

Les liaisons C(sp³)-H : les défis de leur fonctionnalisation sélective en synthèse organique

Les premiers cours de chimie à l'université nous enseignent qu'une réaction de synthèse organique repose sur le concept de transformations de groupes fonctionnels pour la création de toutes sortes de liaisons (carbone-carbone ou carbone-hétéroatome). Dans cette logique, les réactions peuvent être classées selon qu'elles s'opèrent à partir d'alcènes, d'alcools, de dérivés carbonylés ou de composés halogénés, pour ne citer que quelques-unes des fonctions principales. En comparaison, la liaison C-H [1], réputée inerte notamment en raison de sa forte énergie de dissociation de l'ordre de 400-420 kJ.mol⁻¹, constitue le parent pauvre, relégué au rôle de figurant dans le squelette des molécules organiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les alcanes dont les liaisons C-H sont dénuées de caractère électrophile ou nucléophile. Cette conception d'une liaison C-H spectatrice en synthèse a été battue en brèche par l'émergence des réactions dites de fonctionnalisation C-H catalytique. Ces transformations ont vu le jour avec la découverte de réactifs et catalyseurs qui induisent la conversion directe d'une liaison C-H en liaison C-C, C-O, C-N, etc. Elles ont abouti à un nouveau paradigme qui convainc le chimiste de synthèse de considérer désormais la liaison C-H comme un réel groupement fonctionnel [2] (figure 1). Toutefois, ces réactions de fonctionnalisation C-H posent des défis majeurs en matière de sélectivité [3]. En effet, tout composé organique se caractérisant par un squelette riche en liaisons C-H de réactivité très similaire, comment concevoir des méthodes efficaces pour la conversion régiosélective d'une seule de ces liaisons ? Plus généralement, peut-on envisager différentes conditions pour la fonctionnalisation « à façon » de chaque type de liaisons C-H, dans un objectif de diversité moléculaire ? Et de manière ultime, il est crucial de cibler des réactions de fonctionnalisation C-H énantiosélective pour avoir accès à des molécules énantio-pures aux multiples applications en catalyse ou sciences du vivant.

Chimie organique classique	Fonctionnalisation C-H
Transformations de groupements fonctionnels	La liaison C-H joue le rôle de groupement fonctionnel
$C-X \xrightarrow{\text{Couplage}} C-C$	$C-M \xrightarrow{\text{Couplage}} C-C$
$C=C \xrightarrow{\text{Oxydation}} C-O$	$C-H \xrightarrow{\text{Oxydation}} C-O$
$C=O \xrightarrow{\text{Amination réductrice}} C-N$	$C-H \xrightarrow{\text{Amination réductrice}} C-N$

Figure 1.

Stratégie 1 : contrôle de la sélectivité par un effet directeur

L'approche la plus utilisée pour le contrôle de la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H repose sur la présence d'un groupement directeur, par exemple de type 8-aminoquinoline (figure 2a). Ce groupement, aux propriétés basiques au sens de Lewis, est suffisamment coordonnant – mais pas trop non plus pour permettre

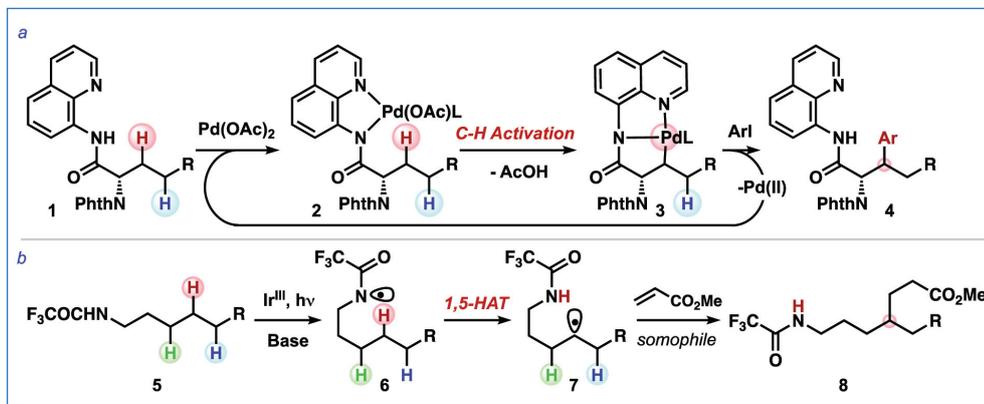


Figure 2.

la libération du complexe organométallique une fois le cycle catalytique accompli – pour se lier au complexe et le positionner au voisinage d'une liaison C-H spécifique [4]. La formation du métallacycle à cinq chaînons **3** à partir de l'intermédiaire **2** étant favorisée, le groupement directeur permet l'introduction sélective du groupement aryle en β de l'amide par une succession d'étapes d'addition oxydation puis d'élimination réductrice (en rouge, figure 2a). Un même effet directeur peut être obtenu en exploitant la sélectivité d'un processus intramoléculaire. Ainsi, en s'inspirant de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag pour la formation de pyrrolidines à partir de N-haloamines, des réactions de fonctionnalisation C-H sélective ont été mises au point par des procédés radicalaires [5]. L'utilisation de la catalyse photoredox permet notamment de générer des radicaux amidyles **6** qui induisent un transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire. Généralement, ce transfert s'opère sélectivement à partir de l'hydrogène en δ (en rouge, figure 2b) pour des raisons enthalpiques (par rapport à la position γ en vert) ou entropiques (position ε en bleu). Le radical carboné résultant **7** peut être ensuite piégé, par exemple par l'acrylate de méthyle, composé somophile (la SOMO est une orbitale moléculaire semi-occupée), pour conduire au produit de fonctionnalisation C-H **8**.

