

Deux évolutions récentes dans les réactions de couplage catalytiques

Marc Taillefer et Olivier Baudoin

Résumé	Cet article traite des avancées récentes dans les réactions de couplage croisé catalytiques grâce à l'utilisation de la catalyse par le cuivre et de la fonctionnalisation de liaisons C-H. Après quelques considérations historiques et conceptuelles, un accent particulier est mis sur les exemples d'applications pratiques démontrant l'impact grandissant de ces deux méthodes en synthèse organique fine.
Mots-clés	Catalyse, cuivre, nucléophile, aromatique halogéné, activation C-H, palladium, ruthénium, rhodium.
Abstract	Two recent advances in catalytic cross-coupling reactions This article deals with recent advances in catalytic cross-coupling reactions thanks to the use of copper catalysis and of C-H bond functionalization. After a few historical and conceptual considerations, a particular emphasis is made on examples of practical applications demonstrating the growing impact of both of these methods in fine organic synthesis.
Keywords	Catalysis, copper, nucleophile, aromatic halide, C-H activation, palladium, ruthenium, rhodium.

La découverte de nouvelles méthodes efficaces et sélectives en synthèse moléculaire permettant l'obtention de molécules polyfonctionnalisées constitue l'un des défis majeurs de la chimie organique.

L'une d'entre elles, qui consiste à effectuer un couplage entre un nucléophile (NuH) et un dérivé halogéné aromatique (ArX) par catalyse au cuivre, procure au chimiste de synthèse des outils très efficaces pour accéder à une multitude de molécules, actives en santé (humaine, animale, végétale) ou utiles dans le domaine des matériaux. Après des travaux fondateurs au début des années 2000, l'arylation catalysée au cuivre a connu en un temps très court un spectaculaire développement à la fois dans le domaine académique et industriel. Dans ce domaine, les méthodes au cuivre offrent dorénavant une alternative complémentaire et souvent très compétitive aux systèmes catalytiques traditionnels plus toxiques et plus coûteux, basés sur l'utilisation du palladium associé à des ligands sophistiqués. D'un point de vue général, la recherche de nouveaux catalyseurs d'arylation à base de métaux peu coûteux et peu toxiques (cuivre et fer) répond à une demande grandissante pour disposer de nouveaux outils de synthèse écoresponsables (réglementation REACH), qui se situe dans le cadre plus large du développement durable.

La fonctionnalisation* directe de liaisons carbone-hydrogène (C-H) a récemment émergé comme autre méthode de couplage sélective et efficace. Grâce au développement de la catalyse organométallique dans les années 1970, les chimistes ont disposé d'outils permettant de fonctionnaliser des liaisons C-H jusqu'alors non réactives, mimant les systèmes naturels enzymatiques. Ces réactions d'activation C-H*, qui permettent d'accéder de façon rapide à partir de pré-curseurs simples à un large panel de molécules, sont en train de révolutionner notre façon de concevoir la construction de molécules complexes.

Cet article traite de manière générale de ces deux grandes méthodes de synthèse, pour lesquelles des avancées significatives ont eu lieu depuis le début des années 2000.

Formation de liaisons C-N, C-O, C-C, C-S et C-P par couplage catalysé au cuivre : de la découverte académique à l'application industrielle

Le couplage des dérivés halogénés aromatiques avec les amines [1] et les phénols [2] (condensation d'Ullmann), les amides et les carbamates (condensation d'Ullmann-Goldberg) [3], ainsi qu'avec les composés comprenant un méthylène activé (condensations Ullmann-Hurtley) [4], sont des réactions permises par la présence de grandes quantités de cuivre dans le milieu réactionnel. Leur champ d'applications potentiel en tant qu'outils de synthèse, très vaste, s'étend de la pharmacie aux matériaux. Apparues au début du siècle dernier, ces méthodes ont cependant été limitées par diverses contraintes qui n'ont pas permis de libérer leur considérable potentiel intrinsèque. Au nombre de leurs inconvénients, peuvent être avancés des conditions réactionnelles très dures telles que des températures élevées, un choix restreint de substrats, des rendements modérés, ou encore l'utilisation, souvent sous la forme de sels, de grandes quantités de cuivre. Il en résulte des toxicités résiduelles élevées et une pollution importante, de sorte que les systèmes correspondants ne sont plus en phase avec les exigences du développement durable et les réglementations européennes dans le domaine (REACH).

En 2001, les groupes de Buchwald (MIT, Boston) [5] et Taillefer (ENSCM, Institut Charles Gerhardt, Montpellier) [6]

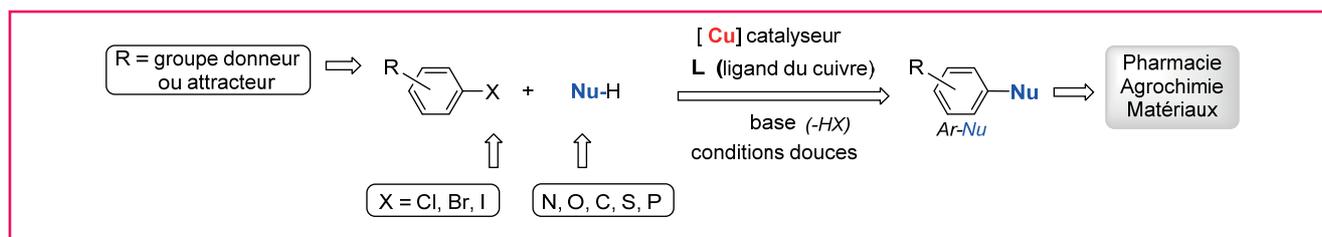


Figure 1 - Formation de liaisons C-N, C-O, C-C, C-S et C-P par couplages catalysés au cuivre de dérivés halogénés aromatiques avec des nucléophiles azotés, oxygénés, carbonés, soufrés ou phosphorés.

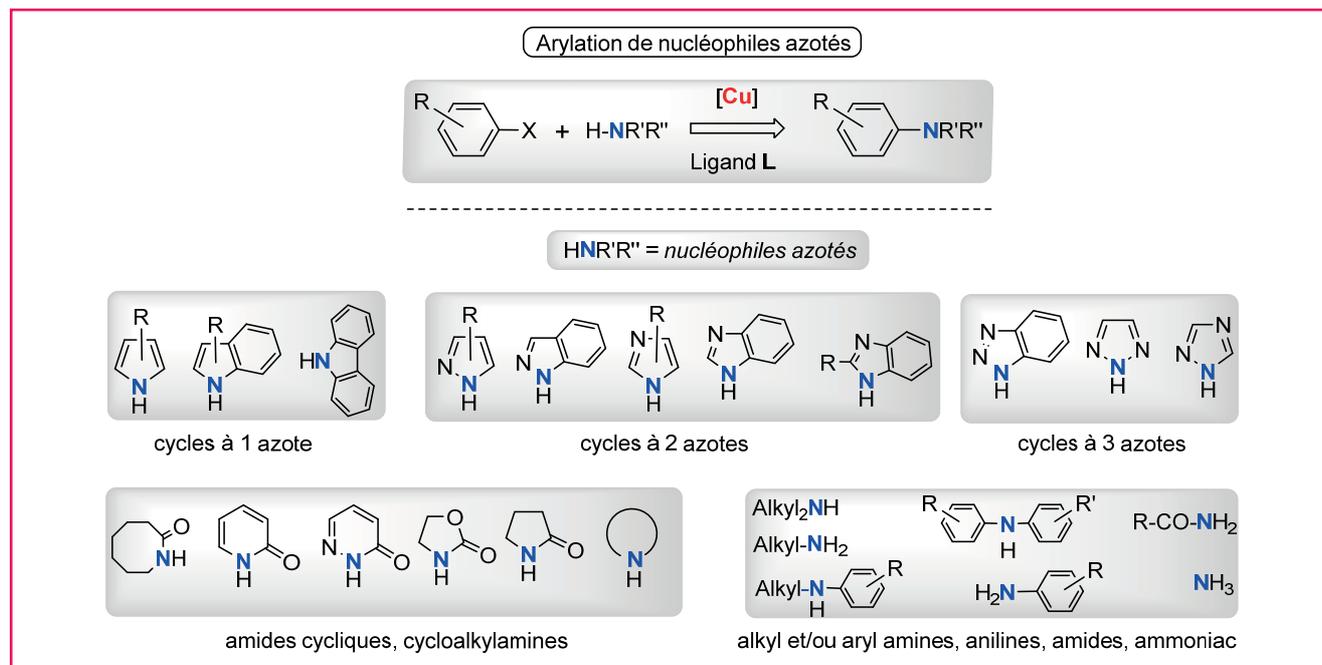


Figure 2 - Nucléophiles azotés cycliques ou acycliques engagés dans les couplages catalysés au cuivre.

