

Arnaud BOREUX

Extraits de la thèse d'Arnaud Boreux, sous la direction des Professeurs Olivier Riant (UCL) et Fabien Gagosz (Ecole Polytechnique, Palaiseau)

Institute of Condensed Matter and Nanosciences : MOlecules, Solids and reactiviTy (IMCN/MOST)
Université catholique de Louvain (UCL), Bâtiment Lavoisier Pl. Louis Pasteur, 1, bte 3,
B-1348 Louvain-la-Neuve.

Laboratoire de Synthèse Organique (LSO), Ecole Polytechnique, Université Paris-Saclay,
Route de Saclay, 91128, Palaiseau Cedex, arnaudboreux91@gmail.com

Synthèse et Réactivité d'Allènes en Présence de Catalyseurs de Cuivre et d'Or

Parmi les groupements fonctionnels présentés en cours de chimie organique, les liaisons multiples formées entre atomes de carbone restent les motifs les plus simples et les premiers à être étudiés. Les alcènes et les alcynes, représentant

respectivement les doubles et les triples liaisons dans un squelette carboné, sont en général bien connus tant au point de vue de leur structure que de leur réactivité. En revanche, les allènes (ou 1,2-diènes) font souvent figure de fonction

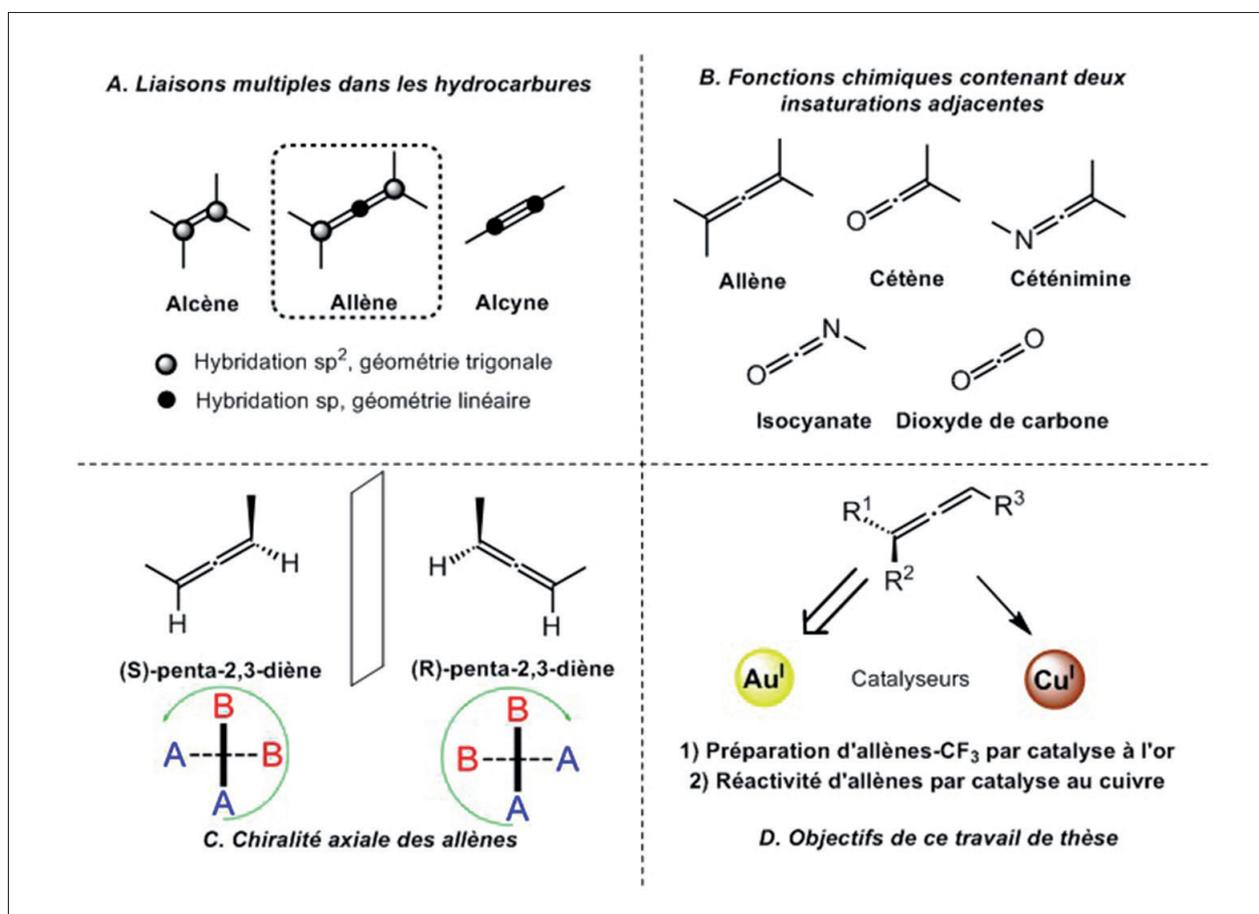
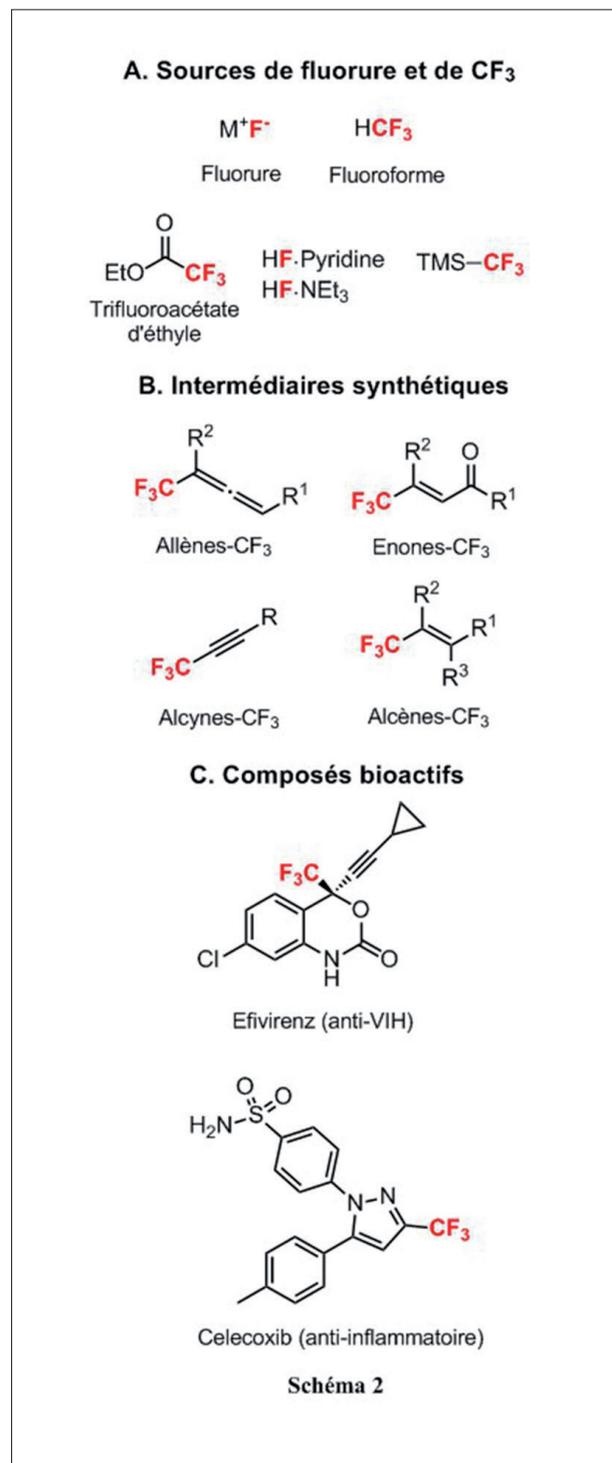


