

CHIMIE ORGANIQUE DES HÉTÉRO- ÉLÉMENTS

Nicolas
Rabasso



de boeck

CHIMIE ORGANIQUE DES HÉTÉRO- ÉLÉMENTS

Du même auteur

Chimie organique: Généralités, étude des grandes fonctions et méthodes spectroscopiques, collection LMD, 2^e édition

Chimie organique: Hétéroéléments, stratégie de synthèse et chimie organométallique, collection LMD, 2^e édition

Chimie organique, Collection Mémento Sciences, 2^e édition

CHIMIE ORGANIQUE DES HÉTÉRO- ÉLÉMENTS



de boeck

*Nicolas
Rabasso*

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation,
consultez notre site web :

www.deboeck.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2014

Fond Jean Pâques 4, B-1348 Louvain-la-Neuve

Tous droits réservés pour tous pays.

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie)
partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données
ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Imprimé en Belgique

Dépôt légal:

Bibliothèque Nationale, Paris: septembre 2014

Bibliothèque Royale Albert I^{er}, Bruxelles: 2014/0074/258

ISBN: 978-2-8041-8819-1

AVANT-PROPOS

En chimie organique, l'utilisation des hétéroéléments pour la mise en place de fonctions alcènes, alcynes et bien d'autres encore, occupe une place très importante notamment au niveau master de chimie.

Cet ouvrage a pour objectif de présenter une série de fiches résumées sur la chimie des hétéroéléments (phosphore, soufre, sélénium, étain, silicium et bore). On y retrouve toutes les réactions classiques, les mécanismes et des applications en synthèse. Ces fiches ont, pour

la plus part d'entre elles, été utilisées comme support de cours, projetées en amphithéâtre devant des centaines d'étudiants. C'est là le but de cet ouvrage : avoir à disposition, dans la poche, un cours complet synthétique sur la chimie des hétéroéléments.

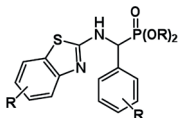
Je tiens à remercier les éditions De Boeck et notamment Fabrice Chrétien et Florence Lemoine avec qui j'ai toujours autant de plaisir à entreprendre de nouveaux projets.

LE PHOSPHORE EN SYNTHÈSE ORGANIQUE

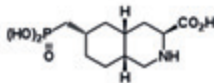
- Classification périodique des éléments : version simplifiée aux éléments couramment utilisés en synthèse organique

- **Phosphore** : Isolé en 1669
- **Sources** : Phosphates (Maroc, Chine, Afrique du Sud, USA)
- **Un des six éléments essentiel à la vie** (C, H, N, O, **P**, S)

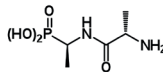
QUELQUES COMPOSÉS ORGANOPHOSPHORÉS BIOACTIFS



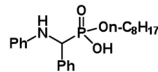
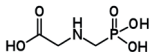
agent antitumoral



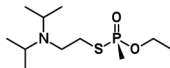
agent neuroactif



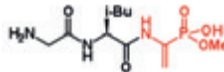
antibactérien

agent d'extraction
des métaux lourds

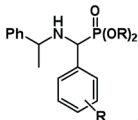
herbicide



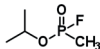
VX (gaz neurotoxique)



antibiotique



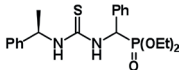
antifongique



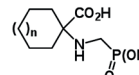
Sarin (gaz neurotoxique)



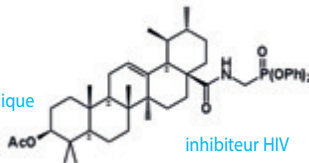
agent neuroactif



antiviral



n = 0 - 3, 7 antifongique



inhibiteur HIV

Orsini, F.; Sello, G.; Sisti, M. *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 264-289.