ont indépendamment montré dans deux brevets généraux de méthodologie que le couplage des dérivés halogénés aromatiques avec les grandes familles de nucléophiles azotés, oxygénés et carbonés (formation de liaisons C(aryl)-N, C(aryl)-O et C(aryl)-C) pouvait être réalisé en utilisant un système unique constitué de très faibles quantités de sels de cuivre (quantités catalytiques) associés à des ligands simples et polyvalents. Cette percée déterminante a rendu possible la synthèse d'une multitude de molécules (de type **nucléophile** arylé - Ar-Nu) dans des conditions simples, douces (faible température), peu toxiques, peu polluantes et économiquement très compétitives (figure 1). Le domaine d'application de ces réactions de couplage est considérable puisque entre 60 et 70 % des molécules actives en santé humaine, animale ou végétale possèdent dans leur structure un motif Ar-Nu.

Ainsi, ces deux brevets clés ont constitué le point de départ de ce qu'il est maintenant convenu d'appeler dans la littérature scientifique, la « renaissance de la catalyse au cuivre ».

Dresser un tableau exhaustif des travaux parus depuis les deux brevets fondateurs de 2001 est impossible. La production scientifique sur le sujet compte actuellement environ 2 000 papiers et brevets, un chiffre en constante progression [7].

Le couplage qui revient le plus souvent est celui permettant la création de nouvelles molécules par formation d'une liaison carbone-azote (C-N) entre un dérivé halogéné aromatique (Ar-X) et un nucléophile azoté (Nu-H = R'R''N-H). Ce dernier peut être de nature cyclique (pyrazole, imidazole,

triazole, amide, cycloalkylamine), acyclique (amide, alkyl et/ou arylamine, amide, aniline), ou même être tout simplement l'ammoniac NH₃ (figure 2).

De très nombreuses familles de molécules (Ar-NR'R''), dont le domaine d'application concerne la santé (humaine,

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Activation C-H : étape élémentaire d'une réaction dans laquelle une liaison C-H est coupée.

Aglycone : sous-structure d'une molécule naturelle dépourvue d'unité sucre.

Bioostère : groupe d'atomes ou molécules qui présentent des similitudes chimiques et physiques et qui produisent approximativement la même réponse biologique.

Énantiotopes : qualifie deux atomes ou groupes d'atomes identiques pour lesquels une transformation effectuée sur l'un d'entre eux générerait deux énantiomères.

Fonctionnalisation C-H : réaction qui consiste à remplacer l'atome d'hydrogène d'une liaison C-H par un groupement fonctionnel, et qui fait intervenir une étape d'activation C-H*.

Régiosélectivité : sélectivité de formation ou de rupture d'une liaison sur une position particulière d'un groupement fonctionnel.

Réaction péricyclique : réaction dans laquelle une réorganisation concertée des liaisons passe par un ensemble cyclique d'atomes liés en permanence.

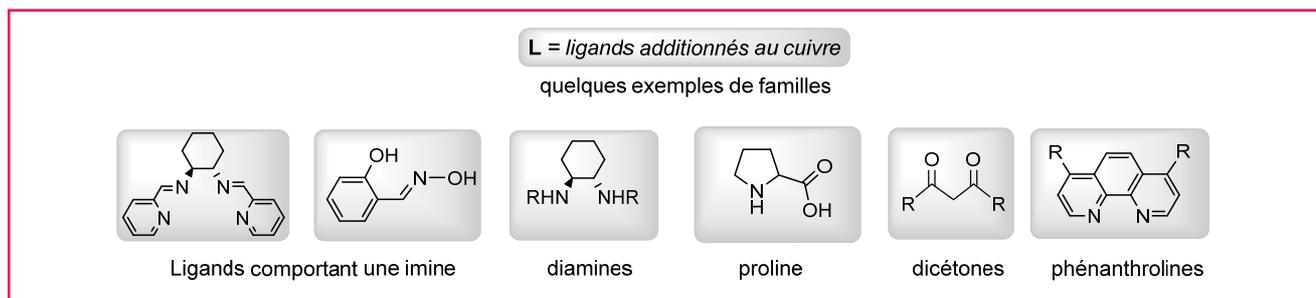
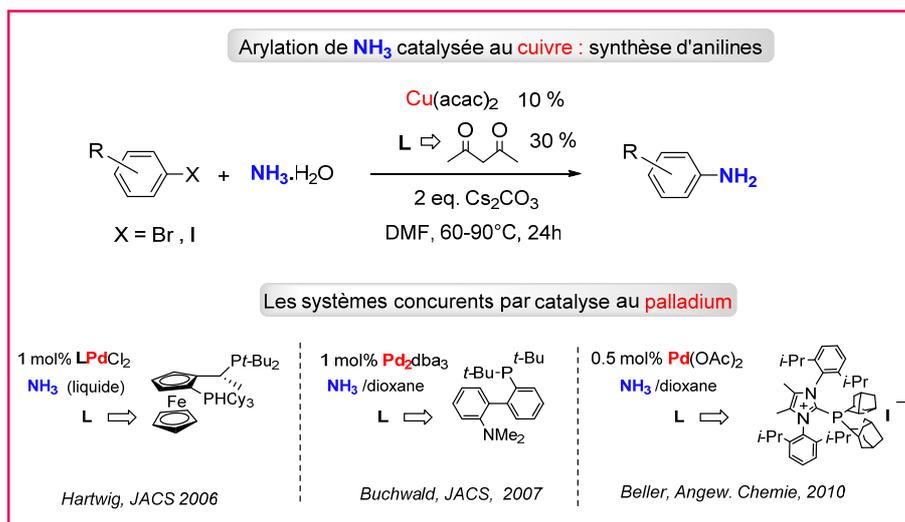
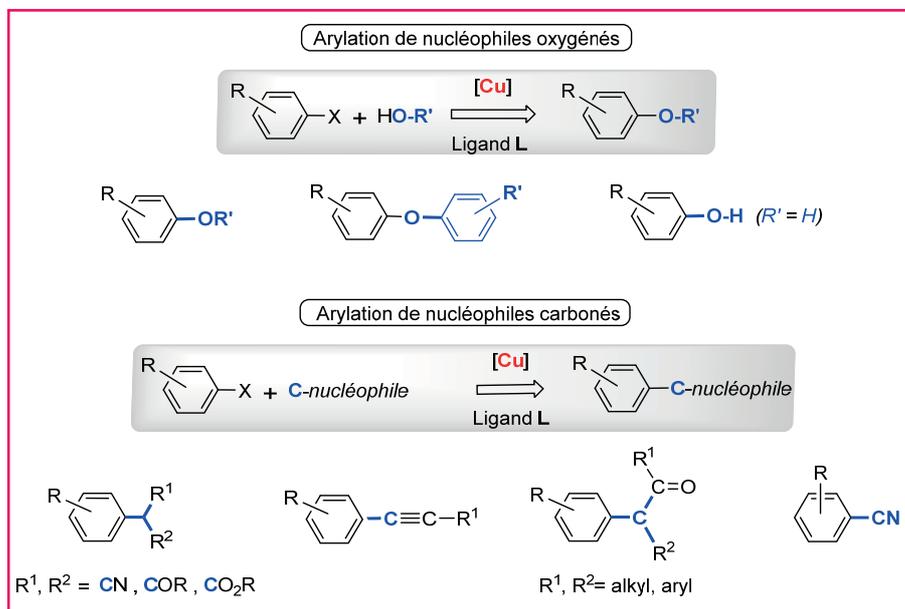
Figure 3 - Exemples de familles de ligands **L** utilisés pour l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.Figure 4 - Arylation de NH_3 (synthèse d'anilines) par catalyse au cuivre. Comparaison avec les systèmes au palladium.

