

La fonctionnalisation d'aromatiques et d'alcènes catalysée par les complexes du ruthénium

Nouvelles perspectives

Marc-Olivier Simon et Sylvain Darses

- Résumé** Parmi les réactions d'un grand intérêt industriel, la fonctionnalisation d'aromatiques tient une place fondamentale et les réactions catalytiques de formation de liaisons C-C offrent une approche de choix pour l'élaboration de ces structures. Dans un souci d'économie d'atomes et de réduction des déchets, les chimistes se sont intéressés à la fonctionnalisation de substrats carbonés *via* l'activation de liaisons C-H. Quelques exemples de ces approches sont présentés dans cet article.
- Mots-clés** **Économie d'atomes, activation C-H, catalyse, ruthénium, cétone.**
- Abstract** **The functionalization of aromatics and alkenes catalyzed by ruthenium: new prospects**
Among the reactions of a great industrial interest, the functionalization of aromatics has a fundamental place and catalytic C-C bond forming reactions offer an approach of choice for the construction of these structures. In sake of atoms economy and waste reduction, chemists have become interested in the functionalization of carbon substrates through C-H bonds activation. Some examples of these approaches are presented in this article.
- Keywords** **Atoms economy, C-H activation, catalysis, ruthenium, ketone.**

Le développement considérable de l'industrie chimique au cours du XX^e siècle, et plus particulièrement après la Seconde Guerre mondiale, s'est accompagné d'importantes conséquences sur l'environnement. Au-delà d'accidents industriels qui ont marqué les esprits (Seveso en 1976, Bhopal en 1984 ou Toulouse en 2001, par exemple), la libération non contrôlée de substances dans les airs, les eaux ou les sols a généré une contamination importante, la dilution étant considérée comme la meilleure solution aux problèmes de pollution. La prise de conscience relativement récente de l'étendue et des effets de cette pollution a conduit notamment les États-Unis à adopter en 1990 la loi de prévention de la pollution (« Pollution Prevention Act ») [1] qui marque un changement radical d'état d'esprit : il s'agit d'opérer une réduction à la source pour prévenir la pollution plutôt que de traiter les déchets produits. La chimie compte parmi les nombreuses disciplines visées et en 1991, l'Agence américaine pour la protection de l'environnement lance la première initiative de recherche en chimie verte qui est définie comme ayant pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Cette définition a été par la suite développée en douze principes par Anastas et Warner [2] (figure 1).

Diverses approches peuvent être envisagées pour appliquer ces principes à la synthèse organique, comme par exemple favoriser l'utilisation de réactions qui ne forment pas de sous-produits (réactions à économie d'atomes, où la plus grande partie des atomes des réactifs se retrouvent dans le produit), utiliser des catalyseurs à la place des réactifs



Figure 1 - Les douze principes de la chimie verte.

stœchiométriques, ou encore améliorer les rendements énergétiques (faible température, faible pression).

Parmi les réactions d'un grand intérêt industriel, la fonctionnalisation d'aromatiques tient une place fondamentale. En effet, ces structures prédominent dans une large gamme de matériaux commerciaux de grande importance ou de molécules biologiquement actives et les réactions catalytiques de formation de liaisons C-C offrent une approche de choix pour l'élaboration de ces structures. Une grande avancée a été réalisée dans les années 70 avec la découverte des réactions de couplage catalysées par les

métaux de transition et permettant la fonctionnalisation de dérivés halogénés. Bien que ces réactions soient depuis devenues d'une grande importance dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique [3], elles souffrent de l'utilisation de substrats fonctionnalisés et de la production de déchets. Le développement d'approches alternatives basées sur la transformation d'une liaison C-H plutôt que C-X (X = halogène) apparaît donc opportun. Cependant, l'état de l'art actuel de la fonctionnalisation de liaisons C-H par les métaux de transition est sans doute analogue au développement des réactions de couplage avec les halogénures des années 70. Ce n'est que ces dernières années que ces réactions commencent à connaître un essor conséquent [4].

La fonctionnalisation directe de liaisons C-H par les métaux de transition pose un double problème : il s'agit de faire réagir des liaisons souvent considérées peu réactives, mais aussi de faire réagir sélectivement une liaison C-H particulière parmi toutes celles présentes dans la molécule. Une des solutions à ce problème réside dans l'utilisation de groupements directeurs d'activation (« chelation-assisted ») qui, se complexant au métal de transition, favorisent l'activation d'une liaison C-H adjacente (figure 2).