PROPRIÉTÉS

Configuration électronique :

P: $1s^2$

$2s^2 2p^6$

$3s^2 3p^3 3d^0$

5 électrons
périphérique

RMN possible du noyau du phosphore ^{31}P

^{31}P abondance naturelle = 100 %

^{31}P (spin = $1/2$) → RMN ^{31}P

Valence & VSEPR :

pyramide
trigonale



3

PR_3 , PCl_3 , PBr_3

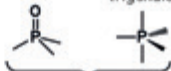
tétraédrique



4

Phosphonium

tétraédrique



5

POCl_3 , PCl_5

bipyramide
trigonale



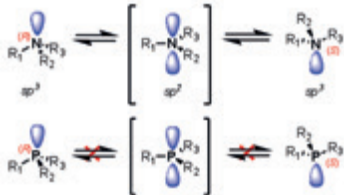
octaédrique



6

PF_6^-

Chiralité :



✗ **Amines** : pas de chiralité

✓ **Phosphines** : chiralité

PROPRIÉTÉS

Forces des liaisons avec le phosphore comparaison avec le carbone

P-Cl 69 kcal/mol

P-C 123 kcal/mol

P-O 143 kcal/mol

P-H 71 kcal/mol

P-N 147 kcal/mol

C-Cl 95 kcal/mol

C-C 145 kcal/mol

C-O 257 kcal/mol

C-H 81 kcal/mol

C-N 180 kcal/mol

Force motrice des réactions avec le phosphore = formation d'une liaison forte P-O (P=O = 197 kcal/mol)

Électronégativité selon Pauling

C 2.35	N 3.1	O 3.5	F 4.0
Si 1.64	P 2.1	S 2.5	Cl 2.8

Longueur des liaisons



Polarisation : électronégativité très proche

$$1 \text{ cal} = 4.1868 \text{ J}$$

NOMENCLATURE

Dialkylphosphites



Trialkylphosphites



Phosphonates



Phosphates



Acides phosphoniques

pKa 3 unités inférieur à CO₂H



Acides Phosphiniques



Phosphines



R = alkyle ou aryle

Phosphoniums



Ylures



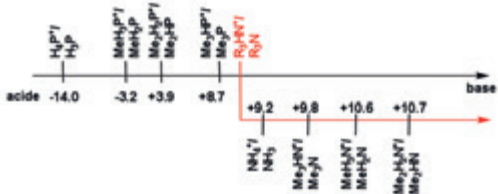
Phosphoranes

≡

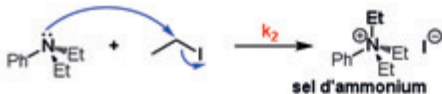
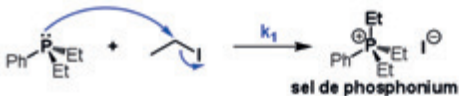


GÉNÉRALITÉS

- Basicité : phosphines vs. amines – Étude de la protonation
Phosphines plus acide qu'amines



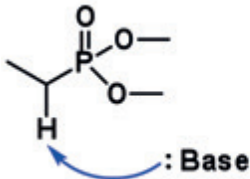
- Nucléophilie : Phosphines plus nucléophile qu'amines



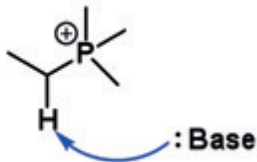
$$k_1 = 500 \times k_2$$

RÉACTIVITÉ DES COMPOSÉS ORGANOPHOSPHORÉS

► Réactivité vis-à-vis des bases



► Réaction(s) de Wittig

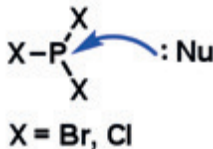


► Réactivité vis-à-vis des électrophiles



- Réaction de Mitsunobu
- Réaction de Corey-Fuchs

► Réactivité vis-à-vis des nucléophiles



► Halogénéation des alcools

PLAN – RÉACTIVITÉ

- 1. Réactions d'oléfinations 17
- 2. Formation des alcynes 55
- 3. Réactivité des alkylphosponiums 61

1.