Figure 5 - Arylation de nucléophiles oxygénés et carbonés catalysée au cuivre.

animale végétale) et les matériaux ont ainsi été synthétisées (figure 1, $\text{Nu} = \text{NR}'\text{R}''$, et figure 2) dans des conditions très douces de température (parfois même à température ambiante), par des systèmes faisant appel à de très faibles quantités (catalytiques) de cuivre $[\text{Cu}]$. La présence dans le milieu réactionnel de bases simples (K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,

K_3PO_4 ...) et de ligands de coordination du cuivre riches en électrons (**L**) est nécessaire. C'est l'utilisation de ces derniers qui a véritablement été la clé du renouveau de la chimie de ce métal en synthèse organique et organométallique. De nombreuses familles de ligands (**L**) ont été découvertes et utilisées, parmi lesquelles peuvent être citées à titre indicatif des diimines, des diamines, des dicétones ou des phénanthrolines (figure 3). Leur mode d'action sera commenté dans la partie traitant du mécanisme.

Nous citerons un seul exemple pour illustrer l'extrême simplicité de ces méthodes : la synthèse d'anilines par couplage entre un dérivé halogéné aromatique (ArX) et NH_3 (en solution dans l'eau) [8]. La combinaison d'un précurseur catalytique au cuivre et d'un ligand dicétone très simple ouvre en effet l'accès aux anilines d'une manière très compétitive comparée aux méthodes récentes faisant appel à des catalyseurs au palladium associés à des ligands sophistiqués (figure 4).

Une deuxième catégorie de couplage permet la synthèse d'alkylaryl éthers, de biaryl éthers symétriques ou dissymétriques ou de phénols, par couplage catalysé au cuivre entre un dérivé halogéné aromatique (Ar-X) et un nucléophile oxygéné ($\text{R}'\text{O-H}$) (figure 5). Ici encore, les conditions très douces de température ont permis la synthèse, *via* la formation d'une liaison C-O , d'un large spectre de molécules ayant des applications dans les domaines déjà évoqués du médicament, de la protection des plantes ou des matériaux.

La dernière catégorie de couplage, illustrée dans la figure 5, permet la formation de liaisons carbone-carbone (C-C) par arylation de nucléophiles carbonés. Le concept de catalyse au cuivre fonctionne ici également de manière performante, autorisant l'utilisation de très faibles quantités de ce métal associées à des ligands (**L**) pour le couplage de dérivés halogénés aromatiques avec des malonates et dérivés (synthèse d'anti-inflammatoires non stéroïdiens), avec des alcynes (réaction de Sonogashira en absence de palladium), des cétones énolisables (synthèse d'anticancéreux) ou avec l'anion cyanure CN^- (les ArCN obtenus sont à la fois des cibles et des intermédiaires de synthèse en santé humaine, animale ou végétale).

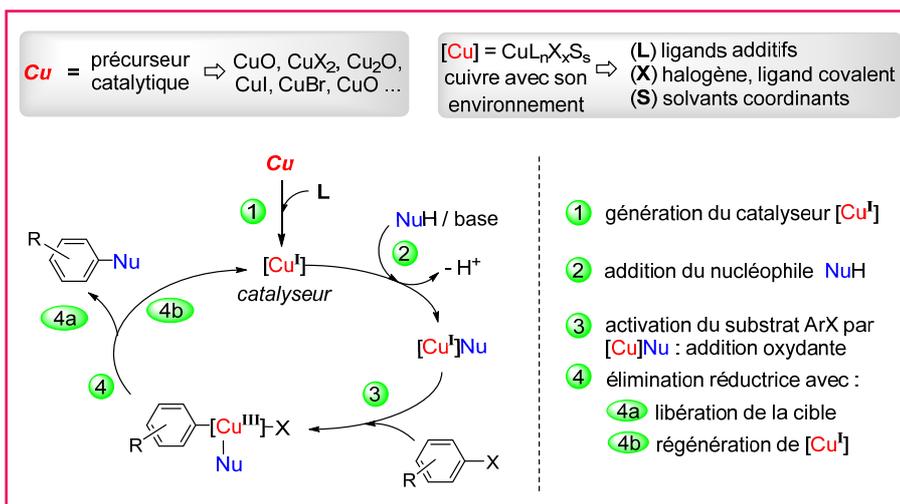


Figure 6 - L'un des mécanismes possibles de l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.

D'autres types de couplages sont tout aussi efficaces : la catalyse au cuivre conduit en effet à partir de nucléophiles soufrés ou phosphorés à la formation de liaisons C-S et C-P, dont le champ d'application couvre respectivement la santé et le domaine des matériaux, ainsi que celui de la synthèse de ligands pour la catalyse organométallique.

Mécanisme

Les couplages catalysés au cuivre étant récents, leur mécanisme a été beaucoup moins étudié que ceux catalysés par des complexes du palladium, découverts antérieurement et désormais bien compris. Il n'en est pas de même pour les couplages au cuivre, pour lesquels il n'est d'ailleurs pas certain qu'un seul type de mécanisme prévale pour tous les nucléophiles, azotés, oxygénés, carbonés ou soufrés [7].

Dans l'une des hypothèses mécanistiques fréquemment avancées (figure 6), la première étape (1) consiste à préparer *in situ* le catalyseur $[Cu]$ par addition dans un solvant d'un précurseur catalytique du cuivre **Cu** (CuO, CuI, CuX₂...) et d'un ligand **L**. La présence de ce dernier sur le cuivre confère au métal de nouvelles propriétés électroniques et stériques qui vont le rendre actif dans les diverses étapes du cycle catalytique. Le catalyseur $[Cu]$, qui se présente sous la forme d'un complexe de coordination du cuivre au degré d'oxydation I (noté $[Cu^I]$), peut être entièrement ou partiellement soluble dans le milieu. Dans ce dernier cas, la quantité juste nécessaire de cuivre actif est délivrée en solution au fur et à mesure des besoins de la réaction, le reste du complexe insoluble servant de réservoir et de protection au catalyseur.

Un consensus semble se dégager pour l'étape suivante (2), puisque les auteurs s'accordent à considérer qu'elle consiste en l'addition du nucléophile NuH sur le catalyseur (avec élimination de H⁺ piégé en présence d'une base) sans modification du degré d'oxydation du cuivre I. L'espèce intermédiaire $[Cu^I]Nu$ en résultant, très enrichie électroniquement, est particulièrement apte à activer l'aromatique halogéné dans l'étape suivante (3). Celle-ci procède par addition oxydante de ArX sur $[Cu^I]Nu$ pour donner un nouvel intermédiaire du cuivre au degré d'oxydation III. Une élimination réductrice clôturé le cycle catalytique (4) en libérant la molécule attendue et régénérant dans le milieu le catalyseur $[Cu^I]$ ainsi disponible pour effectuer un cycle catalytique supplémentaire.

Il faut noter que d'autres hypothèses mécanistiques ont été envisagées, parmi lesquelles un mécanisme radicalaire

(transfert monoélectronique), un mécanisme faisant intervenir l'activation de ArX par le cuivre(I) via un intermédiaire à quatre centres, et enfin l'intervention d'une π complexation du $[Cu^I]$ sur le noyau aromatique de ArX.

De nombreuses études seront encore nécessaires pour élucider le ou les mécanismes de ces réactions. De cette compréhension dépendront probablement les progrès à venir dans le domaine en termes de défis synthétiques et d'application industrielle.

Application industrielle [7]

Un nombre considérable (entre 60 et 70 %) de molécules actives dans le domaine du vivant possèdent dans leur squelette des liaisons C-N, C-O, C-C ou

C-S. Aussi, si les travaux académiques initiés au début de la dernière décennie ont donné lieu à une explosion de publications, ils ont également constitué le point de départ de l'application industrielle de l'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre.

Le point de rupture technologique a été atteint par la possibilité nouvelle d'utiliser des quantités catalytiques de cuivre, un métal moins coûteux, moins toxique et par ailleurs plus facile à éliminer à l'échelle de traces que le palladium, utilisé traditionnellement pour ce type de réaction (en janvier 2015, le palladium se négociait à environ 21 000 € le kg pour 5 € le kg de cuivre).