Stratégie 2 : contrôle de la sélectivité par le substrat

Les stratégies précédentes permettent la fonctionnalisation efficace de liaisons C-H spécifiques. Cependant, de nombreuses liaisons restent inaccessibles dans ces conditions. Par ailleurs, ces approches sont inopérantes en l'absence de tout effet directeur, ce qui impose de concevoir d'autres stratégies non dirigées le cas échéant. Dans ce but, le chimiste peut capitaliser sur les propriétés intrinsèques des molécules organiques pour contrôler la sélectivité des réactions de fonctionnalisation C-H. Des facteurs électroniques et/ou des effets stériques peuvent contribuer à la conversion sélective d'une liaison C-H [6] (figure 3). Par exemple, le groupement OBz électro-attracteur du composé **9** désactive la liaison C-H tertiaire proche (en bleu) par rapport à l'autre liaison C-H tertiaire distale (en rouge) vis-à-vis d'un réactif oxydant électrophile tel que le diméthyl-dioxirane, préparé par réaction de l'acétone avec l'oxone et connu pour être un agent efficace d'oxydation d'alcanes. De même, le phénomène d'hyperconjugaison conduit les électrons non liants de l'oxygène du THF **10** à activer les liaisons C-H en α- (en rouge) vis-à-vis de ce réactif oxydant. À partir du composé **11**, la combinaison d'effets stériques et électroniques explique la réactivité sélective de la liaison C-H tertiaire du motif iso-propyle.

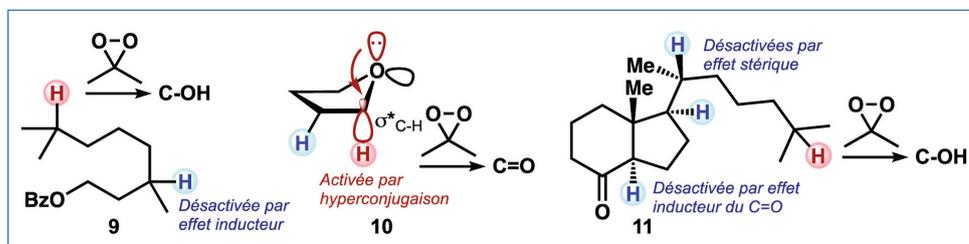


Figure 3.

Stratégie 3 : contrôle de la sélectivité par le catalyseur

Les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le substrat, même si elles élargissent la gamme de liaisons C-H potentiellement réactives, ont aussi des limites associées à la structure du composé. Une solution pour contourner cette réactivité intrinsèque repose sur le concept de « sélectivité contrôlée par le catalyseur » qui permet de fonctionnaliser des liaisons C-H demeurant inaccessibles avec les méthodes précédentes. Dans ce contexte, les complexes dinucléaires de rhodium(II)-tétracarboxylate $\text{Rh}_2(\text{OCOR})_4$, préparés à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ commercial par simple réaction d'échange de ligands RCOOH , constituent des catalyseurs de choix pour les réactions de conversion directe de liaison C-H en liaison C-N par transfert de nitrènes. Analogues azotés des carbènes, les nitrènes sont des composés de l'azote monovalent présentant un caractère hautement électrophile [7]. Liés au complexe de rhodium, les nitrènes vont réagir très préférentiellement avec des liaisons C-H riches en électrons, comme par exemple les liaisons C-H benzyliques dont la réactivité est potentialisée par un effet d'hyperconjugaison avec le noyau aromatique adjacent. Avec des complexes de rhodium(II) chiraux, dont les ligands dérivent d'acides α -aminés, il est possible de contrôler l'énantiosélectivité des réactions d'amination C-H, comme dans le cas du substrat **12** possédant deux liaisons C-H benzyliques énantiotopes [8] (figure 4a).

Parce que les nitrènes réagissent aussi très bien avec les liaisons C-H tertiaires, la situation se complique avec la présence simultanée de liaisons C-H benzyliques et tertiaires (respectivement en rouge et en bleu, figure 4b). De manière générale est observée la fonctionnalisation sélective de la liaison C-H benzylique, en raison de son énergie de dissociation de liaison bien inférieure (85 kcal.mol^{-1} vs. 96 kcal.mol^{-1}). Cependant, il est possible d'inverser cet ordre « naturel » de réactivité grâce au choix du réactif et du catalyseur. Ainsi, le dérivé d'*iso*-menthol **14** illustre la possibilité de fonctionnaliser à façon une position benzylique ou une position tertiaire par simple variation du réactif et du catalyseur [9].