Schéma 1. Généralités sur les allènes et objectifs de cette thèse

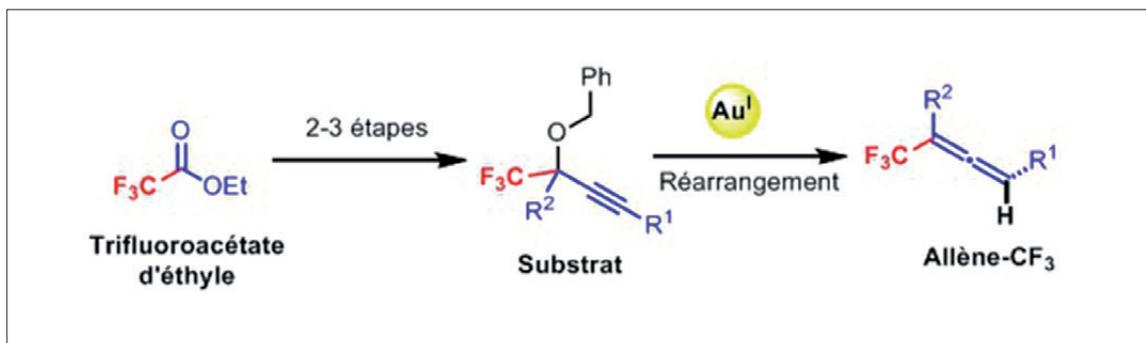
chimique exotique pour le public moins spécialisé. Ces deux insaturations adjacentes consistent pourtant un motif stable dans un grand nombre de composés [1]. Avec son carbone central linéaire d'hybridation sp entouré de deux carbones sp^2 , l'allène se présente comme un intermédiaire entre les alcènes trigonaux et les alcynes linéaires (Schéma 1A). Bien que la fonction allène soit composée exclusivement de carbone, deux insaturations adjacentes peuvent également incorporer l'un ou plusieurs hétéroatomes. Cela donne naissance à toute une gamme de fonctions chimiques comme les cétènes, les céténimines ou les isocyanates, mais également au célèbre dioxyde de carbone (Schéma 1B). Enfin, un aspect structural intéressant des allènes réside dans leur chiralité axiale. Bien que ceux-ci ne possèdent pas de centre asymétrique, la disposition des groupements autour de l'axe de la fonction allène rend ces composés non superposables à leur image miroir (Schéma 1C). Tous ces aspects font des allènes des composés de choix pour le développement de méthodes de synthèse de structures plus ou moins complexes. Durant cette thèse, nous nous sommes intéressés d'une part à la préparation d'allènes contenant des groupements fluorés (Schéma 1D). Pour ce faire, une réaction de catalyse à l'or a été mise au point et fera l'objet du premier paragraphe de cet article. Par la suite, nous avons également étudié la réactivité d'allènes dans un processus impliquant un catalyseur de cuivre. Le second paragraphe donnera quelques éléments sur la mise au point de cette seconde méthode.