En seulement une petite dizaine d'années, de nombreuses compagnies ont protégé ou adopté la technologie au cuivre pour la production de molécules actives (cibles ou intermédiaires de synthèse) en santé humaine, animale ou végétale et dans le domaine des matériaux (figure 7).

• Pharmacie

Les couplages catalysés au cuivre ont suscité dès leur découverte académique un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique. Un nombre considérable d'applications, dont nous reportons quelques exemples (figure 7A), ont été décrites dans ce domaine. GlaxoSmithKline a produit, de manière très compétitive, un nouvel agoniste, le « corticotropin release factor » (CFR) (formation de C-N). Par ailleurs, les quantités résiduelles de métal présentes dans la molécule finale sont extrêmement faibles, un atout déterminant dans le domaine de la santé. Un anticancéreux, le tamoxifène, a également été obtenu via l'arylation catalysée au cuivre (formation de C-C). Ce médicament est le plus prescrit dans le monde depuis trente ans pour le traitement du cancer du sein. Le Thymitaq est également un anticancéreux (action sur le foie) synthétisé par la société DuPont en faisant appel à la technologie au cuivre (formation de liaison C-S). La société deCODE genetics s'est pour sa part intéressée au développement industriel de la synthèse d'un inhibiteur de la LTA4H (formation de C-O).

• Protection des plantes

Grâce à l'utilisation de cuivre en quantité catalytique, Saltigo, associé à Beller, a mis au point une méthode très compétitive de synthèse d'un insecticide, le diafenthiuron, par création d'une liaison C-N (aryl-pyrazole). Un nouvel insecticide, le cyazypyr, a également été synthétisé par DuPont, la catalyse au cuivre intervenant dans la formation d'une liaison C-C avec

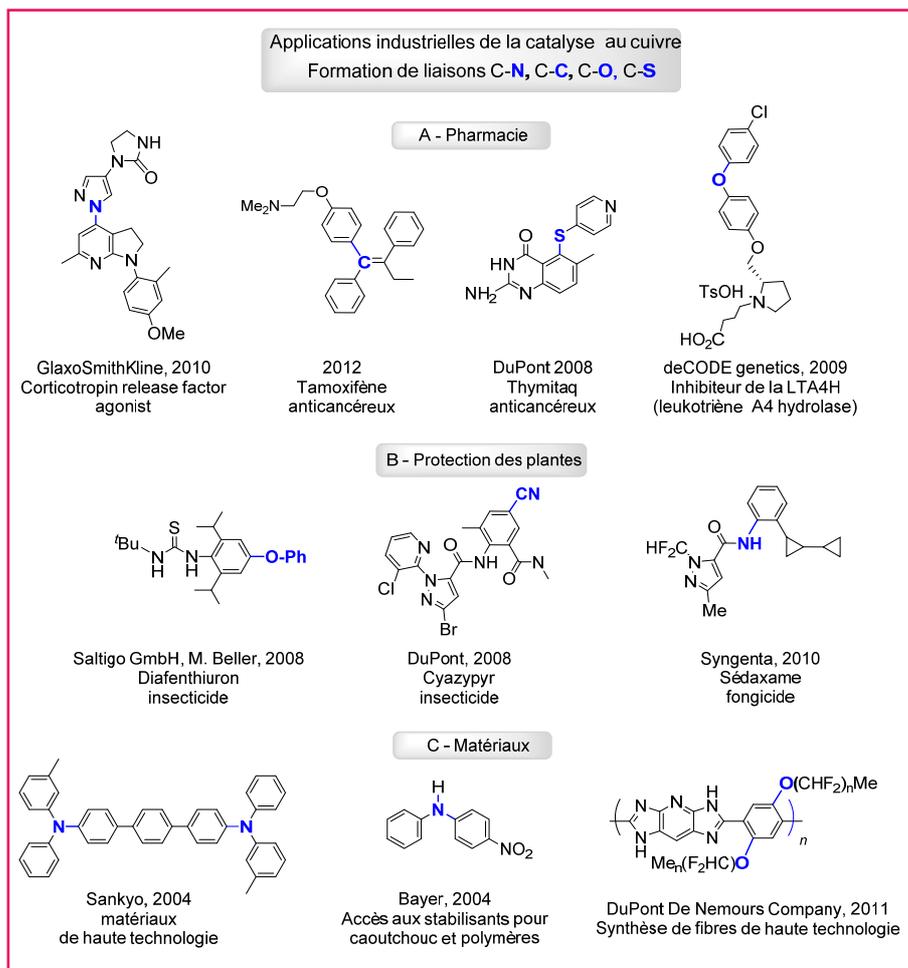


Figure 7 - Quelques exemples d'applications industrielles de l'arylation de nucléophiles par catalyse au cuivre. Domaines concernés : santé, protection des plantes, matériaux.

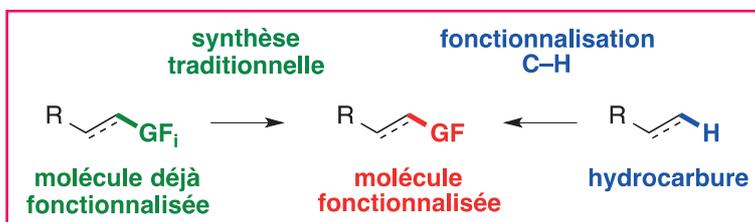


Figure 8 - Comparaison entre méthode de synthèse « traditionnelle » et fonctionnalisation C-H. La première part d'une molécule contenant un groupement fonctionnel initial (GF_i), qui est transformé en groupement fonctionnel désiré (GF). La seconde permet d'introduire directement le groupement fonctionnel désiré à partir d'une liaison C-H et donc d'un précurseur moins fonctionnalisé (hydrocarbure ou fragment hydrocarboné). Ceci est généralement rendu possible grâce à l'utilisation d'un catalyseur.

l'introduction sur la structure d'une fonction **cyano**. Syngenta a, par le biais d'une N-arylation, mis au point la synthèse du sédaxame, un fongicide (figure 7B).

• Matériaux

La fabrication d'intermédiaires clés pour l'élaboration de matériaux à haute performance est un autre domaine pour lequel l'arylation catalysée au cuivre a fait l'objet d'un intérêt marqué de la part des industriels. À titre d'exemple, la société Bayer AG a utilisé cette technologie pour synthétiser la 4-aminodiphénylamine (formation de C-N) qui intervient comme intermédiaire dans la chaîne de production du caoutchouc

ainsi que de polymères. Sankyo a également récemment mis à profil la catalyse au cuivre dans le cadre de la production de dérivés de type polyaryldiamines qui trouvent des applications en tant que matériaux de haute technologie. La société DuPont s'est elle intéressée au concept cuivre catalytique pour présenter une nouvelle voie d'accès à des molécules de type polypyridobisimidazoles qui trouvent leur application dans la synthèse de fibres de haute technologie (formation de liaison C-O) (figure 7C).

Autres applications

L'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre a également trouvé récemment de très nombreuses autres applications dans des domaines tels que, entre autres, la synthèse d'hétérocycles (création du cycle par catalyse au cuivre) et de produits naturels par création de liaisons C-N, C-O, C-C ou C-S (illustrée en particulier par les travaux d'Evano) [7]. Ces domaines prolifères et très prometteurs ne seront pas traités ici.

Activation et fonctionnalisation de liaisons carbone-hydrogène

La fonctionnalisation directe de liaisons carbone-hydrogène (C-H) est un domaine ancien de la chimie organique de synthèse, que l'on peut dater de la fin du XIX^e siècle avec la découverte des réactions de Friedel-Crafts et de Hofmann-Löffler-Freytag, et qui a par la suite suscité l'attention de plusieurs générations de chercheurs. En effet, la fonctionnalisation C-H permet de limiter, voire de s'affranchir de l'introduction préalable de groupements fonctionnels sacrificiels, et en ce sens elle représente une alternative économe en atomes et en étapes aux méthodes de couplage « traditionnelles » pour la synthèse de molécules organiques fonctionnalisées (figure 8) [9].

