabling the remarkable development of these compounds in homogeneous catalysis, including radical catalysis, and the fine understanding of their mode of action.

Keywords **Vitamin B1, catalysis, organo-catalysis, metal-carbene complexes, reaction mechanisms, reaction intermediates, radical reactions.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.520.06

Les carbènes sont des molécules incorporant un atome de carbone divalent ne possédant formellement que six électrons de valence. Des articles de *L'Actualité Chimique* ont déjà été consacrés au développement de leur versions stables, et plus particulièrement aux carbènes *N*-hétérocycliques, souvent désignés par leur acronyme anglais NHC [1,2]. Depuis leur découverte à la fin du XX^{e} siècle, ces composés sont devenus des réactifs originaux pour l'activation de petites molécules et la conception d'espèces inusuelles, mais surtout des ligands incontournables pour les métaux de transition. Ce sont par exemple les composants essentiels de catalyseurs efficaces à base de ruthénium pour la métathèse des oléfines, eux aussi traités dans plusieurs articles de *L'Actualité Chimique* [3-5].

Il existe également des carbènes *N*-hétérocycliques naturels, dérivés de la vitamine B1 (ou thiamine). Ce sont des cofacteurs enzymatiques permettant la catalyse de transformations essentielles liées à la glycolyse, les cycles de Krebbs et de Calvin. L'étude de ces processus biologiques a inspiré l'utilisation de modèles moléculaires simplifiés de la thiamine comme organocatalyseurs dès les années 1960. Bien que ces travaux soient antérieurs au développement de la chimie de coordination des NHC, c'est cette dernière qui a permis de forger le concept même de carbène stable et qui est donc souvent associée à l'émergence de leurs applications en catalyse au début du XXI^{e} siècle.

Les NHC peuvent donc être considérés aussi bien comme des molécules inspirées du vivant, ou comme des créations moléculaires purement artificielles. De fait, ces deux récits de la genèse des carbènes *N*-hétérocycliques, liés à des champs disciplinaires différents, ont longtemps coexisté indépendamment l'un de l'autre.

En biochimie et chimie organique, les carbènes *N*-hétérocycliques sont des organocatalyseurs bio-inspirés de la thiamine

La vitamine B1

À la fin du XIX^{e} siècle, Takaki Kanehiro, un médecin militaire japonais, remarqua que le béribéri, une maladie très problématique pour la marine japonaise, était peu présente sur les navires occidentaux. De plus, les officiers, qui bénéficiaient de repas variés, étaient peu atteints, contrairement au reste des équipages qui se nourrissait essentiellement de riz blanc. Il proposa donc un lien entre cette maladie et une carence alimentaire et compara deux équipages différents.

L'introduction d'un régime diversifié sur le même trajet à travers le Pacifique permit de réduire le taux d'incidence du béribéri de 45 à 5 %. En 1897, Christiaan Eijkman, un médecin exerçant dans la colonie hollandaise de Batavia, fit une découverte similaire en expérimentant sur des poules, qu'il nourrit de riz décortiqué, provoquant un béribéri artificiel, guérissable en introduisant du riz complet dans leur régime. Il en conclu l'existence d'une nouvelle substance vitale qu'il appela vitamine « aneurique ». Ce composé fut isolé de l'écorce de riz au Japon par Umetarō Suzuki, dès 1911, qui l'appela acide abérique. À noter que les résultats des scientifiques japonais restèrent longtemps ignorés en Europe et ce fut Eijkman qui reçut le prix Nobel de médecine en 1929 pour sa découverte.
La première isolation et cristallisation univoque de ce composé, désormais appelé vitamine B1, furent rapportées pour la première fois en Occident par Jansen et Donath en 1926. Robert William détermina sa structure chimique en 1935 et l'appela thiamine, un mot valise se référant à l'atome de souffre contenu dans cette vitamine.

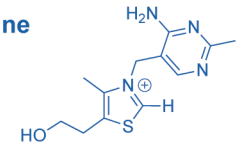
Les fonctions biochimiques de la thiamine et la proposition mécanistique de Breslow

