

MÉTHODES ET TECHNIQUES DE LA CHIMIE ORGANIQUE

Didier ASTRUC
Jean-Luc FILLAUT
Jacqueline SEYDEN-PENNE
Yannick LANDAIS
Peter DALKO
André LOUPY & Arnaud HAUDRECHY
Frédéric FAGES
Françoise SEREIN-SPIRAU & Marie-Hélène DELVILLE
Daniel MICHELET

Presses Universitaires de Grenoble
1999

Cet ouvrage a été publié avec le concours :

de l'**Université Bordeaux 1**
du **Ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie**
de la **Région Rhône-Alpes**
de la **Ville de Grenoble**

Le comité de lecture interactif était constitué des personnalités suivantes :

- ◆ **Alexandre ALEXAKIS**, Professeur à l'Université de Genève
- ◆ **Henri BOUAS-LAURENT**, Professeur Emérite à l'Université Bordeaux 1
- ◆ **René DABARD**, Professeur Emérite à l'Université de Rennes 1
- ◆ **Elisabet DUNACH**, Directeur de Recherche à l'Université de Nice Sophia-Antipolis
- ◆ **Henri KAGAN**, Professeur à l'Université Paris Sud, Orsay et membre de l'Institut Universitaire de France et de l'Académie des Sciences
- ◆ **Paul KNOCHEL**, Professeur à l'Université de Marburg, Allemagne
- ◆ **Jean-Louis LUCHE**, Directeur de Recherche à l'Université de Savoie
- ◆ **François MATHEY**, Directeur de Recherche à l'Ecole Polytechnique et membre de l'Académie des Sciences
- ◆ **Jean-François NORMANT**, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris
- ◆ **Jean-Pierre PETE**, Professeur à l'Université de Reims
- ◆ **Jean-Pierre SAUVAGE**, Directeur de Recherche à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et membre de l'Académie des Sciences
- ◆ **Bernard WAEGELL**, Professeur à l'Université d'Aix Marseille

Illustration de couverture :

Dendrimère, d'après D. Astruc, J.L. Fillaut *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2929

Réalisation et mise en pages, Centre technique Grenoble Sciences

ISBN 2.7061.0833.9

Copyright : Presses Universitaires de Grenoble
B.P. 47 – 38040 Grenoble Cedex 9

EXTRAITS

Un fragment organométallique formant, avec une partie insaturée d'un hydrocarbure, un complexe robuste à 18 électrons, le métal de ce fragment protège efficacement la partie complexée, rendant possible des réactions ultérieures sur d'autres parties de la molécule qui n'auraient pas été sélectives sans la protection. Ainsi les oléfines sont protégées par le fragment à 16 électrons $\text{FeCp}(\text{CO})_2^+$, souvent abrégé Fp^+ et généré par réaction de l'oléfine à protéger avec le complexe labile $\text{Fp}(\text{isobutylène})^+$ [16]. Les diènes sont protégés par le fragment à 14 électrons $\text{Fe}(\text{CO})_3$ [17,18] et les alcynes par le fragment $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ [19,20] dans lequel chaque cobalt a 16 électrons (chacune des deux orbitales π perpendiculaires de l'alcyne sert de ligand L pour l'un des deux atomes de cobalt, de sorte que l'entité Co_2C_2 est un tétraèdre dans lequel chaque Co a 18 électrons de valence).