Le développement de la catalyse organométallique dans les années 1970 a fourni aux chimistes de synthèse de nouveaux outils pour fonctionnaliser des liaisons C-H jusqu'alors non réactives, mimant ainsi les systèmes naturels enzymatiques comme la méthane monooxygénase. Deux ensembles principaux de réactions homogènes catalysées par les métaux de transition ont ainsi été développés, d'une part celles dont le mécanisme fait intervenir un transfert d'atomes du catalyseur au substrat sans passer par la formation d'une liaison carbone-métal intermédiaire (réactions de type I, dites « par sphère de coordination externe »), et d'autre part celles au cours desquelles une liaison carbone-métal est formée par coupure de la liaison C-H (réactions de type II, dites « par sphère de coordination interne ») (figure 9).

Dans la première catégorie, on trouve principalement les réactions d'oxydation radicalaires et les réactions d'insertion de carbènes et de nitrènes, dont les premiers exemples catalytiques en métal remontent aux années 1950-60. La seconde catégorie a, depuis les travaux pionniers de Fujiwara et Moritani

(1967) et de Shilov (1969), vu l'émergence de réactions importantes comme les arylations C-H directes (1982-83), la réaction domino de Catellani (1985) et la réaction d'hydroarylation de Murai (1993). Ce domaine de recherche s'est considérablement développé au cours de la dernière décennie, grâce à l'avènement de nouveaux catalyseurs et de ligands plus

efficaces et sélectifs, d'additifs clés, et d'outils expérimentaux et théoriques plus adaptés pour l'étude des mécanismes réactionnels. Souvent initiées en milieu académiques, ces recherches font désormais l'objet d'applications toujours plus nombreuses en recherche et développement industriel. Dans cet article, seuls quelques exemples de réactions métallo-catalysées, développées en milieux académique et industriel sont présentés, afin de donner au lecteur un aperçu des potentialités qu'offre ce domaine [10].

Quelques exemples en R & D industrielle

La rebeccamycine est un produit naturel à forte activité antitumorale (figure 10). Au cours d'un programme dédié à l'optimisation de son profil pharmacologique, une équipe de Bristol-Myers Squibb a mis au point en 2001 une synthèse d'analogues de la partie aglycone* du produit naturel, basée sur une étape de couplage déshydrogénant intramoléculaire catalysé par le palladium (5 mol%) [11]. Ce système est particulièrement économe en atomes puisqu'il met en œuvre un précurseur non fonctionnalisé (deux liaisons C-H) au niveau de la liaison créée. La synthèse d'un de ces analogues, représentée sur la figure 10, a été conduite sur une échelle de 3 kg.

En 2006, une équipe de chercheurs de Merck & Co a décrit la synthèse d'agonistes des récepteurs GABA α 2/3 via une réaction d'arylation C-H directe pallado-catalysée (figure 11, haut) [12]. Cette méthode remplace avantageusement la voie de synthèse précédente en matière d'efficacité et de rapidité. En effet, cette dernière mettait en œuvre un couplage de Suzuki-Miyaura, nécessitant deux étapes supplémentaires pour préparer les deux précurseurs plus fonctionnalisés (introduction d'un atome de brome sur l'imidazopyrimidine et d'un boronate sur le biphenyle).

Une méthode similaire a été employée par une équipe de Pfizer pour synthétiser le celecoxib (Celebrex[®]), médicament anti-inflammatoire, en seulement trois étapes (figure 11, bas) [13]. Dans ces deux exemples, la régiosélectivité* de l'arylation sur la liaison C-H ciblée, liée à la réactivité intrinsèque du substrat hétéroaromatique (en première approximation, une combinaison de l'acidité de la liaison C-H et de l'interaction du substrat avec le métal), peut être prédite grâce à des études mécanistiques théoriques [14].

Le ruthénium offre un avantage économique certain par rapport à d'autres métaux précieux comme le palladium. Des méthodes d'arylation C-H catalysées par le ruthénium, où la régiosélectivité est contrôlée par un groupement directeur proximal, ont ainsi été développées ces dernières années, en particulier par l'équipe de P. Dixneuf et C. Bruneau à Rennes [15]. Des chercheurs de Merck Process Research ont récemment appliqué ce type de méthode à la synthèse d'un précurseur de l'anacetrapib, molécule active contre l'hypercholestérolémie (figure 12, haut) [16]. Dans cette réaction, qui a été menée sur une échelle de plusieurs kilogrammes en présence de 2 mol% de ruthénium, le groupement oxazoline dirige

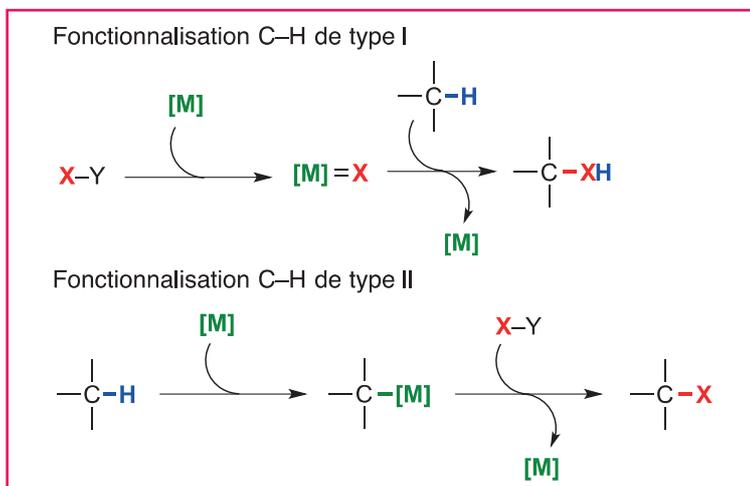


Figure 9 - Les deux modes principaux de fonctionnalisation C-H catalysée par un complexe métallique ([M] : catalyseur métallique ; X : groupement fonctionnel). Dans la fonctionnalisation de type I, une espèce très réactive [M]=X formée *in situ* à partir du catalyseur s'insère directement dans la liaison C-H. Dans la fonctionnalisation de type II, le catalyseur coupe la liaison C-H pour donner une espèce organométallique intermédiaire (C-[M]), qui subit ensuite une fonctionnalisation.

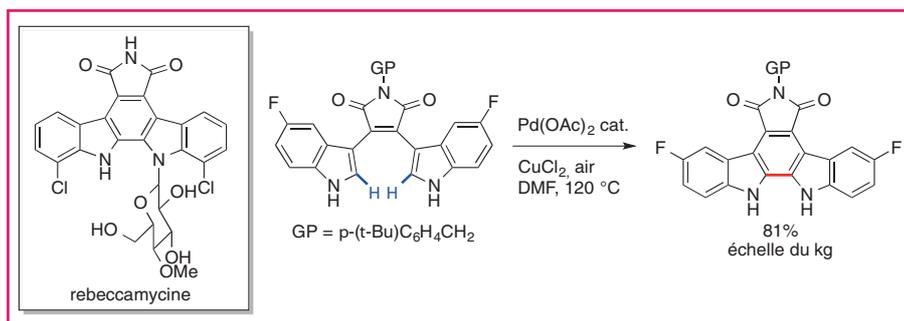


Figure 10 - Synthèse d'un analogue de l'aglycone de la rebeccamycine utilisant un couplage déshydrogénant pallado-catalysé.

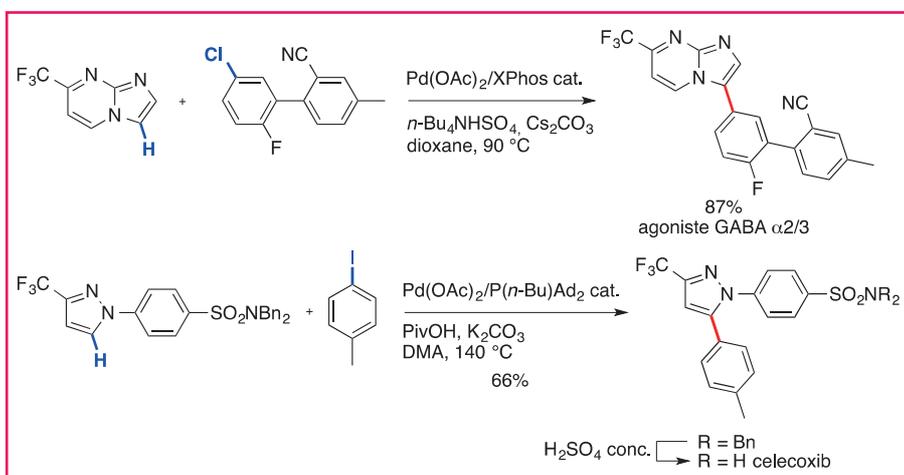


Figure 11 - Synthèse d'un agoniste des récepteurs GABA α 2/3 (haut) et du celecoxib (bas) par arylation C-H directe pallado-catalysée.