1. Préparation d'allènes- CF_3 par catalyse à l'or [2, 3]

Une application importante de la synthèse organique est la préparation de nouveaux composés bioactifs. Durant les dernières décennies, près de 25% des médicaments mis sur le marché contenaient au moins un atome de fluor dans leur structure. De par l'absence d'atome de fluor dans la plupart des produits naturels, l'incorporation de cet élément dans les composés organiques fait donc l'objet d'une attention particu-



lière pour les chimistes de synthèse. L'une des stratégies possibles consiste à transformer des sources de fluors simples et bon marché (Schéma 2A) en composés d'intérêt (Schéma 2C) par transformations successives. Deux exemples de structures complexes sont présentés ici, l'Efavirenz et le Celecoxib, mais ne sont qu'un échantillon très restreint des composés fluorés présents dans nos médicaments [4]. Pour ce faire,

Schéma 3. Stratégie pour la préparation d'allènes-CF₃ au départ de trifluoroacétate d'éthyle

des fonctions chimiques de complexité intermédiaire sont généralement impliquées dans ce processus (Schéma 2B). Ces motifs, ou intermédiaires synthétiques, se caractérisent d'une part par leur stabilité, ce qui les rend manipulables, et d'autre part par leur réactivité potentielle, ce qui permet de les fonctionnaliser. Parmi ceux-ci, nous pouvons citer les allènes, les énones, les alcynes ou les alcènes possédant le groupement trifluorométhyle (ou CF₃). La synthèse de ces intermédiaires, en partant de blocs de construction simples et disponibles, représente donc un domaine de recherche vaste et nécessaire à la création de nouvelles voies vers la préparation de nouveaux composés bioactifs.

Pour toutes les raisons évoquées ci-dessus, la

fonction allène représente un intérêt synthétique évident, de même que son analogue trifluorométhylé. Durant cette thèse, nous nous sommes intéressés à la préparation d'allènes-CF₃ par un réarrangement catalysé à l'or (Schéma 3). L'un des avantages de cette méthode réside dans l'utilisation du trifluoroacétate d'éthyle comme source de fluor organique. En plus d'être stable et liquide à température ambiante, ce qui rend son usage en laboratoire aisé, ce composé est une des sources de CF₃ les moins chères. La conversion du trifluoroacétate d'éthyle en divers substrats s'opère au moyen de méthodes standards de synthèse organique. Le développement de l'étape finale catalysée à l'or fait donc l'objet d'un chapitre de cette thèse. Cette transforma-