4. RÉACTIONS DES NUCLÉOPHILES ET DES ÉLECTROPHILES SUR LES LIGANDS

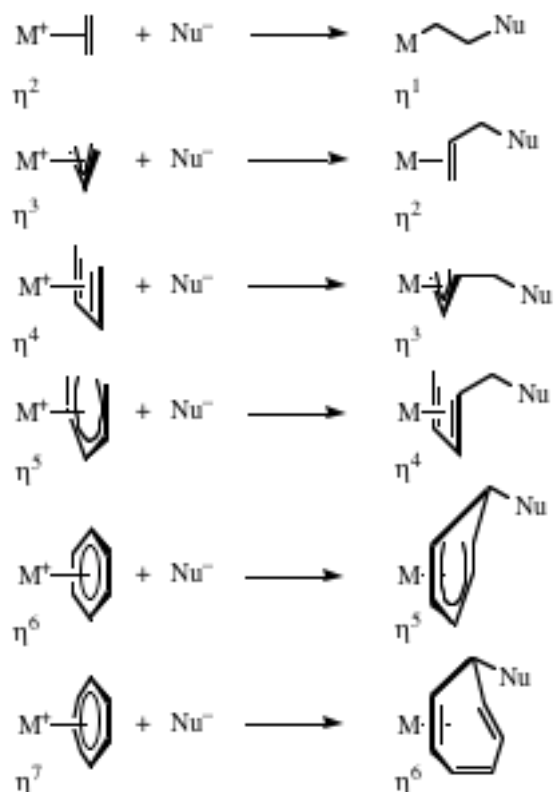
4.1. RÉACTIONS DES NUCLÉOPHILES SUR LES LIGANDS

4.1.1. Ligands hydrocarbonés

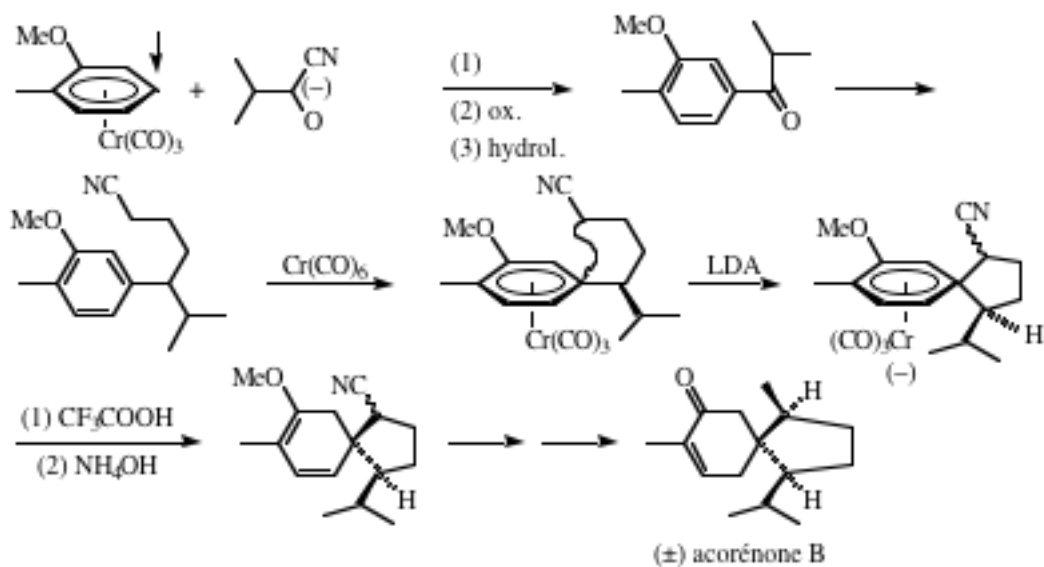
Dans les complexes cationiques ou neutres mais porteurs de groupements carbonyles électroattracteurs, la réactivité du ligand hydrocarboné insaturé est renversée : ses réactions avec les électrophiles sont inhibées, du moins en ce qui concerne l'insaturation ligandée, comme on l'a vu lors des protections. Par contre, son appauvrissement en électron le rend sensible aux attaques des nucléophiles, ce qui ouvre en particulier une nouvelle voie d'accès à la formation de liaisons C–C. De façon à procurer à ces réactions une force motrice adéquate, il convient le plus souvent de disposer une différence de charge d'au moins une unité entre le complexe et le nucléophile. Une différence plus faible conduit à des réactions réversibles, donc peu efficaces. Cependant, une différence de charge trop grande correspond à une mauvaise interaction orbitalaire en raison d'une différence d'énergie trop grande entre l'orbitale la plus basse vacante (BV) du complexe et l'orbitale la plus haute occupée (HO) du nucléophile. La réaction parasite de transfert d'électron se produit alors [3,21]. Dans les cas limites, il faut opérer à très basse température pour être en compétition favorable et souvent aussi adoucir le nucléophile en introduisant le "carbanion" à l'aide d'un organométallique formant une liaison plus covalente comme dans les zinciques et les cadmiens. Les réactions des nucléophiles sont, outre la réaction parasite de transfert d'électron, l'addition, la substitution et la déprotonation [22,23].