Il est désormais bien établi que l'alimentation est la seule source de vitamine B1 pour les vertébrés, qui ne peuvent en produire. Les formes actives de la thiamine sont formées par phosphorylation dans le foie. Elles ont des rôles non enzymatiques importants dans les systèmes nerveux et musculaires (les symptômes du béribéri comprennent paralysies et lésions nerveuses), dont les mécanismes sous-jacents sont encore mal compris. De tous ces dérivés, c'est la thiamine pyrophosphate qui a été le plus étudié. Il s'agit d'un cofacteur associé à plusieurs types d'enzymes importantes (*encadré 1* p. 36). Ainsi, les pyruvate déshydrogénases font le lien entre la glycolyse et le cycle de Krebs, qui permet de récupérer de l'énergie chimique sous forme d'ATP. Les 2-oxoglutarate déshydrogénases catalysent la transformation du 2-oxoglutarate en succinyl-coenzyme A, qui est l'étape cinétiquement déterminante du cycle de Krebs. Enfin, les transcétolases participent à la voie métabolique des pentoses phosphates et, chez les plantes, à la photosynthèse (cycle de Calvin).
Il s'agit essentiellement de réactions de dégradation, *a priori* peu intéressantes pour les chimistes de synthèse désirant accéder à des molécules possédant des squelettes carbonés complexes. Cependant les cycles catalytiques sont réversibles et peuvent fonctionner dans les deux sens. Ainsi, au milieu du XX^{e} siècle, Ukai [6] et Mizuhara [7] montrent que la thiamine peut catalyser des réactions de condensation benzoïnique, impliquant la création de liaisons carbone-carbone. Ces réactions de condensation étaient déjà connues pour être catalysées par des nucléophiles, tels que les ions cyanure. Il y eut plusieurs propositions concernant le site nucléophile de la thiamine en jeu dans ces réactions (le fragment pyrimidine est notamment proposé), mais aucune n'était pleinement satisfaisante.
En 1958, Breslow émit l'hypothèse que le véritable catalyseur est une forme basique de la thiamine résultant de sa déprotonation du cycle soufré thiazolium [8]. Le chimiste moderne reconnaitra immédiatement un carbène *N*-hétérocyclique stabilisé, mais cette notion n'émergera que plusieurs décennies plus tard et aurait parue absurde à l'époque. Ainsi, Breslow préféra se raccrocher à la formule mésomère mésoionique (faisant apparaître des charges) de ce composé pour le décrire et l'appela « ylure activé ». Il proposa que l'attaque nucléophile de cet ylure sur un aldéhyde conduisait à la formation d'une énamine, qui est connue de nos jours sous le nom d'intermédiaire de Breslow. Dans ce composé, le carbone issu de l'aldéhyde, originellement électrophile, est devenu nucléophile du fait de la polarisation de l'énamine. Cette inversion de réactivité, désignée sous le terme d'*umpolung* en chimie organique, est la clé de l'activité catalytique des dérivés de la thiamine. En effet, le carbone, désormais centre nucléophile, peut alors réagir avec un centre électrophile (ici, un autre aldéhyde libre) pour conduire à la formation d'une liaison carbone-carbone. L'enchainement d'une prototropie et du départ de l'ylure permet de former le produit final et de libérer le catalyseur pour un nouveau cycle (*encadré 1* : Mécanisme 1). Le même cycle catalytique, mais parcouru en sens inverse, décrit les réactions de rupture de liaison carbone-carbone des α-hydroxycétones promues par les enzymes. Les formations *in vivo* de thioéther impliquent quant à elles, ou bien une oxydation à deux électrons de l'intermédiaire de Breslow pour former un cation acylium très électrophile, ou bien l'addition oxydante de l'intermédiaire de Breslow sur une fonction disulfure (*encadré 1* : Mécanismes 2).
En 1974, Stetter montra que la réaction de condensation benzoïnique pouvait être étendue à des nucléophiles accepteurs de Michael, pour la synthèse de dérivés de γ-dicétones (réaction qui porte désormais son nom) [9]. Les réactions d'*umpolung* d'aldéhydes catalysées par des dérivés de thiamine en milieu basique connurent un développement relativement modeste pendant les années 1980, restant au plus proche des concepts mécanistiques proposés par Breslow.

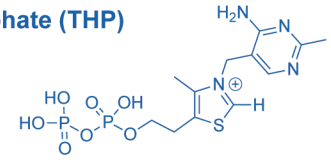
En chimie de synthèse, les carbènes *N*-hétérocycliques sont des ligands artificiels créés et développés pour la catalyse organométallique

Le concept de carbènes en tant qu'intermédiaires réactionnels s'est imposé en chimie organique, indépendamment des considérations relatives à l'activité biologique des dérivés de la thiamine (*encadré 2* p. 37). Avant la Première Guerre mondiale, Curtius [10] et Staudinger [11] avaient déjà montré que les carbènes générés à partir des composés diazo correspondants étaient extrêmement réactifs. Leur utilisation en synthèse pour l'obtention de cyclopropanes a été popularisée par Doering à partir de 1954 [12]. Dès 1962, Wanzlick essaya d'isoler des carbènes *N*-hétérocycliques, mais sans succès. Il observa que certains dimères de NHC avaient une réactivité semblable à celle attendue pour le carbène libre et émis l'hypothèse que l'équilibre de dimérisation de ces composés était réversible [13].
S'il ne semblait pas envisageable d'isoler des carbènes en tant qu'espèces libres, il était possible de les isoler dans la sphère de coordination de métaux de transition. Les premiers complexes, reportés par Ernst Fischer [14], possédaient un atome de carbone électrophile, du fait de la présence d'hétérosubstituants donneurs et de centres métalliques riches en électrons. Des complexes de carbènes présentant une polarisation inversée de la liaison carbone-métal furent décrits un peu plus tard par l'équipe de Richard Schrock [15]. Ainsi, une gamme de complexes carbéniques possédant une palette diversifiée de réactivités et de propriétés électroniques était accessible dès les années 1970. À la même époque, Yves Chauvin et son équipe de l'Institut Français du Pétrole avaient proposé que des complexes métalliques de carbènes étaient