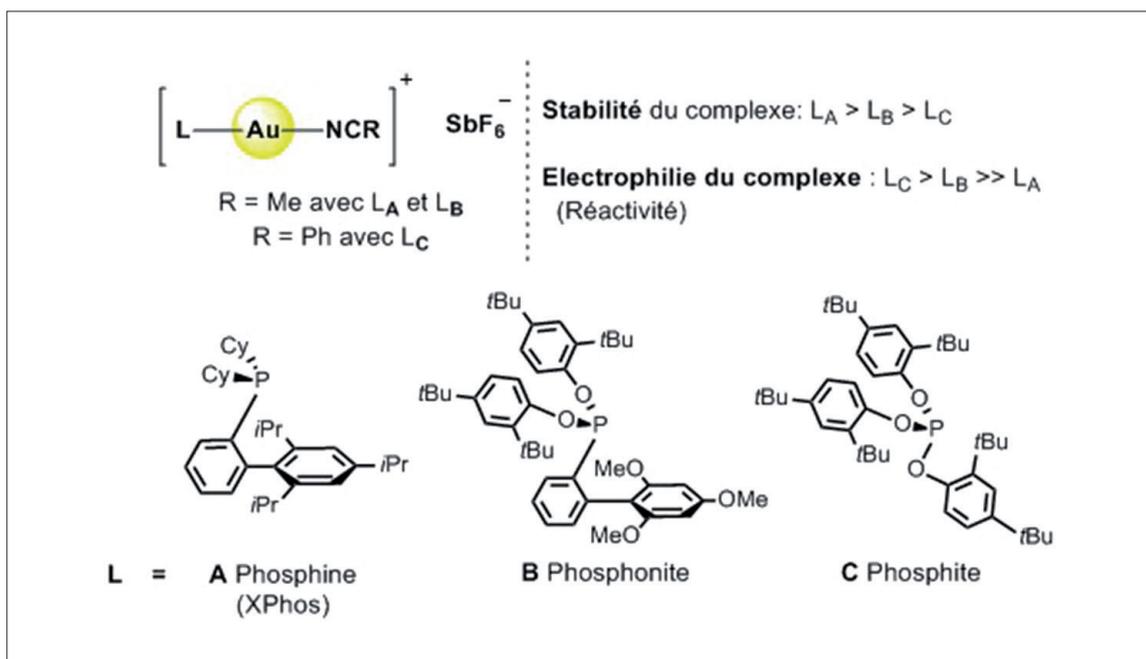


Schéma 4. Catalyseurs d'or employés pour la synthèse d'allènes étudiée

tion se base sur des travaux antérieurs du groupe du Professeur Gagosz, dans lesquels la synthèse d'allènes a été décrite [5]. Cette méthode s'est révélée très générale et applicable à un grand nombre de produits mais présentait une certaine limitation quand des allènes- CF_3 étaient impliqués.

En revisitant les conditions réactionnelles de cette transformation, il a été possible d'optimiser cette dernière en jouant sur un paramètre essentiel : la nature du ligand contenu dans le complexe d'or (Schéma 4). En effet, les substrats employés étant relativement pauvres en électrons de par la présence des atomes de fluor électronégatifs, il était nécessaire d'employer un catalyseur particulièrement réactif. Le passage d'un ligand phosphine (**A**) à un ligand phosphonite (**B**) ou un ligand phosphite (**C**) a permis d'obtenir l'allène- CF_3 désiré de manière

plus efficace. Etant donné la meilleure stabilité du ligand phosphonite **B** dans les conditions réactionnelles par rapport au phosphite **C**, celui-ci a été sélectionné pour la suite du projet. L'ajustement d'autres paramètres, comme le solvant ou la température, a terminé cette étape d'optimisation des conditions réactionnelles.

L'étape suivante de ce projet était de tester nos nouvelles conditions réactionnelles à divers substrats afin de définir les limites de notre méthode. Dans ces conditions, une bibliothèque d'allènes- CF_3 a pu être préparée avec de bons rendements. Quelques exemples représentatifs sont détaillés sur le Schéma 5. Parmi les fonctions chimiques tolérées, nous pouvons citer les chaînes alkyles, les cycles aromatiques fonctionnalisés, les hétéroatomes portant un groupe protecteur (oxygène, azote). La réaction s'étend à d'autres groupements fluorés que le