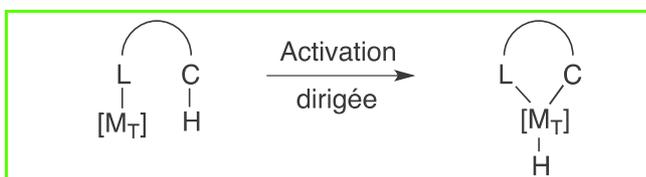


Figure 2 - Activation C-H assistée par chélation.

L'utilisation de substrats possédant un ligand L, aussi nommé groupement directeur, susceptible de coordonner le métal de transition $[M_T]$ (alcène, alcyne, aromatique, hétéroatome) permet de faciliter l'activation d'une liaison C-H. Ce ligand se complexent au métal de transition et permet d'approcher le catalyseur d'une liaison C-H spécifique. L'activation de la liaison C-H, par voie intramoléculaire, se trouve donc entropiquement favorisée.

L'un des tout premiers exemples efficaces utilisant ce concept a été décrit en 1993 par l'équipe de Murai (figure 3) [5]. Il s'agit d'une réaction d'hydroarylation ou hydroalcénylation d'alcènes (et en particulier de vinylsilanes), permettant de fonctionnaliser les aromatiques et certains alcènes en position ortho d'un groupement attracteur et complexant (cétone, imine, ester, cyano...). Depuis, ce concept a été étendu et une grande variété de réactions permettant la fonctionnalisation d'aromatiques, hétérocycliques ou non, ont été décrites [4]. La présence d'un groupement directeur d'activation (GD) permet, entre autres, d'effectuer une fonctionnalisation régiosélective du substrat. Par ailleurs, d'un point de vue économie d'atomes, l'objectif est atteint puisque cette réaction ne génère aucun sous-produit, tous les atomes des substrats de départ se retrouvant dans le produit final.

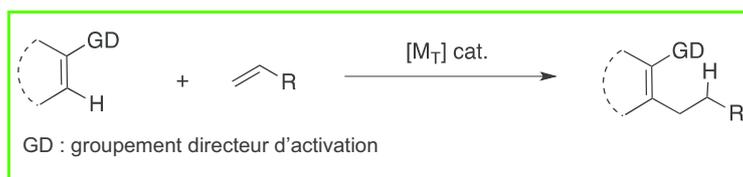


Figure 3 - Fonctionnalisation d'alcènes par hydroarylation (réaction de Murai).

Fonctionnalisation de vinylsilanes

Les silicones, ou polysiloxanes, sont largement présentes dans notre quotidien, sous forme de mastics, colles, joints, additifs antimoussants pour poudres lessiviellées, cosmé-

tiques, matériel médical, gaines isolantes de câbles électriques, graisses haute performance, etc. En faisant varier les chaînes, les groupes fixés et les liaisons entre chaînes, les silicones fournissent une grande variété de matériaux aux propriétés diverses : leur consistance va du liquide (implant mammaire) au plastique dur, en passant par le gel et la gomme. La fonctionnalisation de vinylsiloxanes, précurseurs commerciaux de polysiloxanes, présente donc un grand intérêt pour obtenir des silicones aux propriétés variées [6].

Dans ce domaine, les complexes de basse valence du ruthénium se sont avérés particulièrement adaptés. Plus particulièrement, il a été montré que des complexes de ruthénium de bas degré d'oxydation (Ru(0) principalement) peuvent activer les liaisons C-H aromatiques et vinyliques (addition oxydante) et s'insérer dans les liaisons C=C de façon catalytique (réaction de Murai, figure 3) [5].

Depuis plusieurs années, notre équipe s'est investie dans le développement de réactions de formation de liaisons carbone-carbone à l'aide des métaux de transition [7]. Nous avons récemment montré qu'il était possible de générer *in situ*, dans le milieu réactionnel, un complexe de ruthénium de bas degré d'oxydation par l'association d'un précurseur de ruthénium(II) ou (III), d'un réducteur en quantité catalytique et d'un phosphane. Ce système s'est révélé efficace dans la réaction de Murai, permettant ainsi l'hydroarylation *anti*-Markovnikov de vinylsilanes par différentes cétones aromatiques (figure 4) [8].