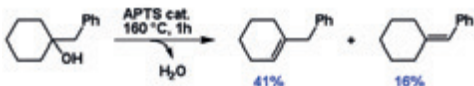
Réactions d'Oléfinations

GÉNÉRALITÉS : ALTERNATIVES SANS PHOSPHORE

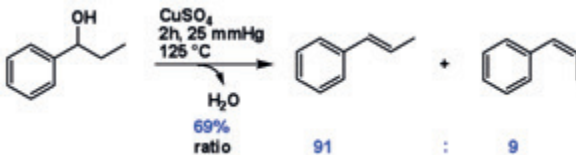
Comment faire sans utiliser le phosphore ? Déshydratation des alcools

► Inconvénients : milieu acide

» Régiosélectivité



» Sélectivité Z+E



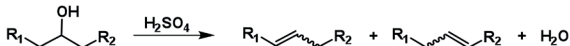
(a) Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Yamaoka, M.; Yoshida, A.; Mikami, K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4595-4620.

(b) Hoffman, R. V.; Bishop, R. D.; Fitch, P.; Hardenstein, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 917-919.

GÉNÉRALITÉS : AVANTAGES DE LA RÉACTION DE WITTIG

- Comment faire sans utiliser le phosphore ? Déshydratation des alcools

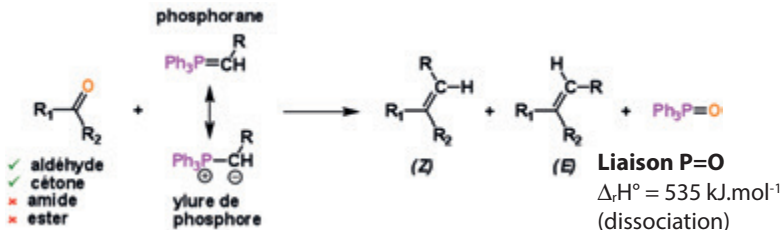
► **Inconvénients :** milieu acide, sélectivité Z+E, régiosélectivité



- Utilisation du phosphore : Réaction de Wittig (Prix Nobel 1979)

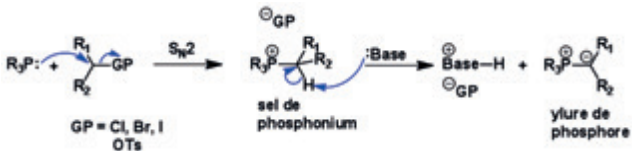
► **Avantages :** méthode douce, régiosélectivité, stéréosélectivité

► **Inconvénients :** Ph_3PO sous-produit de la réaction
réaction difficile avec les cétones encombrées



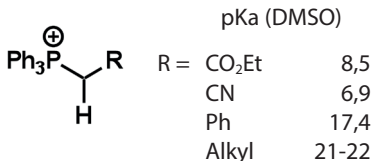
GÉNÉRALITÉS : FORMATION DES YLURES

► Réaction de Wittig – Généralités : Formation de l'ylure



► Choix de la base : influence sur la stéréosélectivité de la réaction

Acidité des sels de phosphonium



$tBuOK$	29,4
LiHMDS	30
NaHMDS	30
KHMDS	30
MeLi	56

Importance du contre-ion

Li^+, Na^+, K^+

Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 21, 456-463.

1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

- Ylures non stabilisés ($pK_a = 21-23$)



- Base lithiée (Li):

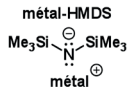
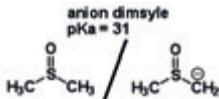
BuLi, PhLi

- Base sodée (Na):

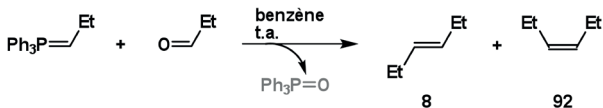
$NaNH_2$, NaHMDS

- Base potassée (K):

$tBuOK$, KHMDS



- Exemple en synthèse : composé thermodynamiquement le moins stable



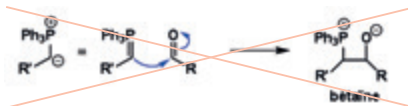
1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Mécanisme « Conditions sans sels »

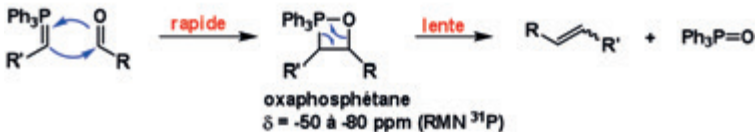
Complexation par éthers couronnes ou gros contre-ion

Solvant: HMPA, DMF, TMEDA, DMSO

► Mécanisme de type aldolisation: seulement si sels de Li



► Cycloaddition [2+2]: sans sels de lithium



Mécanisme: étude des intermédiaires réactionnels par RMN ^{31}P

Byrne, P.A.; Gilheany, D.G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670-6696.