En conclusion, les réactions de fonctionnalisation C-H sont de nouveaux outils performants qui viennent compléter la boîte à outils du chimiste organicien. Elles donnent accès en une étape à des composés qu'il serait difficile d'obtenir par application de réactions de chimie organique classique reposant sur la transformation de groupements fonctionnels. Elles constituent en ce sens une avancée majeure pour tout chimiste désireux de concevoir des synthèses économes en atomes et en étapes, comme récemment démontré par la synthèse de dithiodicétopipérazines [10]. De même, elles sont utiles pour la modification structurale de produits naturels et la modulation de leur propriété biologique, ainsi que l'a montré l'application des réactions d'amination C-H à la ludartine [11]. Enfin, les réactions de fonctionnalisation C-H contrôlées par le catalyseur sont

uniques dans le but de valoriser les alcanes en synthèse organique. Parce que les alcanes sont dénués de tout groupement ou effet directeur, seul un contrôle par le catalyseur peut permettre d'envisager leur fonctionnalisation sélective, un tour de force réalisé grâce à la catalyse avec les complexes de dirhodium(II) qui se sont révélés efficaces pour la transformation régio-, diastéréo- et énantiosélective du pentane [12].

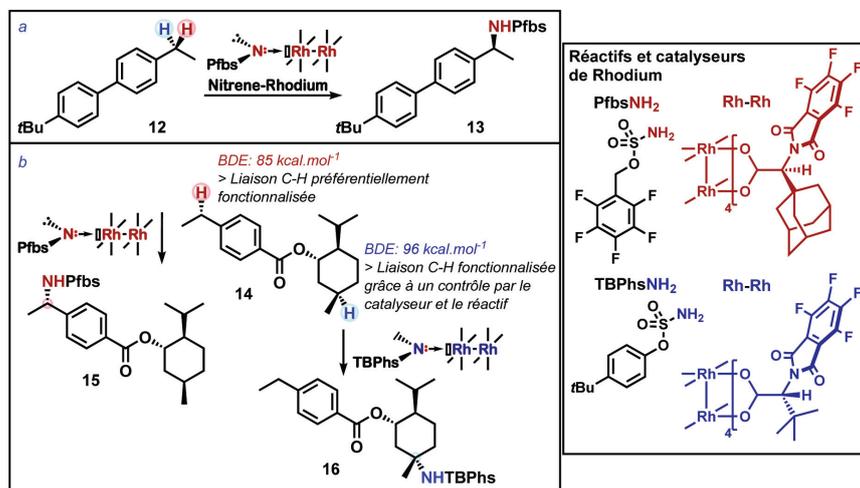


Figure 4.

[1] Dans le contexte de cet article, nous nous référons aux liaisons C-H non activées, ce qui exclut par exemple les liaisons C-H en α - d'une fonction carbonyle dont le faible pKa conduit à leur réaction en présence d'une base.

[2] K. Godula, D. Sames, C-H bond functionalization in complex organic synthesis, *Science*, **2006**, 312, p. 67-72.

[3] J.C.K. Chu, T. Rovis, Complementary strategies for directed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ functionalization: a comparison of transition-metal catalyzed activation, hydrogen atom transfer, and carbene/nitrene transfer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, p. 62-101.

[4] T.W. Lyons, M.S. Sanford, Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, p. 1147-69.

[5] L.M. Stateman, K.M. Nakafuku, D.A. Nagib, Remote C-H functionalization via selective hydrogen atom transfer, *Synthesis*, **2018**, 50, p. 1569-86.

[6] T. Newhouse, P.S. Baran, If C-H bonds could talk: selective C-H bond oxidation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 3362-74.

[7] J. Buendia, G. Grelier, P. Dauban, Dirhodium(II)-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination using iodine(III) oxidants, *Adv. Organomet. Chem.*, **2015**, 64, p. 77-118.

[8] A. Nasrallah, Y. Lazib, V. Boquet, B. Darses, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination with sulfamates for the asymmetric synthesis of amines, *Org. Process. Res. Dev.*, **2020**, 24, p. 724-728.

[9] E. Brunard, V. Boquet, E. Van Elslande, T. Saget, P. Dauban, Catalytic intermolecular $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ amination: selective functionalization of tertiary C-H bonds vs activated benzylic C-H bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, p. 6407-12.

[10] P. Thesmar, O. Baudoin, Efficient and divergent total synthesis of (-)-Epicoccin G and (-)-Rostratin A enabled by double $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, p. 15779-83.

[11] S.J. Castro, J.M. Padron, B. Darses, V.E. Nicotra, P. Dauban, Late-Stage Rh(II)-catalyzed nitrene transfer for the synthesis of guaianolide analogs with enhanced antiproliferative activity, *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, p. 1859-63.

[12] K. Liao, S. Negretti, D.G. Musaev, J. Bacs, H.M.L. Davies, Site-selective and stereoselective functionalization of unactivated C-H bonds, *Nature*, **2016**, 533, p. 230-234.

Cette fiche a été réalisée par **Tanguy SAGET** et **Philippe DAUBAN**, chercheurs au CNRS, Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette (philippe.dauban@cnrs.fr).

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.