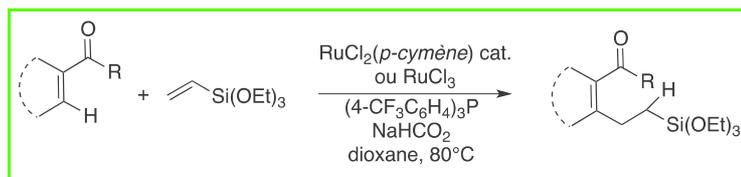


Figure 4 - Fonctionnalisation de vinylsilanes par un catalyseur généré *in situ*.

Le système catalytique que nous avons développé présente deux avantages non négligeables : d'une part l'utilisation de précurseurs peu coûteux du ruthénium, et d'autre part la génération *in situ* d'un dihydru de ruthénium, ce qui évite la manipulation de complexes instables sous atmosphère contrôlée. Ce système présente par ailleurs une grande adaptabilité, permettant d'envisager la complexation de n'importe quel ligand sur le métal, et d'ajuster les propriétés stériques et électroniques du catalyseur en fonction des substrats utilisés.

Ces conditions initiales ont été plus récemment améliorées par l'utilisation du trichlorure de ruthénium, la source première de ruthénium commercial, comme précurseur catalytique.

Préparation d'allylsilanes

Les allylsilanes présentent une excellente réactivité vis-à-vis d'électrophiles variés (dérivés carbonylés, ènonés, ions iminium), permettant la formation efficace d'une liaison carbone-carbone, et sont de ce fait très utilisés en synthèse [9]. De nombreuses méthodes ont été décrites pour préparer des allylsilanes comme la silylation d'espèces allyliques métallées, la réaction de Wittig ou l'alkylation de dérivés silylés [10]. Cependant, toutes ces approches utilisent des réactifs stœchiométriques et conduisent à la formation de nombreux sous-produits.

Nous avons pu montrer que le système catalytique développé précédemment permettait d'accéder en une seule

étape et *via* une réaction à économie d'atomes à des allylsilanes fonctionnalisés (figure 5) [11]. Ainsi, l'alkylation sélective d'accepteurs de Michael, dérivés de l'acide crotonique, en position β par le vinylsilane permet la formation directe d'allylsilanes tri-substitués de stéréochimie bien définie *via* l'activation de liaisons C-H.

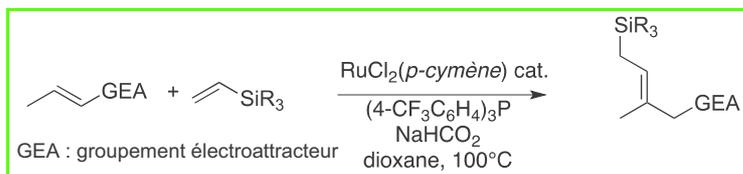


Figure 5 - Formation d'allylsilanes *via* une réaction à économie d'atomes.

L'utilité de ces allylsilanes tri-substitués a été évaluée dans les réactions d'allylation énantiosélectives d'aldéhydes (figure 6). Ainsi, la réaction d'allylsilanes préalablement préparés avec le benzaldéhyde en utilisant des conditions décrites dans la littérature, c'est-à-dire en présence d'une quantité catalytique de fluorure d'argent et de difluorpos [12], conduit à l'alcool attendu, possédant un centre carboné quaternaire, avec 55 % de rendement non optimisé. Ce dernier a été obtenu par un mélange 70/30 de diastéréoisomères, avec un excès énantiomérique de 89 % pour le diastéréoisomère majoritaire.

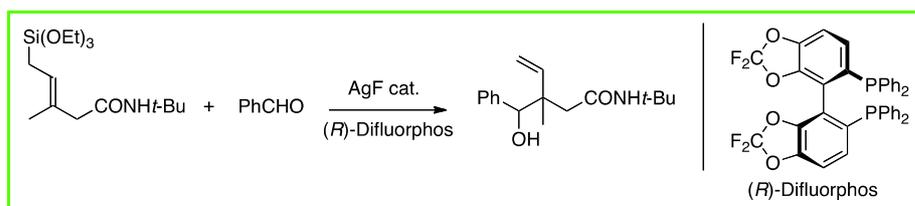


Figure 6 - Allylation des aldéhydes.