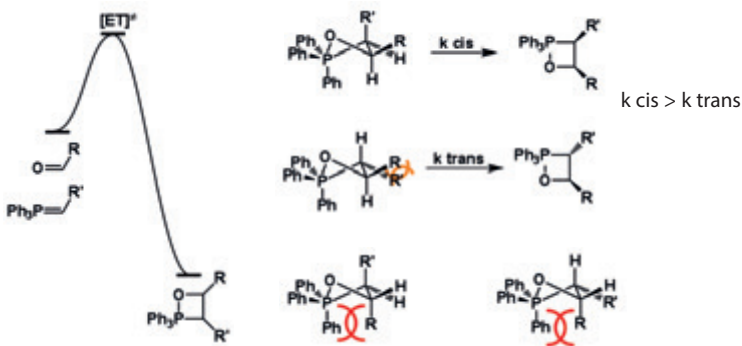
1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Mécanisme – Profil réactionnel

Caractéristiques: formation rapide de l'oxaphosphétane

↳ état de transition précoce (proche des réactifs)

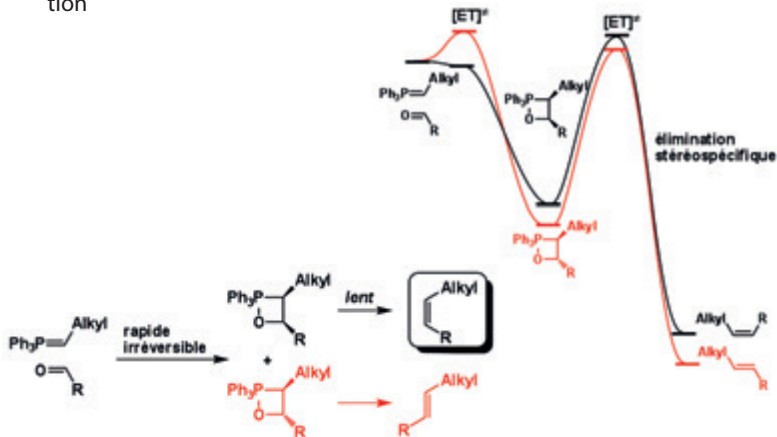
↳ état de transition avec **P tétraédrique**
(phosphonium = P tétraédrique)



1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

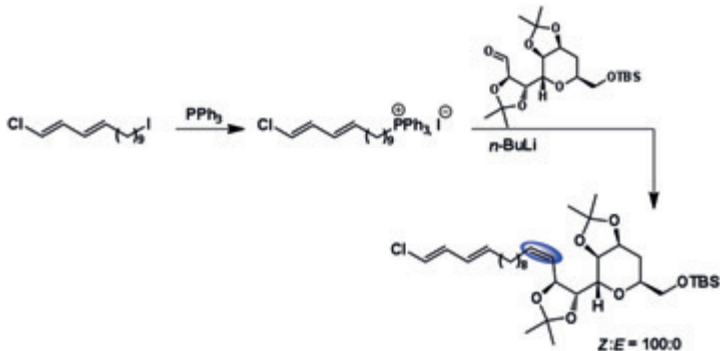
► Mécanisme – Profil réactionnel

La première étape est irréversible et fixe l'issue stéréochimique de la réaction



1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Exemple en Synthèse



Tomioka, T.; Takahashi, Y.; Maejima, T.; Yabe, Y.; Iwata, H.; Hamann, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6584-6586.

