

## Catalyse par les acides de Lewis non métalliques

**Résumé** Bien que les acides de Lewis soient souvent associés à des métaux, des composés non métalliques, en particulier ceux dérivés d'éléments du bloc p comme le bore, ont montré des propriétés catalytiques intéressantes. Ces composés, tels que les acides boroniques et boriniques, sont utilisés pour la synthèse d'amides, de dipeptides et pour la réduction sélective de fonctions carbonylées. Ces catalyseurs innovants permettent de réaliser des réactions sélectives dans des conditions plus durables, élargissant ainsi les possibilités en chimie organique.

**Mots-clés** Acide de Lewis, acide boronique, acide borinique, amidation, réduction sélective.

**Abstract** Catalysis by non-metallic Lewis acids

Although Lewis acids are often associated with metals, non-metallic compounds, particularly those derived from p-block elements such as boron, have shown interesting catalytic properties. These compounds, such as boronic and borinic acids, are used for the synthesis of amides, dipeptides and for the selective reduction of carbonyl functions. These innovative catalysts make it possible to carry out selective reactions under more sustainable conditions, thus expanding the possibilities in organic chemistry.

**Keywords** Lewis acid, boronic acid, borinic acid, amidation, selective reduction.

L'expression « catalyseurs acides de Lewis » est généralement associée à des sels métalliques tels que le chlorure d'aluminium  $\text{AlCl}_3$  ou de titane  $\text{TiCl}_4$  [1]. Il est cependant important de noter que les métaux ne sont pas les seuls à posséder des propriétés d'acides de Lewis. Ces dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans la synthèse et la caractérisation de nouveaux acides de Lewis dérivés d'éléments du groupe principal, en particulier certains éléments du bloc p de la classification périodique (groupes 13, 14 et 15) [2]. Ainsi les propriétés acides de Lewis de cations dérivés du carbone (carbénium), du silicium (silylium) ou du phosphore (phosphonium) [3] ont été exploitées pour différents aspects de la catalyse, notamment la catalyse énantiosélective.

communauté scientifique. Depuis plusieurs années, notre groupe a concentré ses efforts sur la conception de catalyseurs novateurs en exploitant l'atome de bore en tant que plate-forme centrale.

### Catalyse de la synthèse des amides

Bien que très ancienne, la synthèse directe<sup>(1)</sup> de la liaison amide revêt toujours un caractère majeur dans la chimie organique contemporaine. En effet, les amides sont des fonctions présentes dans de nombreux produits naturels et composés issus de l'industrie, notamment de la chimie des polymères, de l'agrochimie ou de l'industrie pharmaceutique. La prévalence de cette fonction dans les peptides et protéines, ainsi que dans de nombreux médicaments, a stimulé un regain d'intérêt afin de trouver des alternatives synthétiques plus respectueuses de l'environnement par rapport aux méthodes existantes [6]. Les acides boroniques peuvent être appliqués à la catalyse de la synthèse directe des amides à partir d'acides carboxyliques et d'amines. Cette méthode présente l'avantage de contourner l'utilisation d'une activation stœchiométrique de l'acide carboxylique, réduisant ainsi considérablement la production de déchets et s'inscrit résolument dans une approche plus durable de cette chimie.

La catalyse repose sur la formation *in situ* d'un anhydride mixte entre l'acide carboxylique et l'acide boronique, qui existe en solution sous la forme d'un dimère [7].

L'addition sélective de l'amine sur le carbonyle activé donne lieu à la formation ciblée de la fonction amide, tout en favorisant la régénération du dimère responsable de la réactivité (figure 2). Dans cette perspective, notre équipe a élaboré le tout premier exemple de catalyse pour la synthèse d'un dipeptide [8]. Fonctionnant de manière efficace à température ambiante en présence d'une gamme variée d'amines et d'acides carboxyliques, l'acide boronique 1, dérivé du thiophène, a permis un premier assemblage inédit d'un dipeptide, avec toutefois des performances limitées (figure 3).