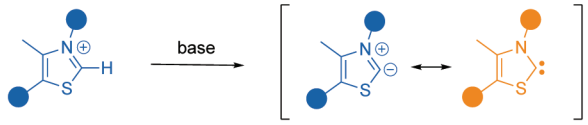
Thiamine



Thiamine-pyrophosphate (THP)



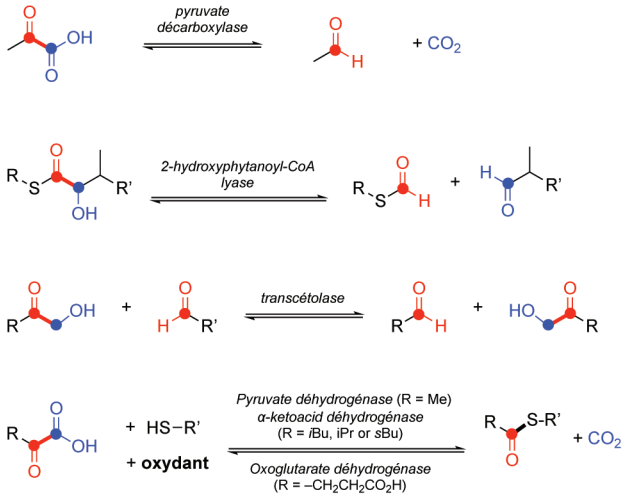
Les carbènes N-hétérocycliques (NHC)



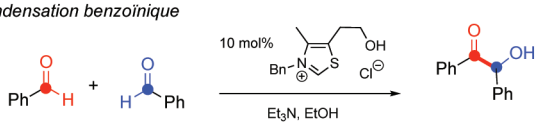
Les NHC sont générés à partir de leurs acides conjugués

2 formes mésomères permettent de décrire la structure de Lewis (structure électronique) d'un NHC

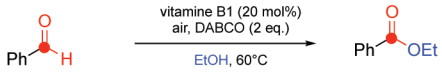
La THP est un cofacteur enzymatique (catalyseur biologique) ⇨ Catalyses organiques bio-inspirées