- ♦ **L'addition** se fait avec une stéréochimie *exo* (attaque du côté opposé au métal) et une baisse de une unité de la haptacité. Elle est régie par les contrôles de charge [6,22], orbitalaire [23] et stérique. Si les contrôles de charge et orbitalaire ne prédisent pas le même site d'attaque, c'est le contrôle orbitalaire qui prévaut [24]. Pour les ligands ouverts, l'attaque a lieu sur un carbone terminal [22]. L'attaque sur

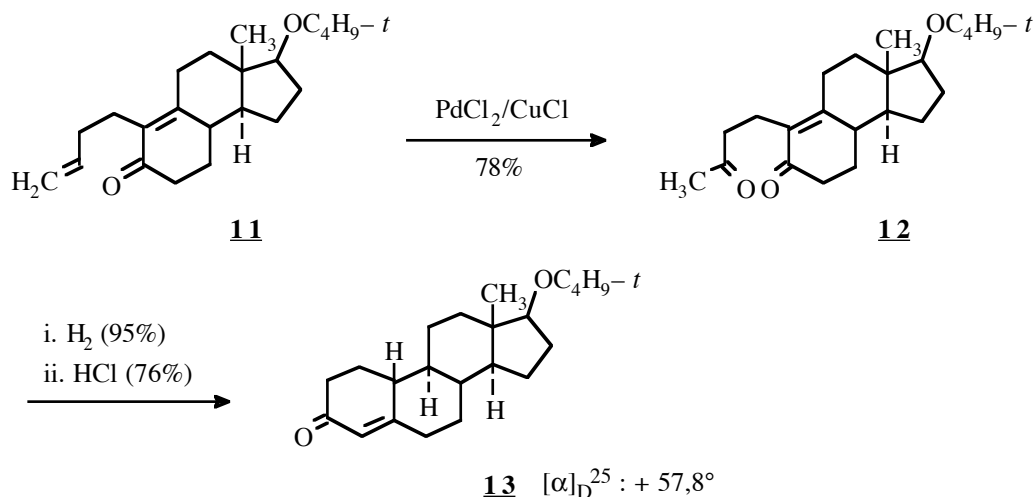
un ligand fermé pair tel que le benzène est préférée à celle sur un ligand fermé impair tel que le Cp [22].



Un exemple remarquable est l'addition de carbanion sur le complexe avec $\text{Cr}(\text{CO})_3$ de l'*o*-méthylanisole, conduisant, après un seconde attaque nucléophile de même type suivie de décomplexation, à un spiranne précurseur de l'acorénone. On remarque l'effet directeur en méta du substituant méthoxy [24].



double liaison interne. Une seconde condensation permet l'obtention de la (+)-19-nortestostérone **13**.



Equation 7 - Synthèse de la (+)-19-nortestostérone

4. RÉACTIONS DE COUPLAGE AU MOYEN DE COMPOSÉS DE PALLADIUM (0)

4.1. APPROCHE GÉNÉRALE : TRANSMÉTALLATIONS

De nombreuses réactions catalytiques ont été mises au point au cours de ces vingt dernières années, avec les complexes zérovalents du palladium^[53]. Ces réactions constituent fréquemment un accès unique à la formation de liaison carbone-carbone, qui s'avèrent impossibles par d'autres voies. Outre leur tolérance vis-à-vis d'une grande variété d'hétéroatomes, et de groupements fonctionnels, les complexes du Pd(0) permettent un excellent contrôle de la sélectivité, notamment au travers des réactions d'homo- et d'hétérocouplages. Hormis la réaction de Heck, qui permet de coupler avec une grande facilité une oléfine et un composé halogéné ou pseudo-halogéné, plusieurs processus de couplage particulièrement intéressants, catalysés par les composés palladiés et passant par une transmétallation (M = B, Zn, Sn...) doivent être cités. Il faut également souligner qu'à chaque métal correspondent des conditions d'applications optimales, et que des résultats différents pourront être obtenus à partir de substrats identiques mais en variant les conditions.