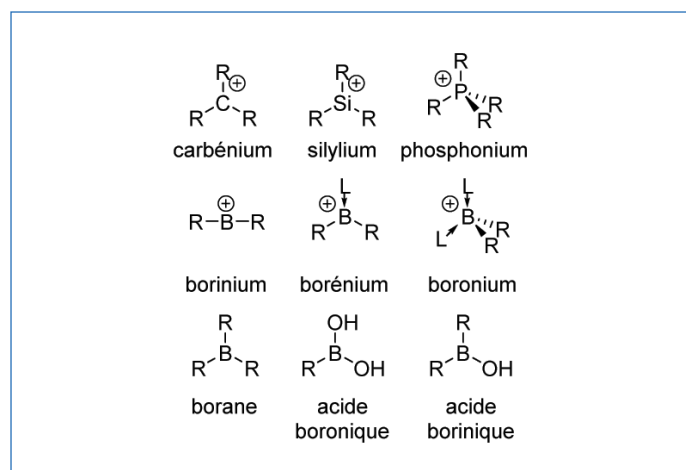


Figure 1 - Structures génériques des acides de Lewis de certains éléments du bloc p du tableau périodique, en particulier le bore.

Comparativement, le bore se distingue par la multiplicité des espèces possédant un caractère acide de Lewis. Outre les ions borinium, borénium et boronium [4], les déjà populaires boranes [5a], acides boroniques [5b] et boriniques [5c], suscitent un intérêt toujours plus grandissant de la part de la

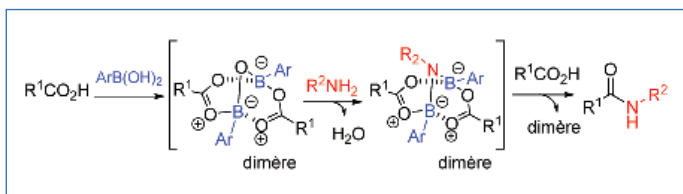


Figure 2 - Réaction d'amidation directe catalysée par un acide boronique : intermédiaire ponté résultant de l'association de deux molécules d'acide carboxylique et deux molécules d'acide boronique, proposé par A. Whiting. Les atomes de bore de ces intermédiaires dimériques sont ainsi sous forme tétraédrique.

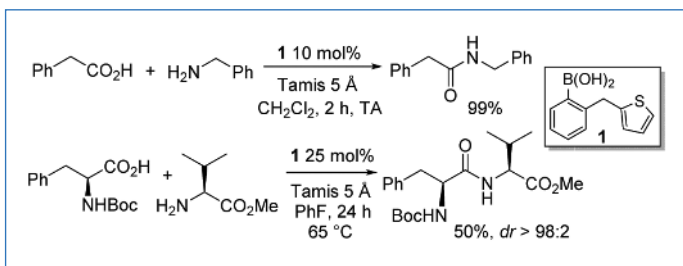


Figure 3 - Catalyse de la réaction d'amidation par l'acide boronique 1 : Efficace pour l'amidation directe de substrats simples, ce catalyseur montre des performances plus limitées pour la synthèse d'un dipeptide.

Plus récemment, les acides 2-sulfonatobenzène boroniques 2 et 3 ont été étudiés et ont montrés des résultats comparativement favorables à l'état de l'art [9].

Afin d'accroître la réactivité du catalyseur, une étude a été menée sur les acides boroniques, des dérivés du bore jusqu'alors peu exploités mais comparativement plus acide de Lewis que les acides boroniques correspondants. Parmi ces derniers, l'acide boronique 4, comportant deux atomes de chlore, disposés symétriquement en position *ortho*- de part et d'autre de l'atome de bore a permis d'étendre la portée de la réaction à 14 exemples de dipeptides [10]. Une étude ultérieure [7] a ensuite révélé que l'acide boronique agit en tant que pré-catalyseur et subit *in-situ* une étape de protodéboration<sup>(2)</sup>, conduisant à l'acide boronique 5 correspondant qui est responsable de l'activité catalytique observée (figure 4). L'acide boronique 5 agirait de façon analogue aux autres acides boroniques selon le mécanisme décrit par A. Whiting *et al.* (figure 2, [7]).