À notre connaissance, cette réaction constitue l'un des rares exemples d'allylation catalytique d'aldéhydes avec un allylsilane tri-substitué. Ainsi, à partir de réactifs aisément accessibles (un substrat α,β -insaturé, un vinylsilane et un aldéhyde), il est possible d'accéder à des structures hautement fonctionnalisées par deux séquences catalytiques impliquant la génération d'un allylsilane intermédiaire catalysée par le ruthénium et la réaction avec l'aldéhyde catalysée par l'argent.

Formation de bisbenzyles

Classiquement, l'hydroarylation de styrènes *via* l'activation formelle d'une liaison C-H peut s'effectuer par une réaction de Friedel-Crafts [13]. Cette réaction, généralement catalysée par des acides de Lewis ou des métaux de transition, fait intervenir une activation électrophile de l'oléfine et non de l'arène, et conduit à la formation de produits branchés (figure 7). Ainsi, dans le cas de la catalyse acide, le styrène est activé sous la forme d'un intermédiaire carbocationique pouvant effectuer une substitution électrophile sur l'aromatique, la plus grande stabilité du cation benzylique expliquant la régiosélectivité Markovnikov obtenue.

D'un point de vue synthétique, il serait intéressant de disposer d'outils permettant de former sélectivement les produits d'hydroarylation *anti*-Markovnikov (linéaires). En effet, certains produits naturels biologiquement actifs, ou

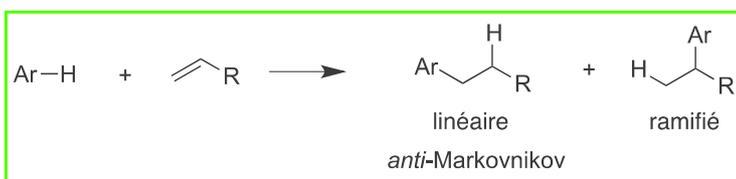


Figure 7 - Fonctionnalisation régiosélective d'alcènes.

leurs analogues, présentent des motifs bisbenzyliques qui pourraient formellement provenir d'une hydroarylation *anti*-Markovnikov et ne peuvent donc pas être formés directement par les méthodologies précédentes.

L'accès à ces motifs bisbenzyliques fait généralement intervenir plusieurs étapes (figure 8). L'une des approches classiques est l'acylation de Friedel-Crafts suivie d'une réduction de la fonction carbonyle en méthylène [14]. Une approche plus récente fait intervenir le couplage d'un halogénure aromatique avec un alcène ou un alcyne, catalysé par le palladium (réaction de Mizoroki-Heck ou de Sonogashira, figure 9), suivi de l'hydrogénation catalytique de la double (ou triple) liaison.

Ces deux voies de synthèse permettent la préparation de bisbenzyles en deux étapes, mais elles ne s'effectuent pas avec économie d'atomes et génèrent des déchets. Une approche plus satisfaisante consisterait en l'hydroarylation *anti*-Markovnikov de styrènes, mais de tels procédés sont rares et souffrent soit d'un manque de sélectivité, soit d'une faible activité catalytique.

Nous avons pu montrer que la régiosélectivité pour la fonctionnalisation de styrènes pouvait être modulée par le ligand complexant le métal de transition. Ainsi, en adaptant, par un subtil choix de ligand, le système catalytique mis au point précédemment, nous avons pu générer *in situ* un catalyseur efficace pour obtenir les produits linéaires (bisbenzyles) avec une grande régiosélectivité (figure 10) [15].

Les réactions d'hydroarylation *anti*-Markovnikov de styrènes par les cétones ou les imines aromatiques permettent ainsi l'accès à une gamme de composés originaux avec de

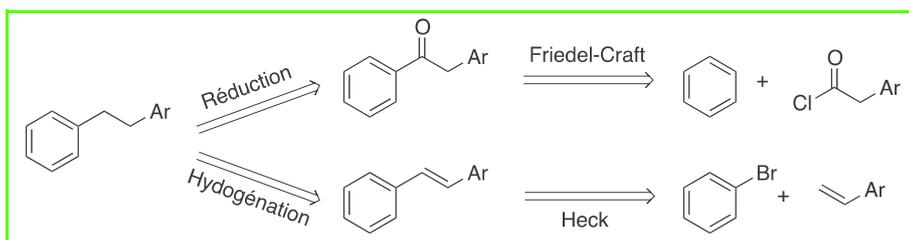


Figure 8 - Approches classiques pour la formation de bisbenzyles.