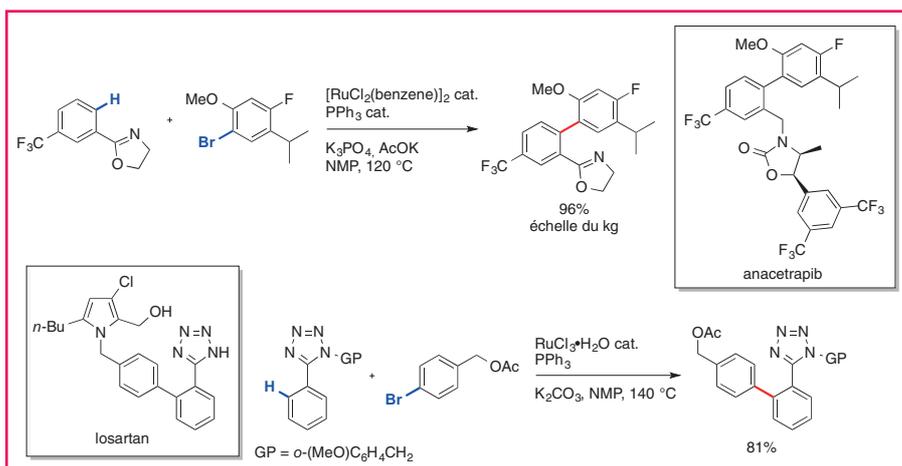


Figure 12 - Synthèse de précurseurs de l'anacetrapib (haut) et du losartan (bas) par arylation C-H dirigée catalysée par le ruthénium.

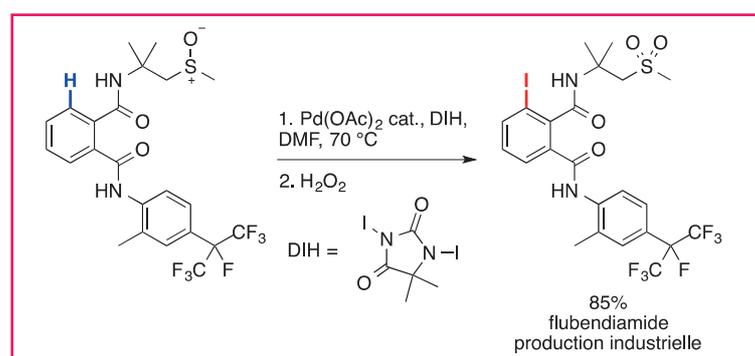


Figure 13 - Étapes finales de la synthèse industrielle du flubendiamide (Belt®), mettant en œuvre une iodation C-H dirigée pallado-catalysée.

l'activation C-H en *ortho* sur le cycle aromatique, contrôlant ainsi totalement la régiosélectivité. Le même type de réaction a été employé par un fabricant japonais de principes actifs (API Corporation) pour synthétiser le losartan, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (figure 12, bas) [17]. Dans cet exemple, l'activation C-H est dirigée par un atome d'azote du cycle tétrazole, également présent dans le composé cible.

La fonctionnalisation d'une liaison C-H activée par un métal n'est nullement limitée à la construction de liaisons C-C comme dans les exemples ci-dessus. De nombreux cas de formation de liaisons carbone-hétéroatome ont également été rapportés. Ainsi, la synthèse industrielle du flubendiamide (Belt®), un insecticide commercialisé par Bayer CropScience, fait intervenir une étape d'*ortho*-iodation d'une liaison C-H, catalysée par le palladium, qui est réalisée à grande échelle (figure 13) [18]. Dans cette réaction, l'activation C-H se produit sélectivement sur une des positions aromatiques grâce au double effet directeur d'un des groupements amides et du groupement sulfoxyde. Ainsi, loin d'être une curiosité de laboratoire, les réactions d'activation C-H sont déjà appliquées depuis plusieurs années en synthèse organique fine en milieu industriel, y compris en production.

Quelques exemples en recherche académique

La recherche académique dans le domaine de la fonctionnalisation C-H métallo-catalysée est actuellement très active, avec un essor particulièrement impressionnant depuis une dizaine d'années, et ne peut être présentée en quelques pages. Par souci de concision, nous n'avons choisi d'illustrer ici que quelques exemples récents provenant de laboratoires français.

Les fluoroalcènes sont des fonctions bio-isostères* de liaisons peptidiques, non hydrolysables, qui sont à ce titre présentes dans une variété de molécules bioactives. Récemment, deux équipes rouennaises ont réussi à introduire cette fonction sur une variété d'hétérocycles aromatiques de façon très simple et directe par alcénylation C-H pallado-catalysée (figure 14) [19].

Au-delà des applications en chimie pharmaceutique et en agrochimie mentionnées ci-dessus, les méthodes de fonctionnalisation C-H offrent des opportunités uniques pour l'élaboration de matériaux organiques aux propriétés photophysiques originales. Ainsi, les équipes rennaises de H. Doucet et V. Guerchais ont récemment montré qu'il est possible de réaliser l'arylation C-H de noyaux thiophènes liés à des complexes iridium par catalyse au palladium (figure 15, haut) [20]. Cette méthode permet d'accéder de façon très directe et remarquablement sélective à une variété de complexes d'iridium luminescents à aromaticité étendue. Les mêmes équipes ont également réalisé le couplage de différents hétéroaromatiques non préfonctionnalisés comme le thiazole avec le 1,2-dichloroperfluorocyclopentène, afin de synthétiser une variété d'interrupteurs photochromiques (figure 15, bas) [21]. Dans ces deux cas, la fonctionnalisation C-H remplace avantageusement les méthodes de couplage plus classiques qui mettent en jeu des partenaires davantage préfonctionnalisés.

Dans tous les cas de figure présentés jusqu'ici, la liaison C-H fonctionnalisée est portée par un carbone aromatique, hybridé sp^2 . Cependant, la fonctionnalisation catalytique de liaisons C-H portées par des carbones aliphatiques, hybridés sp^3 , est également possible *via* les deux types de mécanismes mentionnés plus haut (figure 9). Ainsi, l'équipe de P. Dauban à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette a développé une méthode d'amination C-H intermoléculaire, qui permet par un mécanisme de type I d'introduire un atome d'azote de façon hautement sélective sur une molécule organique fonctionnalisée. Sur l'exemple de la figure 16 [22], une seule des liaisons C-H allyliques d'un dérivé du géraniol est coupée et aminée sélectivement en présence de deux alcènes et de nombreuses autres liaisons C-H. L'utilisation combinée d'un catalyseur dinucléaire de rhodium chiral, employé en faible quantité (0,3 mol%), et d'un réactif azoté chiral de type sulfonimidamide permet de discriminer

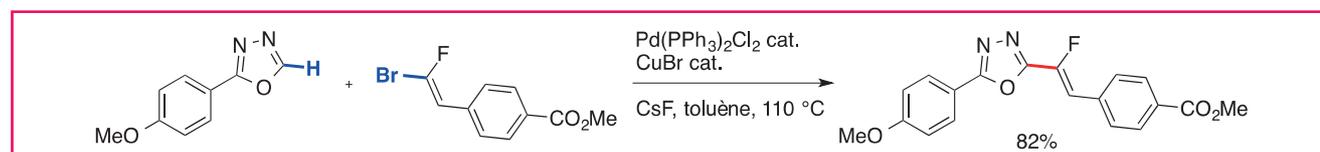


Figure 14 - Construction de fluoroalcènes par alcénylation C-H catalysée par le palladium.