1.1 SELS DE PHOSPHONIUM – YLURES NON-STABILISÉS

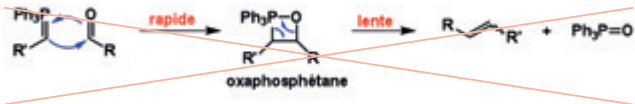
Modification de Schlosser

Utilisation de base lithiée, addition de LiBr

➤ Mécanisme de type aldolisation : seulement si ajout de sels de Lithium

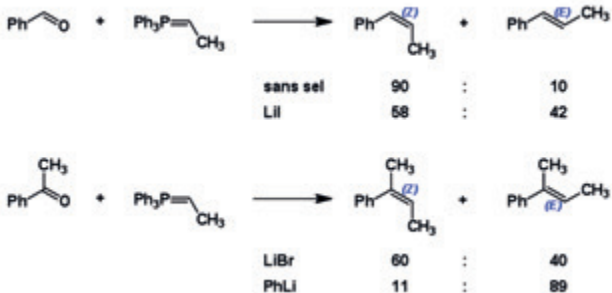


➤ Cycloaddition [2+2] : sans sels de lithium



1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Faits expérimentaux – Préambule à la modification de Schlosser

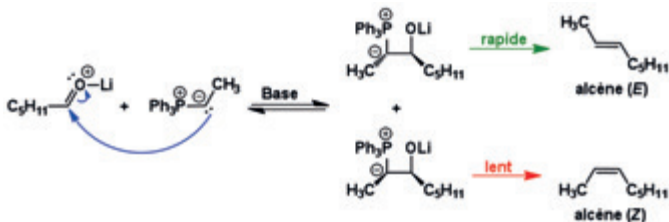


1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

- **Effet des ions Li^+** (Rappel: Li^+ fort pouvoir oxophile)

Mécanisme: LiBr = favorise le mécanisme de type aldolisation

LiBr = formation des lithiobétaïnes



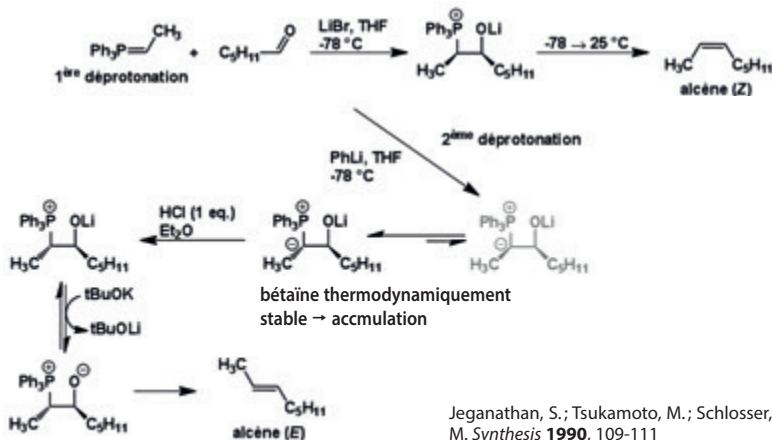
Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 126.

Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863-927.

1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Modification de Schlosser

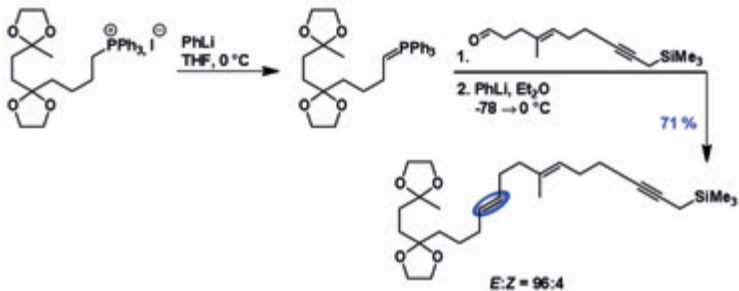
Addition de LiBr, puis utilisation d'une base lithiée = double déprotonation



Jeganathan, S.; Tsukamoto, M.; Schlosser, M. *Synthesis* **1990**, 109-111

1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Modification de Schlosser Application en synthèse



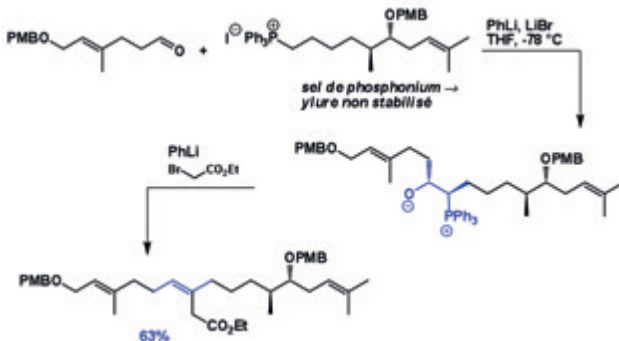
Schmidt, R.; Huesmaan, P. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5122-5123.