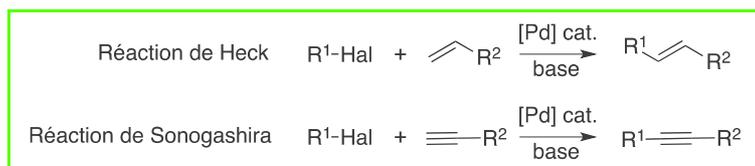


Figure 9 - Quelques réactions catalysées par le palladium.

Les réactions de Heck et Sonogashira permettent la fonctionnalisation de dérivés halogénés, en présence d'une quantité catalytique de palladium et d'une base, par des alcènes ou des alcyne vrais respectivement. L'auteur de la première réaction (très utilisée dans les milieux académiques ou industriels), Richard Heck, a reçu le prix Nobel de chimie en 2010, en compagnie de Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki.

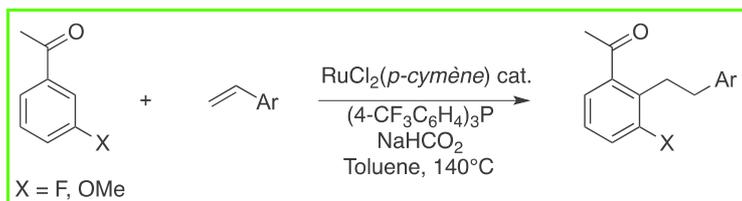


Figure 10 - Formation de bisbenzyles par hydroarylation de styrènes. Une double régiosélectivité est observée : le produit linéaire est formé presque exclusivement et l'hydrogène le plus encombré a été fonctionnalisé par la présence de deux groupements complexants (carbonyle et X).

bons rendements. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle est complémentaire de la réaction de Friedel-Crafts conduisant à des sélectivités Markovnikov.

Couplage intermoléculaire d'aldéhydes : réaction de Tishchenko

Parmi les réactions à économie d'atomes, la réaction de Tishchenko, qui est connue depuis plus d'un siècle et qui consiste en la dimérisation d'aldéhydes pour former les esters symétriques correspondants, est d'une grande importance industrielle (figure 11). Par exemple, l'ester issu de la réaction de Tishchenko du cyclohexanecarboxaldéhyde est un précurseur dans la formation de résines époxy, le benzoate de benzyle est utilisé comme support de teinture, et dans certains pays, l'acétate d'éthyle, un solvant très courant en synthèse, est produit par dimérisation catalytique de l'acétaldéhyde. Outre les alcoolates d'aluminium traditionnels, divers catalyseurs ont montré leur efficacité pour effectuer cette réaction [16]. Ainsi, des catalyseurs métalliques, comme les métaux alcalins, les oxydes de métaux alcalins, les métaux de transition et plus particulièrement les lanthanides, permettent de réaliser la réaction plus ou moins efficacement, selon le catalyseur employé et la nature du substrat.

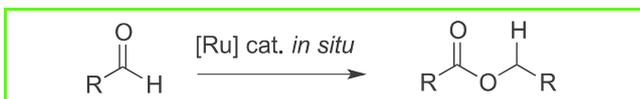


Figure 11 - Formation d'esters symétriques par réaction de Tishchenko.

Nous avons pu montrer que le système catalytique précédent permettait de réaliser la dimérisation sélective des aldéhydes moyennant une optimisation de la structure électronique et stérique des complexes [17]. Des rendements élevés en esters symétriques ont été généralement obtenus en utilisant un catalyseur de ruthénium généré *in situ* en association avec des ligands riches en électrons (CyPPH₂). Les conditions de réaction sont opérationnellement simples et peu coûteuses, utilisant un précurseur de ruthénium facilement accessible.

Conclusion

Au travers de ces quelques exemples, nous avons pu mettre en évidence que le système catalytique développé peut être utilisé dans une large gamme de réactions à économie d'atomes. Composé d'une source de ruthénium, d'un réducteur et de ligands en quantités catalytiques, ce système permet la génération *in situ* de complexes de ruthénium actifs dont les propriétés stériques et électroniques peuvent être modulées par un choix approprié de la nature et

de la quantité de ligand. Une telle flexibilité a pu être mise à profit dans la formation de liaisons carbone-carbone appliquée à la fonctionnalisation de vinylsilanes, la synthèse d'allylsilanes et la formation de motifs bisbenzyles. Ce système s'est également révélé efficace pour la formation de liaisons carbone-oxygène, rendant ainsi possible la synthèse d'ester avec une totale économie d'atomes.