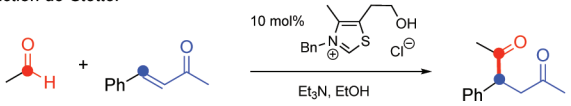
condensation benzoïnique



oxydation d'aldéhydes

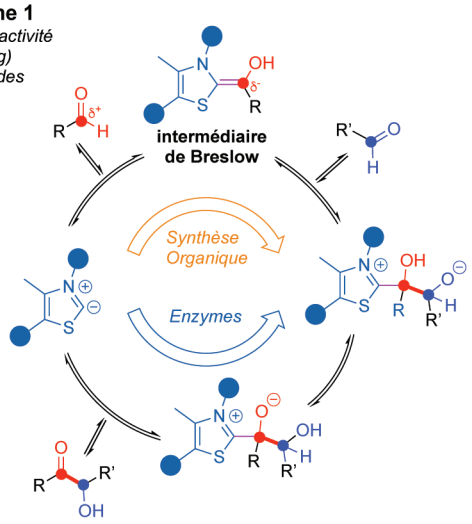


réaction de Stetter



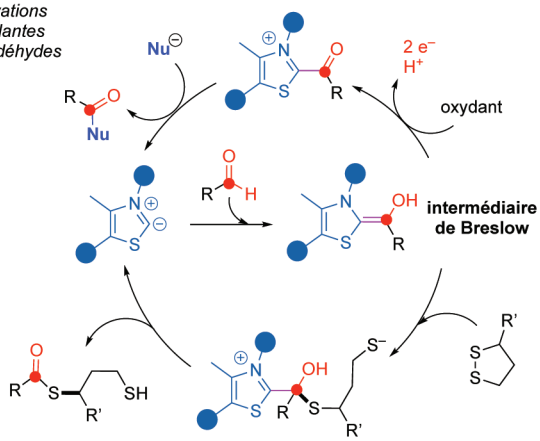
Mécanisme 1

Inversion de réactivité (umpolung) des aldéhydes

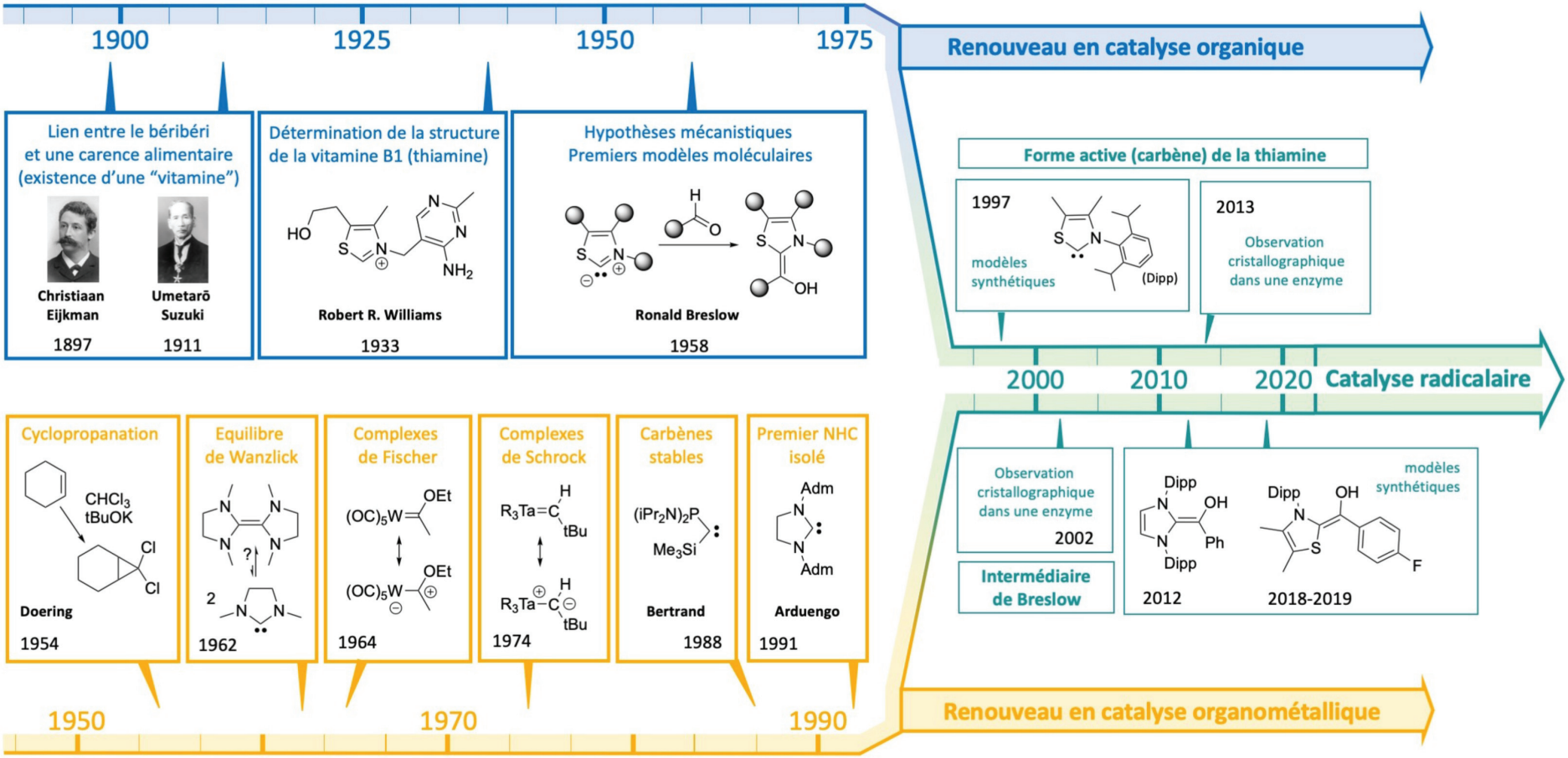


Mécanismes 2

Activations oxydantes des aldéhydes



Encadré 1 - Rôle biologique de la THP et bio-inspiration en synthèse organique.



Encadré 2 - Chronologies parallèles des découvertes concernant la thiamine et les carbènes *N*-hétérocycliques.

les intermédiaires de réactions importantes d'un genre nouveau, permettant de réarranger les alcènes entre eux (métathèse) [3]. Notons que même les complexes de carbènes *N*-hétérocycliques étaient connus et pouvaient être considérés comme un cas extrême de carbènes de Fischer, peu réactifs [16]. Cependant, leur utilisation en catalyse ne connut pas de développement notable avant la découverte que certains de ces carbènes étaient stables et isolables.