1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Modification de Schlosser

Utilisation en synthèse :

- Double déprotonation = épimérisation, formation de l'alcène *E*
- Double déprotonation + alkylation

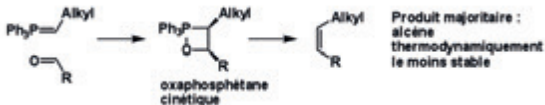


Hodgson, D. M.; Tanzeel, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4204-4207.

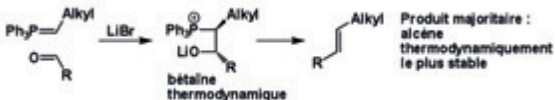
1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES NON-STABILISÉS

► Résumé

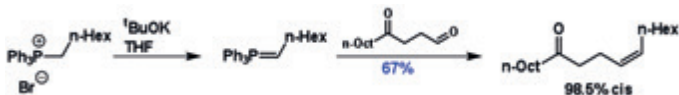
► Conditions sans sels :



► Modification de Schlosser (ou addition de LiBr) :



► Réaction Chimiosélective : Aldéhyde plus électrophile que cétone

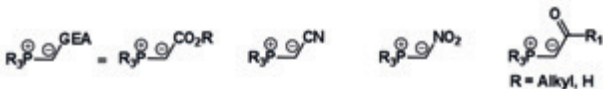


Conditions sans sels → sélectivité *cis*.

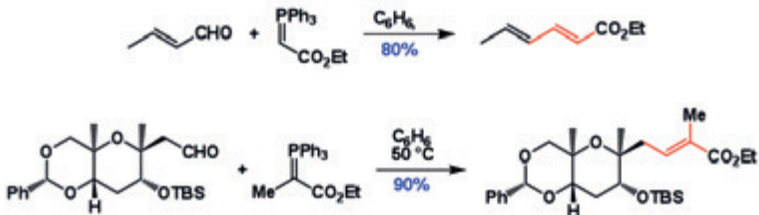
Savoia, D.; Concialini, V.; Roffia, S.; Tarsi, L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1822-1827.

1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES STABILISÉS

► Ylures stabilisés ($pK_a < 9$)



► Exemples en synthèse :



Nicolaou, K. C.; Nugiel, D. A.; Couldouros, E.; Hwang, C.-K.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 4517-4552.

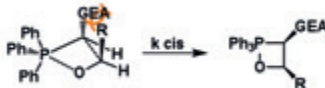
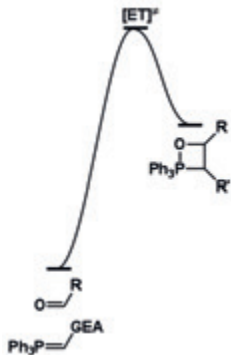
1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES STABILISÉS

► Mécanisme – Profil réactionnel

Caractéristiques: formation lente de l'oxaphosphétane

↳ état de transition tardif (proche des produits)

↳ état de transition avec **P bipyramide à base triangulaire**
(oxaphosphétane = P bipyramide à base triangulaire)