De par sa polyvalence et la facilité de sa mise en œuvre, il laisse entrevoir le développement de nouvelles réactivités dans des processus tandem ou à économie d'atomes, qui constituent des perspectives attrayantes vers une chimie plus respectueuse de l'environnement.

Références

- [1] Pollution Prevention Act of 1990, 42 U.S.C., Sections 13101-13109, 1990.
- [2] *Green Chemistry: Theory and Practice*, P.T. Anastas, J.C. Warner (eds), Oxford University Press, 1998 ; Anastas P.T., Kirchoff M.M., *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, p. 686.
- [3] Rouhi A.M., *Chem. Ing. News*, 2004, 82, p. 49.
- [4] Guari Y., Sabo-Etienne S., Chaudret B., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, p. 1047 ; Colby D.A., Bergman R.G., Ellman J.A., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 624 ; Mkhali A.I., Barnard J.H., Marder T.B., Murphy J.M., Hartwig J.F., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 890 ; Balcells D., Clot E., Eisenstein O., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 749 ; Lyons T.W., Sanford M.S., *Chem. Rev.*, 2010, 110, p. 1147 ; Jazsar R., Hitce J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O., *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, p. 2654.
- [5] Murai S., Kakiuchi F., Sekine S., Tanaka Y., Kamatani A., Sonoda M., Chatani N., *Nature*, 1993, 366, p. 529.
- [6] Summers J.D., Elsbernd C.S., Sormani P.M., Brandt P.J.A., Arnold C.A., Yilgor I., Riffle J.S., Kilic S., McGrath J.E., *ACS Symposium Series, Vol. 360*, American Chemical Society, 1988, p. 180 ; Mark J.E., *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, p. 946 ; Mark J.E., Allcock H.R., West R., *Inorganic Polymers*, 2nd ed., Oxford University Press, 2005.
- [7] Pour quelques exemples récents : Gendrineau T., Chuzel O., Eijsberg H., Genet J.-P., Darses S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, p. 7669 ; Chuzel O., Roesch A., Genet J.-P., Darses S., *J. Org. Chem.*, 2008, 73, p. 7800 ; Navarre L., Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, p. 6159 ; Gendrineau T., Demoulin N., Navarre L., Genet J.-P., Darses S., *Chem. Eur. J.*, 2009, 15, p. 4710.
- [8] Martinez R., Chevalier R., Darses S., Genet J.-P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2006, 45, p. 8232 ; Martinez R., Simon M.-O., Chevalier R., Pautigny C., Genet J.-P., Darses S., *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 7887 ; Simon M.-O., Genet J.-P., Darses S., *Org. Lett.*, 2010, 12, p. 3038.
- [9] Fleming I., Barbero A., Walter D., *Chem. Rev.*, 1997, 97, p. 2063.
- [10] Sarkar T.K., *Synthesis*, 1990, p. 969 ; Sarkar T.K., *Synthesis*, 1990, p. 1101.
- [11] Simon M.-O., Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *Adv. Synth. Catal.*, 2009, 351, p. 153.
- [12] Wadamoto M., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, p. 14556.
- [13] Olah G.A., Krishnamuriti R., Prakash G.K.S., Friedel-Crafts alkylation, *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3*, B.M. Trost, I. Fleming (eds), Pergamon, 1991, p. 293-339 ; Kischel J., Jovel I., Mertins K., Zapf A., Beller M., *Org. Lett.*, 2006, 8, p. 19-22 et réf. citées.
- [14] Smith M.B., March J., *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 2001.
- [15] Martinez R., Genet J.-P., Darses S., *Chem. Commun.*, 2008, p. 3855.
- [16] Seki T., Nakajo T., Onaka M., *Chem. Lett.*, 2006, 35, p. 824.
- [17] Simon M.-O., Darses S., *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, p. 305.



M.-O. Simon

Marc-Olivier Simon

a effectué sa thèse au laboratoire Charles Friedel et est actuellement chercheur post-doctoral à l'Université Mc Gill (Montréal).



S. Darses

Sylvain Darses (auteur correspondant)

est maître de conférences au Laboratoire Charles Friedel, École Nationale Supérieure de Chimie de Paris*.

* Laboratoire Charles Friedel (UMR 7223), Chimie ParisTech, 11 rue Pierre et Marie Curie, F-75231 Paris Cedex 05.
Courriel : sylvain-darses@chimie-paristech.fr