Le début de la chimie des carbènes stables remonte à 1988, avec l'isolation d'un phosphino-carbène acyclique, huile distillable qui fut décrite par le groupe de recherche toulousain de Guy Bertrand [17]. Non seulement cette équipe a contribué à la fondation d'un nouveau champ d'étude, mais aussi à son développement, en apportant des contributions majeures sans discontinuer pendant trois décennies [2]. Les carbènes *N*-hétérocycliques, quant à eux, furent isolés pour la première fois en 1991 par l'équipe d'Arduengo [18]. Les années suivant ces découvertes marquent le début d'un regain d'intérêt pour les NHC, puis d'un développement exponentiel de leur utilisation en catalyse homogène.

En catalyse organométallique, il est vite apparu que le remplacement de phosphines – des ligands alors très utilisés – au sein de complexes de métaux par des NHC conduisait souvent à des catalyseurs à la fois plus robustes et plus stables. Le succès des complexes de type « Grubbs » à base de ruthénium pour la catalyse de la métathèse des oléfines, inspirés des travaux antérieurs de Schrock et Chauvin, en est l'une des illustrations les plus spectaculaires [3-5].

En catalyse organique, l'équipe d'Enders a re-exploré les anciens travaux biomimétiques en utilisant un nouveau type de NHC basés sur des squelettes triazolium, s'éloignant de la structure des thiazoliums inspirée de la thiamine [19]. Ces travaux ont été à l'origine du développement spectaculaire de l'organocatalyse moderne utilisant les NHC, tout d'abord en revisitant les anciennes réactions de condensation benzoïniques et de Stetter, puis en étendant leur champ d'application bien au-delà.

La rencontre de deux champs disciplinaires

Des intermédiaires enfin mis en évidence, plus de 50 ans après la proposition de Breslow

En 1997, Arduengo rapporta la première isolation et structure cristallographique d'un thiazolylidène, un carbène incorporant un atome de souffre, modèle de la forme active de la thiamine [20]. Notons que ce composé n'est pas stable à proprement parler, mais seulement persistant, car il dimérise en solution en quelques jours. Une telle dimérisation est typique de la réactivité des carbènes. De façon plus générale, les études sur les NHC indiquent que la formule mésomère « carbénique » est la plus pertinente pour ces composés. À ce jour, le concept de carbène stable n'a diffusé que partiellement au sein des communautés dont les intérêts sont plus centrés sur la biochimie que la chimie moléculaire. Ainsi, le terme « ylure activé », initialement proposé par Breslow, est encore d'usage dans des articles et ouvrages généraux traitant de catalyse enzymatique. Par contre, ces changements de paradigme n'ont pas échappé à l'équipe de Tittmann qui, s'appuyant sur les avancées de la chimie des NHC, a pu mettre en évidence en 2013 le carbène issu de la thiamine au sein d'une enzyme par diffraction de rayons X à haute résolution [21]. Cette technique, à laquelle *L'Actualité Chimique* a déjà consacré plusieurs articles [22], permet de déterminer avec une très grande précision l'arrangement spatial des atomes d'une molécule au sein d'un monocristal en analysant la figure de diffraction d'une source X monochromatique par les nuages électroniques du composé. Les protons étant par nature entourés d'une faible densité électronique, ils sont souvent difficiles à situer. Or les résultats de chimie moléculaire avaient démontré que la déprotonation d'un NHC entrainait des raccourcissements significatifs de la liaison carbone-azote et de l'angle N-C-S. Les cristallographes ont pu s'appuyer sur ce type de changements structuraux pour attribuer sans ambiguïté l'état de protonation de la thiamine et démontrer la présence d'un carbène stable naturel au sein de l'enzyme.

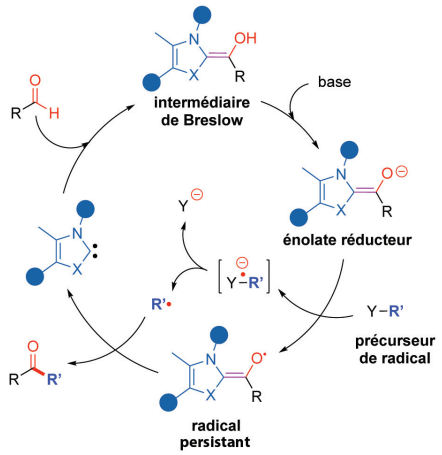
Un intermédiaire de Breslow – énol issu de la condensation de la thiamine diphosphate sur un aldéhyde – avait été mis en évidence au sein d'une enzyme par diffraction de rayons X plus tôt, en 2002 [23]. Dans ce cas, ce fut la synthèse de modèles moléculaires de ces composés à partir d'un NHC et d'un aldéhyde qui butait sur plusieurs obstacles : i) la formation préférentielle de la forme (tautomère) cétone de ces énols ; ii) la réactivité de ces énols en présence d'aldéhyde ; et iii) la formation de mélanges de nombreux composés en équilibre, du fait de la réversibilité de la réaction de condensation benzoïnique. À partir de 2012, le groupe de Berkessel a trouvé des combinaisons NHC/aldéhyde permettant l'observation, puis l'isolation de la forme énol de ces composés [24], plus de 50 ans après la formulation de l'hypothèse de leur existence par Breslow.