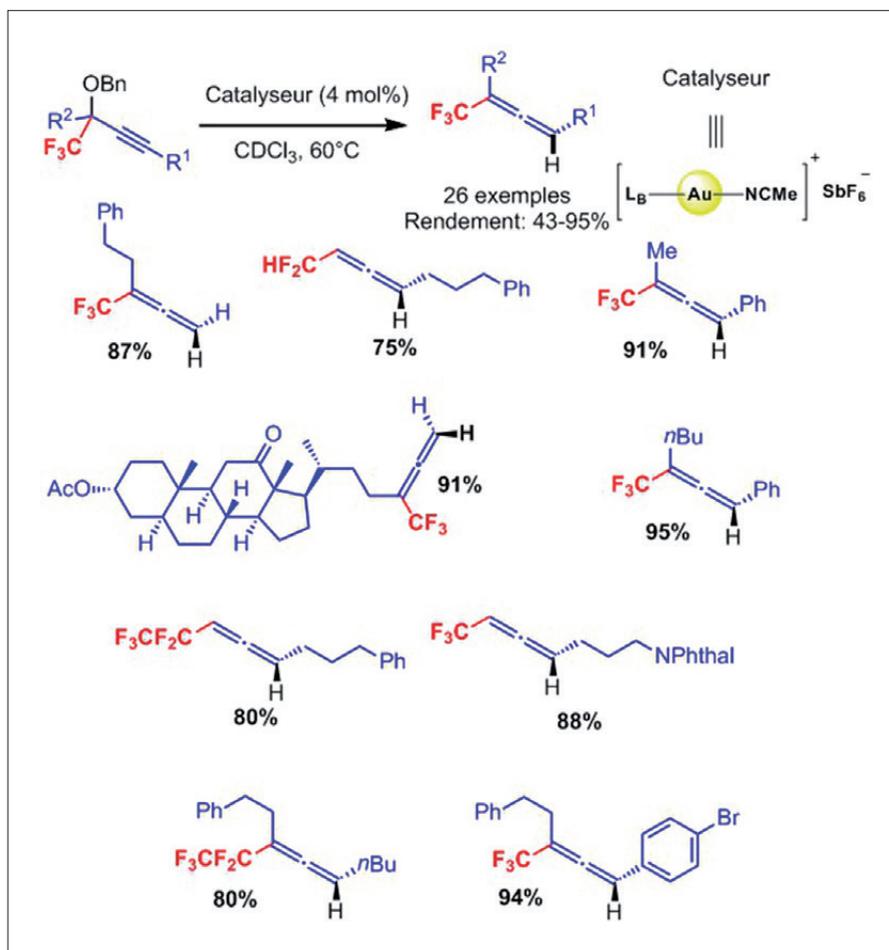


Schéma 5. Etude du scope de la réaction : exemples représentatifs

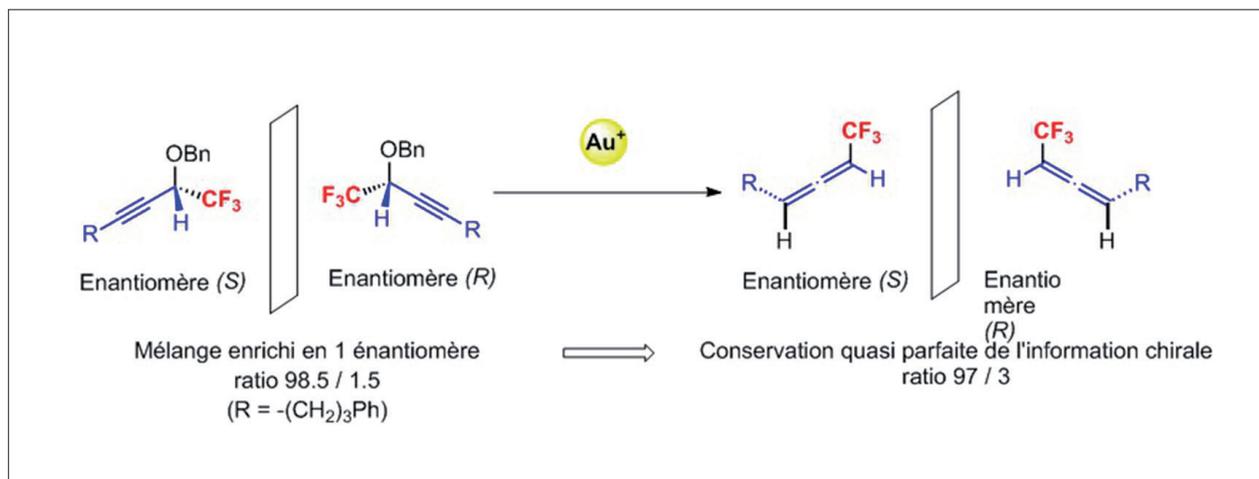


Schéma 6. Étude du transfert de chiralité de la transformation

trifluorométhyle, tels que le difluorométhyle (CF_2H) et le pentafluoroéthyle (CF_2CF_3), qui sont également deux motifs d'intérêt dans la préparation de molécules bioactives.

Pour tous ces exemples, le substrat de départ et le produit d'arrivée sont tous deux des composés chiraux. Comme mentionné précédemment, les allènes présentent une chiralité axiale, ce qui les rend présents sous la forme de deux énantiomères. Les substrats présentent quant à eux une chiralité centrale plus classique, due à la présence d'un carbone asymétrique au pied du groupement CF_3 . Durant toute l'étude de la réaction, nous avons employé des mélanges racémiques de substrat, et avons donc obtenu assez logiquement des mélanges racémiques de l'allène- CF_3 correspondant. Connaissant l'intérêt croissant des chimistes organiciens et médicinaux pour la préparation de composés énantiomériquement enrichis, nous nous sommes donc interrogés sur le transfert potentiel de l'information chirale de notre transformation (Schéma 6). Pour répondre à cette question, un substrat standard a été préparé sous forme énantiomériquement enrichie (ratio 98.5 / 1.5, ou excès énantiomérique (ee) = 97%). Quand ce composé a été soumis aux conditions de catalyse à l'or, l'allène- CF_3 correspondant a été isolé avec un excès énantiomérique quasi intact (ee = 94%). Cette expérience a permis de montrer que la transformation procède avec un transfert de chiralité centrale-axiale, et qu'il est donc *a priori* possible de préparer des allènes- CF_3

chiraux au départ d'alcools propargyliques- CF_3 chiraux. Sachant que ces derniers peuvent être obtenus aisément à l'aide de méthodes connues [6], notre méthode offre un accès simple et efficace aux allènes- CF_3 énantiomériquement enrichis.

Enfin, la fonctionnalisation des allènes- CF_3 préparés a été brièvement étudiée. En utilisant des substrats adéquats ou des conditions réactionnelles choisies, un accès vers divers motifs tels que les dihydrofuranes- CF_3 , les indènes- CF_3 ou des composés vinylborés- CF_3 a été élaboré. Ces résultats sortent du cadre de cet article, mais sont repris avec plus de détail dans la publication citée précédemment.