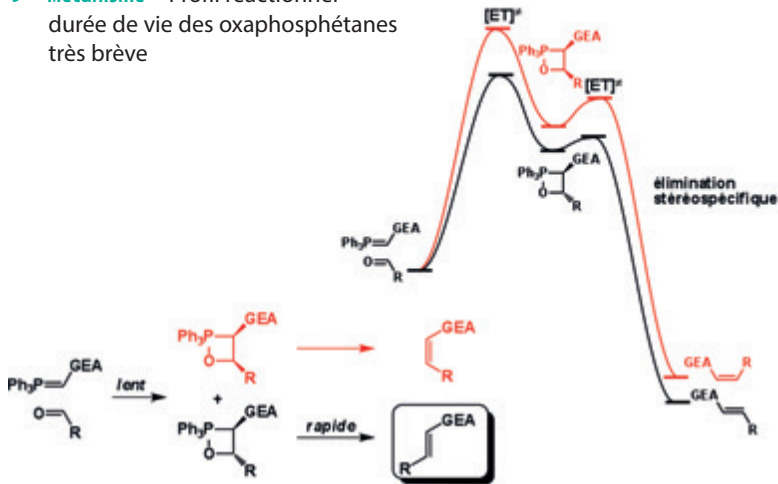


$k \text{ cis} < k \text{ trans}$



1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES STABILISÉS

- Mécanisme** – Profil réactionnel
 durée de vie des oxaphosphétanes
 très brève



RÉACTION DE WITTIG CLASSIQUE

► Facteurs Influençant la Sélective E/Z

► Ylures stabilisés :

Facteurs en faveur de l'alcène E	Facteurs en défaveur de l'alcène E
Solvant aprotique Quantité catalytique d'acide benzoïque	Sels de Li ou Mg dans le DMF Aldéhydes α -oxygénés MeOH comme solvant

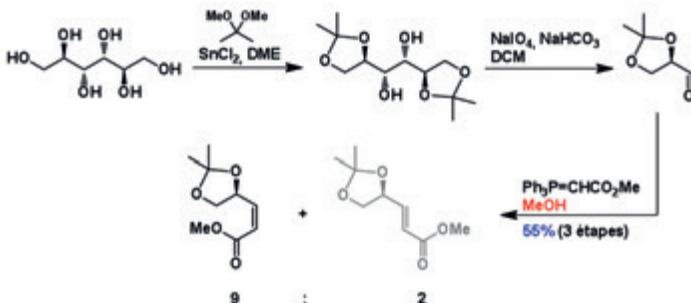
► Ylures non stabilisés :

Facteurs en faveur de l'alcène Z	Facteurs en défaveur de l'alcène Z
Aldéhydes encombrés ou aliphatiques Ligands phosphorés volumineux (ex: Ph) Basses températures Ylures encombrés Conditions sans lithium	Ligands phosphorés peu volumineux (ex: Me, Cy) Ligands phosphorés cycliques Aldéhydes aromatiques ou α,β -insaturés Conditions de Schlosser

RÉACTION DE WITTIG

► Facteurs Influençant la Sélective E/Z

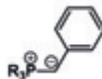
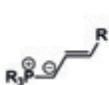
► Ylures stabilisés : Formation majoritaire de l'alcène Z



Himmelbauer, M.; Farcet, J.-F.; Gagnepain, J.; Mulzer, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8214-8244

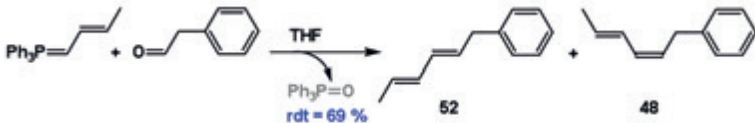
1.1 SELS DE PHOSPHONIUMS – YLURES SEMI-STABILISÉS

► Ylures semi-stabilisés ($pK_a = 16-18$)



► Mélange d'alcènes cinétique et thermodynamique

► Exemple en synthèse : mélange de composés



Dans certains cas, en fonction du dérivé carbonylé, de l'ylure semi-stabilisé et des conditions opératoires, il est possible de former exclusivement l'alcène Z ou E.

TABLE DES MATIÈRES

PHOSPHORE	7
► 1. Réactions d'oléfinations	17
1.1 Sel de phosphonium – Réaction de Wittig	21
Quelle sélectivité: <i>Z</i> ou <i>E</i> ? Pourquoi?	
1.2 Phosphonates – Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)	43
Quelle sélectivité: <i>Z</i> ou <i>E</i> ? Pourquoi?	
1.3 Oxyde de phosphine – Réaction de Wittig-Horner	51
Quelle sélectivité: <i>Z</i> ou <i>E</i> ? Pourquoi?	
► 2. Formation des alcynes	55
2.1 Réaction de Seyfert-Gilbert	56
2.2 Réaction de Corey-Fuch	58