Les intermédiaires de Breslow pour réaliser des activations radicalaires ?

Suite à la caractérisation des intermédiaires clés des cofacteurs enzymatiques dérivés de la vitamine B1 et de leurs modèles simplifiés, l'attention s'est tournée vers l'exploitation de nouvelles voies mécanistiques. Ainsi, il était bien établi que l'intermédiaire de Breslow pouvait subir des oxydations à deux électrons pour conduire à la formation de dérivés d'esters à partir d'aldéhydes (*encadré 1* : Mécanismes 2). Par contre, la question de la « faisabilité » d'oxydations monoélectroniques, pour effectuer de nouvelles transformations radicalaires, restait en suspens.

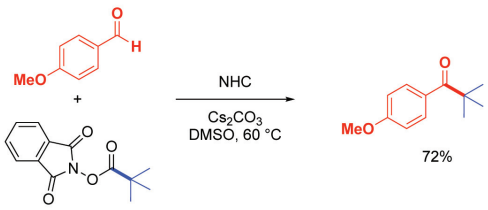
L'oxydation à deux électrons d'intermédiaires de Breslow était connue pour pouvoir se faire séquentiellement, à l'aide d'oxydants monoélectroniques, tels que le (tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (TEMPO). De même, la formation de radicaux avait pu être caractérisée par résonnance magnétique électronique lors de réactions oxydantes enzymatiques. Cependant, aucune réactivité nouvelle ne découlait de ces processus monoélectroniques. Les premières véritables transformations radicalaires d'aldéhydes catalysées par des NHC ne furent découvertes qu'à milieu des années 2010. À partir de 2019, ce champ d'étude a connu un développement exponentiel avec la découverte d'activations réductrices de substrats de plus en plus difficiles [25]. Notre équipe a contribué à cet essor, notamment avec l'étude électrochimique des modèles des intermédiaires de Breslow. Nous avons pu montrer que ces derniers étaient peu réducteurs [26] et que les intermédiaires clés étaient plus certainement leurs énolates [27], formés dans les conditions basiques de la catalyse par les NHC (*encadré 3*). Nos données indiquaient notamment que l'activation radicalaire d'iodures d'aryles – des substrats dont l'activation nécessite usuellement l'usage de métaux de transition – était à portée des NHC, ce qui fut démontré la même année, indépendamment par deux équipes [28]. Au-delà de la simple

Activation réductrice (mécanisme général)

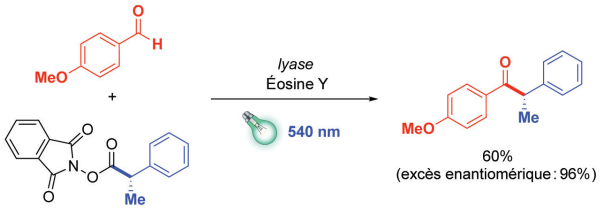


Inspirations réciproques de la biochimie et de la chimie de synthèse

En synthèse organique



Inspiration en catalyse enzymatique



Encadré 3 - Réactions radicalaires utilisant les intermédiaires de Breslow.

fonctionnalisation radicalaire de dérivés d'aldéhydes, nous avons aussi montré qu'il était possible d'utiliser les NHC pour promouvoir des aldéhydes et les transformer catalytiquement en super-donneurs d'électrons. Bien sûr, de telles réactions étaient réalisables avec des réducteurs métalliques, mais produisaient des quantités stœchiométriques de sels de métaux oxydés, et non pas des molécules organiques, dérivés d'esters, *a priori* valorisables [29]. Ces cinq dernières années, de nombreuses variantes de réactions radicalaires catalysées par les NHC ont été mises au point, y compris des procédés coopératifs avec des catalyseurs métalliques ou des photocatalyseurs [25,30].