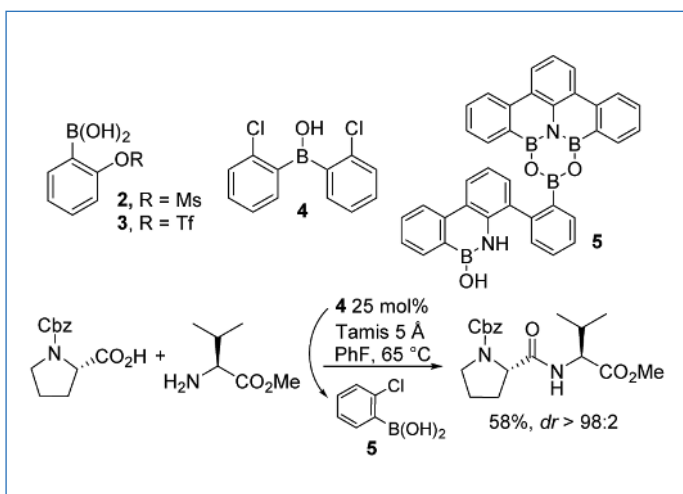


Figure 4 - Exemples de catalyseurs dérivés du bore pour la synthèse directe d'amides et en particulier de dipeptides. L'acide boronique 4 subit une protodéboration pour conduire à l'acide boronique 5, catalyseur de la réaction d'amidation.

Ces travaux ont été suivis d'une importante activité de recherche, notamment illustré par un hétérocycle B<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 5 développé par M. Shibasaki (figure 4). Ce dérivé du bore, dont la synthèse est assez complexe, catalyse l'assemblage d'oligopeptides en employant directement les  $\alpha$ -aminoacides sous forme de chlorures [11].

Dans un registre similaire, l'acide boronique 4 s'est avéré être un catalyseur intéressant pour la réaction de transamination entre des amines et la diméthylformamide ou le formamide. Par exemple, un dérivé de la (S)-Lysine est quantitativement formylé en absence de racémisation (figure 5).

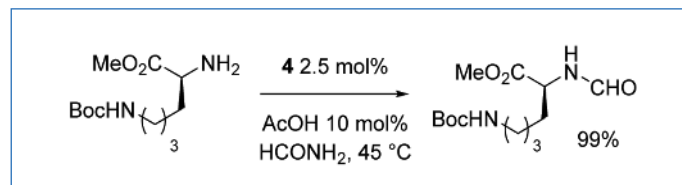


Figure 5 - Réaction de transamination catalysée par l'acide boronique 4 : la réaction est particulièrement efficace pour formuler la fonction amine d'un  $\alpha$ -aminoester.

### Catalyse pour la réduction des amides

L'acide boronique 4 s'est avéré particulièrement utile pour la réduction sélective des amides [12a] et autres fonctions importantes (cétones, aldéhydes, imines, oxydes de phosphine, sulfoxydes) [12b-c] en présence de phénylsilane. Ainsi, dans des conditions particulièrement douces, il devient alors possible de réduire une fonction amide en présence d'une cétone ou d'obtenir l'amine allylique correspondante selon la réduction sélective d'un amide  $\alpha,\beta$ -insaturé (figure 6). Ces sélectivités ne sont généralement pas atteignables en ayant recours aux réducteurs classiques de la fonction amide tels que LiAlH<sub>4</sub> ou BH<sub>3</sub>.

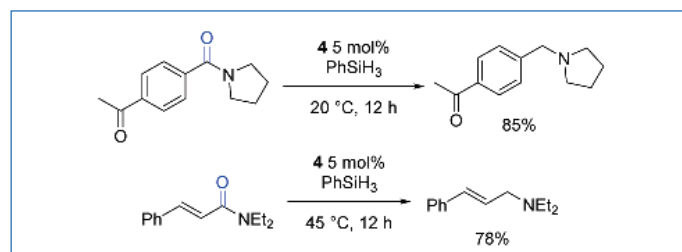


Figure 6 - Réduction sélective d'amide par le phénylsilane catalysée par l'acide boronique 4 en présence d'autres fonctions carbonylées (cétone, ester, carbamate).

La réduction des aldéhydes, cétones et des imines par le phénylsilane en présence du catalyseur 4 dans des conditions douces [12c] représente une alternative synthétique aux hydrures métalliques ou à l'hydrogénation catalytique (figure 7).

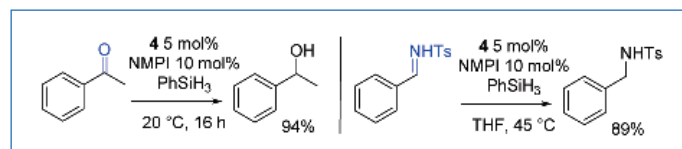


Figure 7 - Réduction d'une cétone ou d'une aldimine par le phénylsilane catalysée par l'acide boronique 4 dans des conditions douces.

Les acides de Lewis non métalliques dérivés du bore ont donc été étudiés pour une large gamme de réactions et offrent ainsi un complément utile à l'utilisation des métaux dans le domaine de la catalyse.