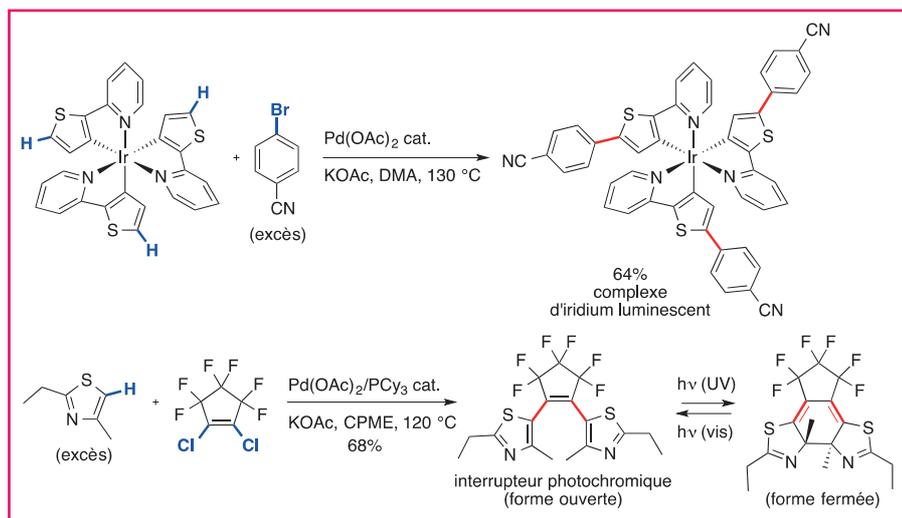


Figure 15 - Synthèse d'un complexe d'iridium luminescent (haut) et d'un interrupteur photochromique (bas) par arylation ou alcénylation C-H pallado-catalysée.

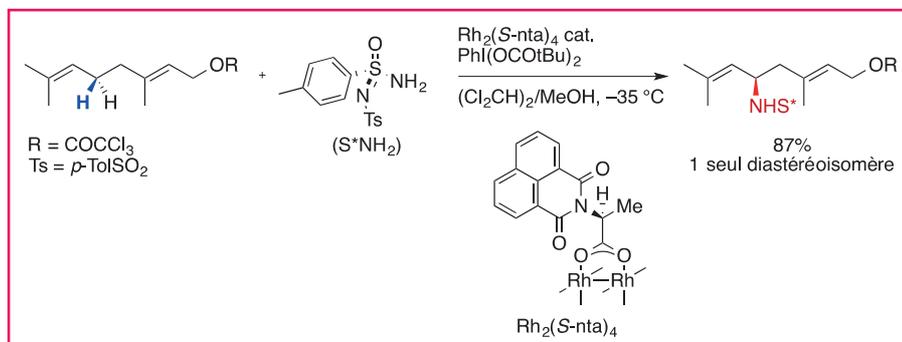


Figure 16 - Amination intermoléculaire stéréosélective d'un dérivé du géranol catalysée par le rhodium.

les deux liaisons C(sp³)-H énantiotopes* portés par le même atome de carbone.

De façon conceptuellement différente, l'équipe de O. Baudoin a développé une méthode catalysée par le palladium, permettant d'accéder à un ensemble de molécules polycycliques par activation de liaisons C(sp³)-H non activées. En particulier, cette équipe a réussi à construire des benzocyclobutènes, dont la tension de cycle peut être exploitée par la suite dans des réactions péricycliques* (figure 17) [23]. Cette propriété a notamment permis de synthétiser un produit naturel de la classe des alcaloïdes, la coralydine [24]. Le mécanisme de ce type de réactions d'activation C(sp³)-H (de type II, figure 9) a été étudié de façon approfondie à travers une collaboration avec une équipe de chimistes théoriciens de l'Université de Montpellier (E. Clot). D'une manière générale, l'apport de la chimie théorique à l'étude des méca-

l'industrie car peu coûteux, sont peu réactifs. Les tosylates et triflates, qui utilisés comme agents électrophiles ouvrirait la chimie des couplages aux phénols dont ils sont issus, sont eux totalement inactifs. Il faudrait également abaisser les charges en catalyseur tout en restant performant et reproductible, faire des progrès en termes de chimie durable (solvants, système réutilisables, etc.) et bien sûr, progresser dans la compréhension du ou des mécanismes à l'œuvre. Mais un autre défi, qui consiste à remplacer le cuivre par le fer comme catalyseur pour l'arylation de nucléophiles, se profile. Quelques rares systèmes pionniers utilisant ce métal (seul ou associé au cuivre) ont été publiés [7]. Leurs performances sont cependant très insuffisantes pour détrôner le palladium ou le cuivre, même en tenant compte du gain économique et environnemental lié intrinsèquement au fer (abondant, peu coûteux et peu toxique). D'un point de vue général, la recherche de nouveaux

nismes des réactions de fonctionnalisation C-H est croissant et facteur d'accélération de découvertes.

Conclusions et perspectives

Les couplages entre nucléophiles (NuH) et dérivés halogénés aromatiques (ArX) par catalyse au cuivre procurent au chimiste de synthèse des outils très efficaces permettant d'accéder à une multitude de molécules, actives en santé ou concernant le domaine des matériaux. Les systèmes au cuivre offrent maintenant une alternative complémentaire souvent très compétitive aux catalyseurs plus toxiques et plus coûteux basés sur l'utilisation du palladium et de ligands sophistiqués. L'arylation de nucléophiles catalysée au cuivre a depuis environ dix ans été adoptée dans de très nombreux laboratoires académiques. Dans l'industrie, le recours à ce concept se généralise également à grande vitesse (des dizaines de compagnies l'ont déjà mis en pratique). Les termes de « renaissance de la chimie du cuivre », de « new landmark » ou « d'avalanche » sont désormais fréquemment évoqués pour qualifier la vague de travaux académiques et industriels qui s'est propagée à partir des premiers brevets de méthodologie générale de 2001 dans le domaine (*vide supra*) [5-6]. De nombreux défis demeurent cependant sans réponse. Les substrats aromatiques chlorés, intéressants pour

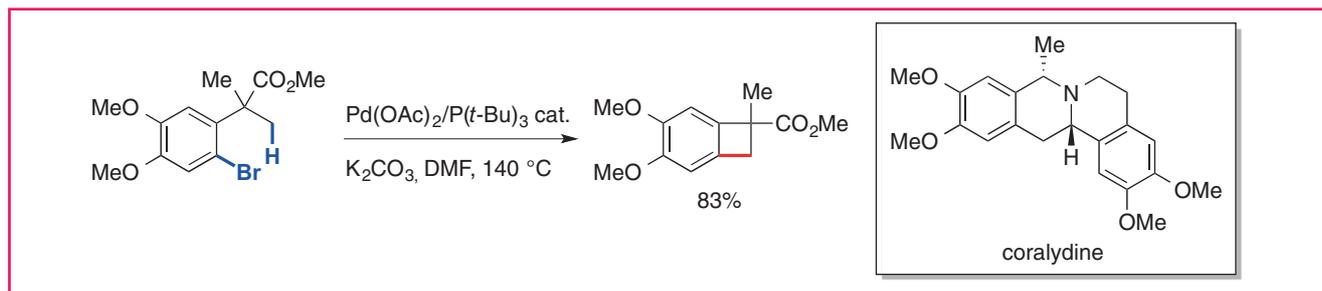


Figure 17 - Construction d'un benzocyclobutène par activation C(sp³)-H intramoléculaire catalysée par le palladium, dans le contexte d'une synthèse totale de la coralydine.

catalyseurs d'arylation à base de métaux peu coûteux répond à une demande pressante de nouvelles méthodes de synthèse écocompatibles qui s'inscrivent dans le cadre plus large du développement durable. C'est probablement dans le domaine de la catalyse au fer et dans celui de la compréhension des mécanismes (pour le cuivre et le fer) que se situeront les défis académiques et industriels à venir les plus stimulants dans le domaine.