2. Boroacylation d'allènes par catalyse au cuivre [7, 8]

Comme mentionné ci-dessus, l'une des applications directes de la chimie organique est la synthèse de composés bioactifs dans le contexte de la chimie médicinale. Pour ce faire, la préparation de petits fragments moléculaires susceptibles d'être facilement couplés à d'autres constitue un point de recherche important à l'heure actuelle. Parmi les fragments envisageables, les esters boroniques constituent une famille d'intérêt important de par leur diversification aisée via des réactions de couplages. Par exemple, les composés vinylborés soumis à ces réactions permettent d'accéder à des oléfines fonctionnalisées (Schéma 7, couplage de Suzuki), ainsi qu'à des

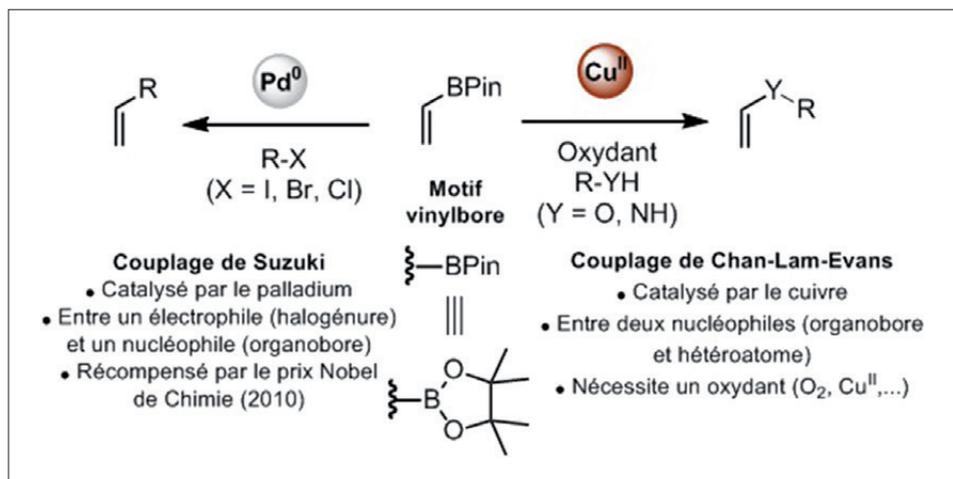


Schéma 7. Exemples d'applications des motifs vinylbore par réactions de couplages

fonctions contenant un hétéroatome comme les énamines ou les éthers d'énol (Schéma 7, couplage de Chan-Lam-Evans).

Une des façons d'obtenir ce motif vinylbore consiste à incorporer le groupement ester boronique (BPin) sur une insaturation multiple, comme un alcyne ou un allène, par catalyse au cuivre. Si cette stratégie est déjà bien connue dans le cas des alcynes [9], elle est beaucoup plus récente pour la

fonction allène (Schéma 8) [10]. Les premiers développements remontent à 2011, quand le groupe de Santos a décrit l'hydroboration d'allènes activés catalysée par le cuivre en présence de bisboronate et de méthanol [11]. L'extension de cette méthode aux allènes non activés a été étudiée par les groupes de Ma [12], Tsuji [13] et Hoveyda [14]. Par la suite, l'emploi d'un autre électrophile qu'un proton a été rapporté par différents groupes de recherche. Ainsi, l'utilisation d'aldéhydes [15],