La chimie enzymatique s'inspire en retour de la catalyse organique radicalaire

L'histoire ne s'arrête pas sur le simple constat de l'émergence en chimie organique d'un nouveau domaine de l'organocatalyse inspiré à la fois de la chimie des NHC et de la biochimie de la thiamine. En effet, il a récemment été montré que les enzymes à cofacteurs basés sur la thiamine pouvaient, à leur tour, catalyser des réactions impliquant des substrats non naturels. Ces systèmes ont l'avantage de bénéficier de l'environnement de l'enzyme, qui est une protéine chirale, permettant d'obtenir les produits sous la forme d'un seul énantiomère (hautes énantiosélectivités), telles des réactions de condensations benzoïniques croisées, de Stetter ou de formose [31]. Fait remarquable, alors que la nature n'a pu – semble-t-il – mettre à profit des transformations radicalaires des intermédiaires de Breslow, Y. Xu *et coll.* ont pu utiliser une lyase (enzyme) à thiamine diphosphate pour réaliser sous irradiation des acylations radicalaires d'aldéhydes [32]. Les auteurs se sont inspiré des travaux de l'équipe d'Ohmiya et de leur usage d'esters redox-actifs en organocatalyse par les NHC [33]. Il y a cependant une différence notable : le transfert d'électron depuis l'intermédiaire de Breslow doit être photo-activé, car le pH du fonctionnement de l'enzyme est incompatible avec la formation d'un énolate réducteur.

En conclusion, si la découverte de la thiamine a largement précédé la chimie moléculaire des carbènes *N*-hétérocycliques, il serait inadéquat de réduire cette dernière à une approche simplement bio-inspirée. De fait, les catalyses moléculaire et enzymatique se sont continuellement nourries l'une de l'autre. Notre équipe espère prolonger sa contribution au développement spectaculaire de ces procédés de catalyse radicalaire homogène, en particulier *via* la compréhension fine de leur fonctionnement.

[1] V. César, S. Bellemin-Laponnaz, Les carbènes *N*-hétérocycliques : de formidables ligands pour la chimie organométallique, *L'Act. Chim.*, **2009**, *326*, p. 8-14.
[2] M. Soleilhavoup, M. Melaimi, D. Martin, G. Bertrand, Les carbènes stables : des curiosités de laboratoire devenues de puissants outils, *L'Act. Chim.*, **2013**, *370*, p. 20-27.
[3] D. Astruc, La métathèse : de Chauvin à la chimie verte, *L'Act. Chim.*, **2004**, *273*, p. 3-11.
[4] J. Cossy, La métathèse d'oléfines : une révolution au XX^{e} siècle pour la synthèse de molécules complexes, *L'Act. Chim.*, **2011**, *348-349*, p. 70-74.
[5] H. Olivier-Bourbigou *et al.*, La valorisation de la biomasse par métathèse des oléfines : un véritable enjeu pour demain, *L'Act. Chim.*, **2018**, *432*, p. 18-28.
[6] T. Ukai, S. Tanaka, S. Dokawa, New catalyst for the acyloin condensation, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1943**, *63*, p. 296-300.
[7] S. Mizuhara, P. Handler, Mechanism of thiamine-catalyzed reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, p. 571-73.
[8] R. Breslow, On the mechanism of thiamine action. IV. Evidence from studies on model systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, p. 3719-26.
[9] H. Stetter, H. Kuhlmann, Addition of aliphatic aldehydes to activated double bonds, *Angew. Chem. int. Ed.*, **1974**, *13*, p. 539.
[10] E. Buchner, T. Curtius, Ueber die Einwirkung von Diazoessigäther auf aromatische Kohlenwasserstoffe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1885**, *8*, p. 2377-79.
[11] H. Staudinger, O. Kupfer, Über Reaktionen des Methylens. III. Diazomethan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, *45*, p. 501-09.
[12] W. E. Doering, A. K. Hoffmann, The addition of dichlorocarbene to olefins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, p. 6162-65.
[13] H.-W. Wanzlick, E. Schikora, Aspects of nucleophilic carbene chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, *1*, p. 75-80.
[14] E. O. Fischer, A. Maasböl, On the existence of a tungsten carbonyl carbene complex, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, p. 580-81.
[15] R. R. Schrock, Alkylcarbene complex of tantalum by intramolecular alpha-hydrogen abstraction, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, p. 6796-97.