Par ailleurs, les exemples présentés ci-dessus démontrent le potentiel de la fonctionnalisation C-H en synthèse organique pour accéder de façon rapide à des molécules fonctionnalisées à partir de précurseurs simples. Un grand nombre de méthodes ont été développées au cours des dernières années et ont permis un accès rapide à des composés montrant un large panel d'applications. Ce domaine est ainsi en train de révolutionner, en la simplifiant, notre façon de concevoir la construction de molécules complexes. Les catalyseurs les plus fréquemment utilisés pour réaliser ces transformations durant ces dernières années sont basés sur des métaux nobles tels que le palladium, le rhodium, le ruthénium et l'iridium, mais les catalyseurs à base de métaux de la première ligne (Fe, Co, Cu, Ni), plus abondants et moins onéreux, sont en pleine expansion. Les efforts de recherche actuels s'orientent notamment vers le développement de catalyseurs plus performants, le développement de réactions stéréosélectives, et la mise au point de groupements fonctionnels et de catalyseurs permettant de mieux contrôler la sélectivité du site fonctionnalisé.

Références

- [1] a) Ullmann F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1903**, *36*, p. 2382 ; b) Ullmann F., Illgen E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1914**, *47*, p. 380.
- [2] a) Ullmann F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1904**, *37*, p. 853 ; b) Ullmann F., Sponagel P., *Chem. Ber.*, **1905**, *38*, p. 2211.
- [3] a) Goldberg I., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1906**, *39*, p. 1691 ; b) Goldberg I., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1907**, *40*, p. 4541.
- [4] Hurlley W.R.H., *J. Chem. Soc.*, **1929**, p. 1870.
- [5] Buchwald S.L., Klapars A., Antilla J.C., Job G.E., Wolter M., Kwong F.Y., Nordmann G., Hennessy E.J., WO02/085838 (Pr US 2001 0286268).
- [6] Taillefer M., Cristau H.-J., Cellier P.P., Spindler J.-F., Patents Fr 2833947-WO0353225 (Pr. Nb. Fr 2001 16547) ; Taillefer M., Cristau H.-J., Cellier P.P., Spindler J.-F., Ouali A., Fr 2840303-WO03101966 (Pr. Nb. Fr 2002 06717).
- [7] La littérature correspondante pourra être abordée dans des revues et ouvrages traitant de l'arylation de nucléophiles catalysée par des complexes du cuivre : a) Chemler S.R., Fuller P.H., *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, p. 1153 (condensation intramoléculaire) ; b) Evano G., Blanchard N., Toumi M., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 3054 (revue incluant la synthèse de produits naturels) ; c) Monnier F., Taillefer M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 6954 (revue sur la formation de liaisons C-N, C-O, C-C) ; d) Sperotto E., van Klink G.P.M., van Koten G., de Vries J.G., *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, p. 10338 (revue sur le mécanisme) ; e) Su Y., Jia W., Jiao N., *Synthesis*, **2011**, *11*, p. 1678 (revue sur les co-catalyseurs Cu-Fe) ; f) Beletskaya I.P., Cheprakov A.V., *Organometallics*, **2012**, *31*, p. 7753 (Cu versus Pd, formation de liaisons C-N) ; g) Lefèvre G., Franc G., Tlili A., Adamo C., Taillefer M., Ciofini I., Jutand A., *Organometallics*, **2012**, *31*, p. 7694 (revue sur le mécanisme pour l'arylation au cuivre : formation de liaisons C-N et C-O) ; h) *Topics in Organometallic Chemistry*, vol. 46, Springer, D. Ma, M. Taillefer (eds), **2013** (formation de liaisons C-N) ; i) Sambaglio C., Marsden S.P., Blacker A.J., McGowan P.C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, p. 3525 (revue sur les mécanismes) ; j) *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, Wiley & Sons, **2013**, G. Evano, N. Blanchard (eds) (ouvrage couvrant de nombreux domaines de l'arylation catalysée au cuivre).
- [8] Xia N., Taillefer M., A very simple copper-catalyzed synthesis of anilines employing aqueous, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 337.
- [9] C-H activation, *Topics in Current Chemistry*, Vol. 292, J.-Q. Yu, Z. Shi (eds), Springer, **2010**.
- [10] Yamaguchi J., Yamaguchi A.D., Itami K., C-H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 8960.
- [11] Wang J., Rosingana M., Watson D.J., Dowdy E.D., Discordia R.P., Soundarajan N., Li W.-S., Practical synthesis of the rebeccamycin aglycone and related analogs by oxidative cyclization of bisindolymaleimides with a Wacker-type catalytic system, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, p. 8935.
- [12] Cameron M., Foster B.S., Lynch J.E., Shi Y.-J., Dolling U.-H., The expedient synthesis of 4,2'-difluoro-5'-(7-trifluoromethylimidazo[1,2-a]pyrimidin-3-yl)biphenyl-2-carbonitrile, a GABA α 2/3 agonist, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2006**, *10*, p. 398.
- [13] Gaulier S.M., McKay R., Swain N.A., A novel three-step synthesis of Celecoxib via palladium-catalyzed direct arylation, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, p. 6000.
- [14] Gorelsky S.I., Origins of regioselectivity of the palladium-catalyzed (aromatic) C-H bond metalation-deprotonation, *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, *257*, p. 153.
- [15] Özdemir I., Demir S., Çetinkaya B., Gourlaouen C., Maseras F., Bruneau C., Dixneuf P.H., Direct arylation of arene C-H bonds by cooperative action of NHcarbene-ruthenium(II) catalyst and carbonate via proton abstraction mechanism, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 1156.
- [16] Ouellet S.G., Roy A., Molinaro C., Angelaud R., Marcoux J.-F., O'Shea P. D., Davies I.W., Preparative scale synthesis of the biaryl core of Anacetrapib via a ruthenium-catalyzed direct arylation reaction: unexpected effect of solvent impurity on the arylation reaction, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, p. 1436.
- [17] Seki M., Nagahama M., Synthesis of angiotensin II receptor blockers by means of a catalytic system for C-H activation, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, p. 10198.
- [18] Tsubata K., Tohnishi M., Kodama H., Seo A., Chemistry of flubendiamide: discovery, synthesis, and X-ray structure, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer*, **2007**, *60*, p. 105.
- [19] Schneider C., Masi D., Couve-Bonnaire S., Pannecoucke X., Hoarau C., Palladium- and copper-catalyzed stereocontrolled direct C-H fluoroalkenylation of heteroarenes using gem-bromofluoroalkenes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 3246.
- [20] Beydoun K., Zaarour M., Gareth Williams J.A., Doucet H., Guerschais V., Palladium-catalyzed direct arylation of a tris-cyclometallated Ir(III) complex bearing 2,2'-thienylpyridine ligands: a powerful tool for the tuning of luminescence properties, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 1260.
- [21] Beydoun K., Roger J., Boixel J., Le Bozec H., Guerschais V., Doucet H., A straightforward access to photochromic diarylethene derivatives via palladium-catalyzed direct heteroarylation of 1,2-dichloroperfluorocyclopentene, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 11951.
- [22] Lescot C., Darses B., Collet F., Retailleau P., Dauban P., Intermolecular C-H amination of complex molecules: insights into the factors governing the selectivity, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, p. 7232.
- [23] Chaumontet M., Piccardi R., Audic N., Hitce J., Peglion J.-L., Clot E., Baudoin O., Synthesis of benzocyclobutenes by palladium-catalyzed C-H activation of methyl groups: method and mechanistic study, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 15157.
- [24] Chaumontet M., Piccardi R., Baudoin O., Synthesis of 3,4-dihydroisoquinolines by a C(sp³)-H activation/electrocyclization strategy: total synthesis of coralydine, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 179.



M. Taillefer

Marc Taillefer

est directeur de recherche à l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier, AM₂N groupe « Méthodologie de synthèse moléculaire »*.

Olivier Baudoin

est professeur de chimie organique à l'Université Claude Bernard de Lyon**.



O. Baudoin

* Institut Charles Gerhardt, UMR 5253 - AM₂N, École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, 8 rue de l'École normale, F-34296 Montpellier Cedex 5.

Courriel : marc.taillefer@enscm.fr

** ICBMS - UMR CNRS 5246, Université Claude Bernard Lyon 1, CPE Lyon, 43 bd du 11 novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex.

Courriel : olivier.baudoin@univ-lyon1.fr