► 3. Réactivité des alkylphosphoniums	61
3.1 Réaction de Mitsunobu	62
3.1.a Inversion de configuration	
3.1.b Macrolactonisation	
3.2 Réactions d'halogénéation	65

SOUFRE 73

► 1. Réactivité du carbone en α	91
1.1 Réactions d'alkylations	92
1.2 Umpolung – Inversion de polarité	94
1.3 Réaction de Ramberg-Bäcklund – Formation des alcènes	101
1.4 Ylures de Sulfonium et Sulfoxonium : Époxydation et Cyclopropanation	104
► 2. Sulfoxydes	113
2.1 Synthèse Asymétrique – Sulfoxydes chiraux	115
2.2 Oxydations	117

► 3. Sulfones	129
3.1 Extrusion de SO ₂	130
3.2 Oléfination de Julia	132
3.3 Déshydratation des alcools	141
3.4 Protection des alcools et des amines	145
► 4. Réarrangements	147
4.1 Sommelet-Hauser	148
4.2 [2,3]-Evans-Mislow	150

SÉLÉNIUM 153

► 1. Réactifs nucléophiles	159
► 2. Réactifs électrophiles	161
► 3. Formation des systèmes α,β -insaturés	165
► 4. Oxydation en position allylique	169

SILICIUM	175
1. Réactivité de la liaison Silicium-Hydrogène	199
1.1 Réduction par les silanes	200
1.2 Hydrosilylation	204
2. Réactivité de la liaison Silicium-Halogène	209
2.1 Groupements protecteurs	210
2.2 Hydrolyse des éthers	211
3. Réactivité de la liaison Silicium-Oxygène	213
3.1 Protection des alcools	214
3.2 Protection des cétones α,β -insaturées	216
3.3 Réactivité des éthers d'énol silylés	217
4. Réactivité de la liaison Silicium-Carbone	221
4.1 Réactivité des vinylsilanes	222
4.1.a Oléfination de Peterson	
4.1.b Oxydation de Fleming-Tamao	
4.2 Réactivité des alcynylsilanes	231

4.3 Réactivité des allylsilanes	233
4.4 Réactivité des arylsilanes	234
► 5. Couplage de Hiyama	235
ÉTAIN	241
► 1. Hydrostannylation	249
1.1 Principe	250
1.2 Systèmes insaturés	251
► 2. Caractère Organométallique	253
2.1 Vinylstannanes	254
2.2 Allylstannanes	255
2.3 Transmétallation	260
2.4 Couplage palladocatalysés	261
► 3. Activation des Alcools	271
3.1 Protection sélective	273
3.2 Transestérification	276

► 4. Réductions radicalaires	279
4.1 Déoxygenation de Barton-McCombie	280
4.2 Décarboxylation de Barton-Motherwell	284
4.3 Déhalogénéation	286

BORE 289

► 1. Hydroboration	297
1.1 Réduction des alcènes	300
1.1.a Transformation des boranes	
1.1.b Version asymétrique	
1.2 Réduction des alcynes	306
1.3 Réduction des dérivés carbonylés	307
1.4 Oxazoborolidines de Corey (CBS)	309
1.5 Réduction des β -céto alcools	312
► 2. Allylboration	309
► 3. Transfert d'alkyles	321
► 4. Couplage de Suzuki	325

L'ESSENTIEL DE LA CHIMIE DES HÉTÉROÉLÉMENTS DANS LA POCHE

Une présentation de la chimie des hétéroéléments sous forme de fiches résumées. Les réactions de bases impliquant le phosphore, le soufre, le sélénium, l'étain, le silicium et le bore sont présentées en détail. Pour chaque réaction, les conditions expérimentales, le mécanisme et des applications en synthèse sont présentés.

Chaque chapitre s'articule de la même façon :

- ▶ quelques généralités sur l'effet de l'hétéroélément en synthèse organique ;
- ▶ présentation de la réactivité.

Nicolas Rabasso

Laboratoire de Méthodologie, Synthèse et Molécules Thérapeutiques
de l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO),
Université Paris-Sud

978-2-8041-8819-1



9 782804 188191

CHORHETEL

www.deboeck.com