[16] H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, Direct synthesis of a mercury salt-carbene complex, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *7*, p. 141-42.
[17] A. Igau, H. Grützmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, Analogous α-α'-bis-carbenoid, triply bonded species: synthesis of a stable λ3-phosphino carbene-λ5-phosphaacetylene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, p. 6463-66.
[18] A. J. Arduengo, R. L. Harlow M. Kline, A stable crystalline carbene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 361-63.
[19] (a) D. Enders *et al.*, Preparation, structure, and reactivity of 1,3,4-triphenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ylidene, a new stable carbene, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, p. 1021-23 ; (b) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, Organocatalysis by *N*-heterocyclic carbenes, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, p. 5606-55.
[20] A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, A stable thiazol-2-ylidene and its dimer, *Liebigs Ann./Recl.*, **1997**, *2*, p. 365-74.
[21] D. Meyer, P. Neumann, R. Ficner, K. Tittmann, Observation of a stable carbene at the active site of a thiamin enzyme, *Nat. Chem. Biol.*, **2013**, *9*, p. 488-90.
[22] Par exemple : (a) C. Aronica, La diffraction des rayons X, *L'Act. Chim.*, **2010**, *346*, p. 24-28 ; (b) C. Lecomte, E.-E. Bendeif, S. Pillet, Diffraction X haute résolution : les secrets de la liaison chimique révélés, *L'Act. Chim.*, **2011**, *356-357*, p. 118-22.
[23] E. Fiedler *et al.*, Snapshot of a key intermediate in enzymatic thiamin catalysis: crystal structure of the α-carbanion of (α,β-dihydroxyethyl)-thiamin diphosphate in the active site of transketolase from *Saccharomyces cerevisiae*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2002**, *99*, p. 591-95.
[24] (a) A. Berkessel *et al.*, Breslow intermediates from aromatic *N*-heterocyclic carbenes (benzimidazolin-2-ylidenes, thiazolin-2-ylidenes), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, p. 8310-15 ; (b) A. Berkessel *et al.*, Breslow intermediates from a thiazolin-2-ylidene and fluorinated aldehydes: XRD and solution-phase NMR spectroscopic characterization, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 10596-600.
[25] (a) S. Chakraborty, S. Barik, A. T. Biju, *N*-Heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis: from fundamentals to frontiers, *Chem. Soc. Rev.*, **2025**, *54*, p. 1102-24 ; (b) H. Cai, X. Yang, S.-C. Ren, Y. R. Chi, Radical reactions with *N*-heterocyclic carbene (NHC)-derived acyl azoliums for access to multifunctionalized ketones, *ACS Catal.*, **2024**, *14*, p. 8270-93.
[26] D. Martin *et al.*, What are the radical intermediates in oxidative *N*-heterocyclic carbene organocatalysis?, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 1109-17.
[27] L. Delfau *et al.*, Critical assessment of the reducing ability of Breslow-type derivatives and implications for carbene-catalyzed radical reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, p. 26783-89.
[28] (a) H. Ohmiya *et al.*, Aryl radical-mediated *N*-heterocyclic carbene catalysis, *Nature Commun.*, **2021**, *12*, 3848 ; (b) X. Yan *et al.*, Mesoionic carbene-Breslow intermediates as super electron donors: application to the metal-free arylacylation of alkenes, *Chem Catal.*, **2021**, *1*, p. 126-206.
[29] N. Assani *et al.*, A simple NHC for the catalytic up-conversion of aldehydes into stoichiometric SED, *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, p. 14699-704.
[30] L. Delfau, E. Mauro, J. Pecaut, D. Martin, E. Tomás-Mendivil, Boosting NHC radical organocatalysis with nickel chemistry: a rational mechanistic study-based approach, *ACS Catal.*, **2024**, *14*, p. 7149-56.
[31] M. Szostak *et al.*, *N*-heterocyclic carbene (NHC) catalysis in enzymatic organic synthesis, *Coord. Chem. Rev.*, **2026**, *549*, 217319.
[32] Y. Yang *et al.*, A light-driven enzymatic enantioselective radical acylation, *Nature*, **2024**, *625*, p. 74-78.
[33] T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao, H. Ohmiya, *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed decarboxylative alkylation of aldehydes, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, p. 3854-58.



Ludivine DELFAU est cheffe de projet R&D de l'entreprise BioInspired Medical Science. Elle a effectué sa thèse au Département de Chimie Moléculaire de Grenoble, intitulée « Synthèse, étude et applications de donneurs d'électrons issus de procédés organo-catalytiques bio-inspirés de la thiamine ». Elle a été lauréate du ***Prix de thèse Henri Kagan décerné par la division Chimie Organique (DCO) de la Société Chimique de France en 2025***.

Société Chimique de France
Le réseau des chimistes

Une association fondée en 1857 par les chimistes, pour les chimistes !

Rejoignez-nous !

www.societechimiquedefrance.fr
Société Chimique de France

IUPAC
EuChemS
European Chemical Society

METTRE EN RÉSEAU
Une **communauté** de chimistes en France et dans le monde



REPRÉSENTER
Les chimistes et leurs disciplines du **monde académique** à l'**industrie**, en passant par les **pouvoirs publics**



INFORMER
Via une **newsletter** mensuelle, notre revue l'***Actualité Chimique*** et un large **réseau de publications**



SOUTENIR
Dans l'**aide à l'emploi**, l'organisation de **manifestations scientifiques**, ainsi qu'en valorisant nos membres par des **prix et distinctions**