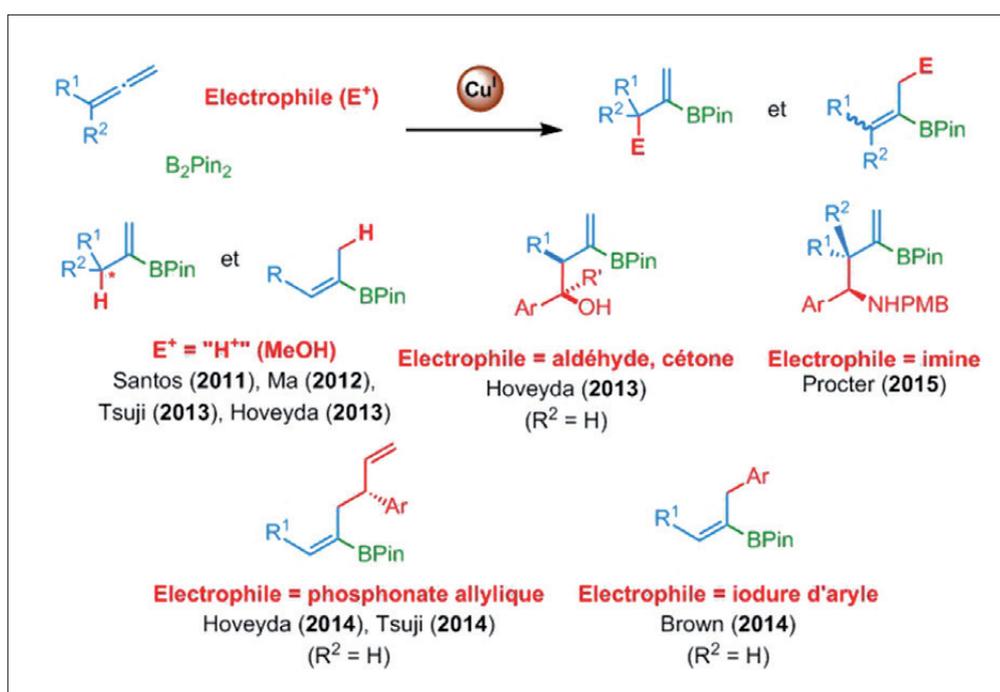


Schéma 8. Précédents développements de boration d'allènes catalysée au cuivre

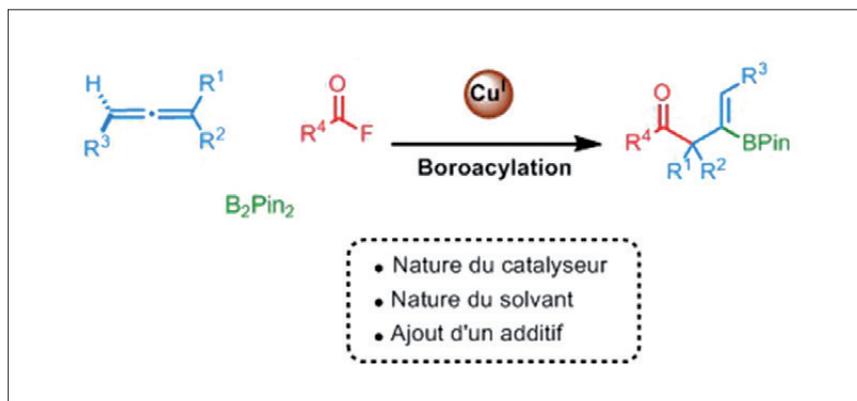


Schéma 9. Développement d'une réaction de boroacylation d'allènes

de cétones [15], d'imines [16], d'électrophiles allyliques [17] et aryles [18] a été décrite dans le cadre de cette réaction.

Dans ce contexte, nous avons contribué au développement de cette méthode en envisageant un nouvel électrophile peu commun en catalyse au cuivre : un fluorure d'acyle (Schéma 9). Tels leurs analogues anhydrides ou chlorures d'acyle, les fluorures d'acyle sont des agents acylants et se sont révélés être les plus efficaces dans notre optimisation. Plusieurs autres paramètres, tels la nature du catalyseur et du solvant, ainsi que l'ajout d'un additif ont été testés afin d'arriver à des conditions optimales.

Le catalyseur sélectionné était formé par mélange d'acétate de cuivre(II) avec la 1,1'-ferrocène-diyl-bis(diphénylphosphine) (dppf) comme ligand. La réaction s'est révélée être efficace dans le THF, et nécessitait l'ajout de TMSO_{Na} comme base de Lewis pour avoir lieu. Une fois les conditions réactionnelles fixées, nous avons commencé l'étude du scope de la réaction et quelques exemples représentatifs sont indiqués sur le Schéma 10. Divers motifs structuraux ont été tolérés tant au niveau de l'allène que du fluorure d'acyle employés. Des allènes monosubstitués ou 1,1-disubstitués ont mené à des conversions efficaces en produits de boroacylation désirés. La présence de groupements aromatiques, aliphatiques, hétéroatomiques était en général tolérée, avec des rendements relativement bons. Le choix du fluorure d'acyle s'est révélé plus

critique : alors que les fluorures d'acides aromatiques étaient en général tolérés par la réaction, l'emploi de fluorures d'acides aliphatiques a mené à de faibles rendements du produit désiré et à la formation de produits secondaires indésirables. Enfin, l'emploi d'allènes tri-substitués, en général peu employés dans les travaux précédents de la littérature, a mené à de faibles rendements, mais avec une sélectivité parfaite pour l'oléfine (E), ce qui a permis d'élucider certains points mécanistiques de cette transformation.

Au cours de ce projet, l'initiation d'une nouvelle méthode de boroacylation d'allènes a donc été mise en place. L'optimisation des conditions a conduit à l'obtention d'une librairie de produits de type vinylbore. De plus amples détails sur les substrats, ainsi que quelques essais de post-fonctionnalisation des produits peuvent être trouvés dans la publication susmentionnée [7].

Remerciements

Je tiens à remercier encore une fois mes superviseurs, les Professeurs Fabien Gagosz et Olivier Riant pour m'avoir accepté dans leur laboratoire et pour leur supervision tout au long de cette thèse. Je remercie également Geoffroy Lonca et Kiran Indukuri pour leur implication dans chacun des deux projets présentés dans cet article. Enfin, le FRIA est remercié pour son soutien financier qui a permis à cette thèse de voir le jour.