(1) Condensation d'un acide carboxylique et d'une amine sans utilisation d'une activation stœchiométrique de l'un des protagonistes.

(2) Cette protodéboration n'est observée sous atmosphère inerte qu'en présence d'un équivalent d'acide carboxylique et de tamis moléculaire 5 Å.

[1] A. Corma, H. Garcia, Lewis acids: from conventional homogeneous catalysis to green homogeneous and heterogeneous catalysis, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, p. 4307-66.

[2] (a) O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, Lewis acid organocatalysts, *Top. Curr. Chem.*, **2010**, *297*, p. 349-393. (b) A.Y. Timoshkin, The field of main group Lewis acids and Lewis superacids: important basics and recent developments, *Chem. Eur. J.*, e202302457.

[3] A. Voituriez, Organocatalyse (asymétrique) redox par les phosphines, *L'Act. Chim.*, **2023**, p. 71-72.

[4] W.E. Piers, S.C. Bourke, K.D. Conroy, borinium, borenium, and boronium ions: synthesis, reactivity, and applications, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 5016-36.

[5] (a) V. Nori, F. Pescioli, A. Sinibaldi, G. Giorgianni, A. Carlone, Boron-based Lewis acid catalysis: challenges and perspectives, *Catalysts*, **2022**, *12*, 5. (b) D.G. Hall, Boronic acid catalysis, *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, *48*, p. 3475-96. (c) E. Dimitrijević, M.S. Taylor, Organoboron acids and their derivatives as catalysts for organic synthesis, *ACS Catal.*, **2013**, *3*, p. 945-962. (d) B. Graham, R.T. Raines, Emergent organoboron acid catalysts, *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, p. 2069-89.

[6] V.R. Pattabiraman, J.W. Bode, Rethinking amide bond synthesis, *Nature*, **2011**, *480*, p. 471-479.

[7] S. Arkhipenko *et al.*, Mechanistic insights into boron-catalysed direct amidation reactions, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, p. 1058-72.

[8] T. Mohy El Dine, W. Erb, Y. Berhault, J. Rouden, J. Blanchet, Catalytic chemical amide synthesis at room temperature: one more step toward peptide synthesis, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, p. 4532-44.

[9] F. Almetwali, J. Rouden, J. Blanchet, A strategy for improving the efficiency of boronic acid catalysis in the synthesis of amides, *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, e202300720.

[10] T. Mohy El Dine, J. Rouden, J. Blanchet, Boronic acid catalysed peptide synthesis, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 16084-87.

[11] (a) Z. Liu, H. Noda, M. Shibasaki, N. Kumagai, Catalytic oligopeptide synthesis, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, p. 612-615. (b) H. Noda, M. Furutachi, Y. Asada, M. Shibasaki, N. Kumagai, Unique physicochemical and catalytic properties dictated by the B<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> Ring system, *Nature Chem.*, **2017**, *9*, p. 571-577.

[12] (a) A. Chardon *et al.*, Boronic acid catalysed reduction of tertiary amides with hydrosilanes: a mild and chemoselective synthesis of amines, *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, p. 2005-2009. (b) A. Chardon, O. Maubert, J. Rouden, J. Blanchet, Metal-free reduction of phosphine oxides, sulfoxides, and N-oxides with hydrosilanes using a boronic acid precatalyst, *ChemCatChem*, **2017**, *9*, p. 4460-4464. (c) A. Chardon, J. Rouden, J. Blanchet, Boronic acid mediated hydrosilylations: reductions of carbonyl derivatives, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, p. 995-998.

Jérôme BLANCHET, chargé de recherche, Jacques ROUDEN\*, professeur.

Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique, ENSICAEN - CNRS, Université de Caen Normandie, Caen.

\*jacques.rouden@ensicaen.fr



# CHIMISTES sans frontières

Une chimie sûre, responsable, durable  
Des actions au service des causes humanitaires

**Instrumentation**  
Monitoring qualité des eaux

**Diffusion du savoir**  
Apprentissage actif collèges/lycées

**Développement**  
Travaux pratiques en Réalité Virtuelle

**Expertise**  
Traitements des effluents d'une école

**Coopération**  
Valorisation de ressources naturelles

Avec les soutiens



contact@chimistessansfrontieres.fr  
www.chimistessansfrontieres.fr

**Rejoignez nous !**

Chimistes sans frontières n'est pas affiliée à Médecins sans Frontières