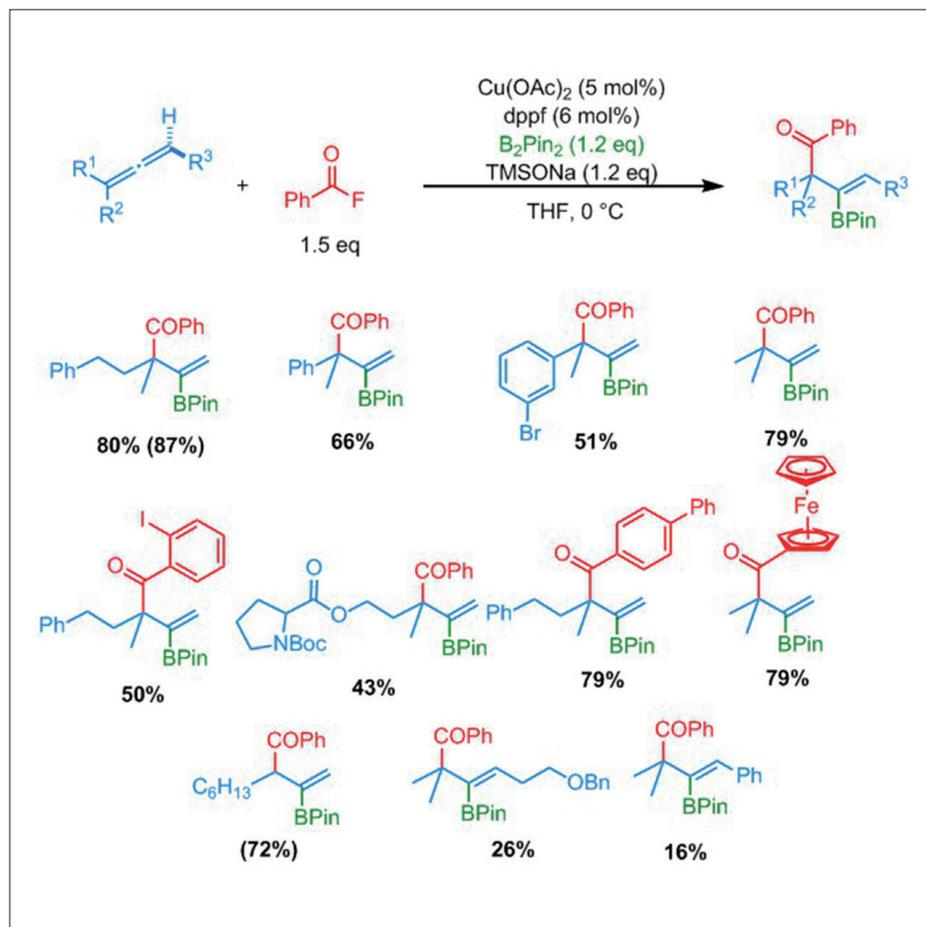


Schéma 10. Exemples représentatifs de boroacylation d'allènes catalysée au cuivre

Références

- [1] C. Bruneau, J.-L. Renaud, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 1.20. Allenes and cumulenes, **2005**, 1019-1081.
- [2] A. Boreux, G. Lonca, O. Riant, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5162.
- [3] Ces résultats ont été obtenus en collaboration avec Geoffroy Lonca, alors thésard sous la supervision du Professeur Fabien Gagosz au Laboratoire de Synthèse Organique à l'École Polytechnique.
- [4] J. Wang, M. Sanchez-Rosello, J. L. Acena, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [5] B. Bolte, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7294.
- [6] T. Yamazaki, H. Iwatsubo, T. Kitazume, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1823.
- [7] A. Boreux, K. Indukuri, F. Gagosz, O. Riant, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8200.
- [8] Ces résultats ont été obtenus en collaboration avec Kiran Indukuri, alors post-doctorant dans le groupe du Professeur Olivier Riant à l'Université catholique de Louvain.
- [9] Revue récente : K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2183.
- [10] Revue récente : A. P. Pulis, C. Yeung, D. J. Procter, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5240.
- [11] S. B. Thorpe, X. Guo, W. L. Santos, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 424.
- [12] (a) W. Yuan, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1867 ; (b) W. Yuan, X. Zhang, Y. Yu, S. Ma, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 7193.
- [13] K. Semba, M. Shinomiya, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 7125.
- [14] (a) F. Meng, B. Jung, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1414 ; (b) H. Jang, B. Jung, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4658-4661.
- [15] F. Meng, H. Jang, B. Jung, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5046.
- [16] (a) J. Rae, K. Yeung, J. J. W. McDouall, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1102 ; (b) K. Yeung, R. E. Ruscoe, J. Rae, A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11912.
- [17] (a) K. Semba, N. Bessho, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9007 ; F. Meng, K. P. McGrath, A. H. Hoveyda, *Nature* **2014**, *513*, 367.
- [18] Y. Zhou, W. You, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475.