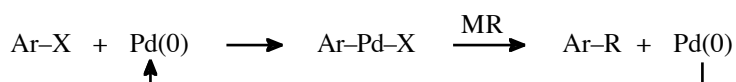
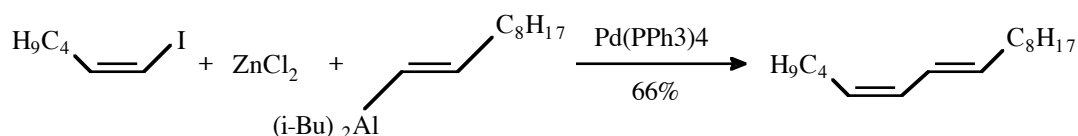


Schéma 7 - Couplages carbone-carbone via transmétallation

L'accès à des polyènes et des énones de configuration parfaitement contrôlée constitue une ouverture considérable vers des produits naturels et analogues (phéromones, énynes, diénynes...). En effet, les couplages stéréospécifiques sont possibles, et ont été appliqués avec succès à la synthèse stéréosélective de phéromones. Dans l'exemple présenté (Equation 8), la réaction passe par une double transmétallation, de l'aluminium au zinc puis au palladium [54].



Equation 8 - Couplages par transmétallation : synthèse de phéromone

4.2. LA RÉACTION DE SONOGASHIRA

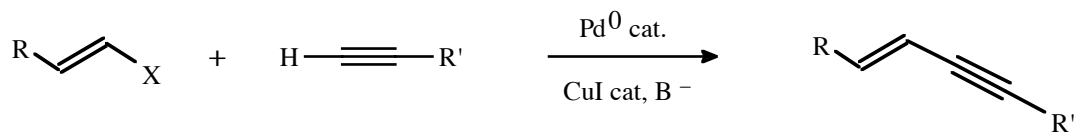


Schéma 8 - Réaction de Sonogashira

Cette réaction, très utile pour la préparation sélective d'ène-diynes fragiles et de polyènes d'intérêt biologique, elle a notamment été appliquée à l'élaboration d'antitumoraux, consiste à introduire un substrat organique hybridé sp^2 sur un acétylénique (couplage $\text{sp}^2\text{-sp}$) [55] (Schéma 8.). L'utilisation d'un co-catalyseur (CuI) permet d'activer l'acétylénique vrai, rendant la réaction aisée avec les complexes du palladium. Ce couplage a également été réalisé en milieu aqueux, en l'absence de CuI, ce qui permet, et l'on pourrait généraliser cette observation à nombre d'autres processus catalysés par le palladium, non seulement de faciliter l'extraction et/ou le recyclage du catalyseur (milieu biphasique), mais aussi d'en accroître la sélectivité.

4.3. LA RÉACTION DE SUZUKI



Schéma 9 - Réaction de Suzuki

Consistant à effectuer un couplage $\text{sp}^2\text{-sp}^2$ de dérivés du bore avec un composé halogéné vinylique ou aromatique [56] (Schéma 9), cette réaction présente un grand intérêt synthétique, de par sa sélectivité, et de la non-toxicité des composés du bore

Nous verrons plus loin que le groupement silylé peut, en fonction des conditions réactionnelles et de la nature de ses substituants, être utilisé comme *super-proton* ou comme équivalent d'un groupe hydroxyle.

En effet, l'oxydation de la liaison C–Si en liaison C–OH, découverte indépendamment, par Tamao, Kumada et Fleming^[16], a étendu notablement le domaine d'utilisation des composés organosilylés en synthèse organique. Cette transformation étant *stéréospécifique*, il était important de la décrire succinctement dans le cadre de cette revue car le silicium est souvent oxydé après avoir joué son rôle dans le stéréocontrôle d'une réaction. Dans l'exemple illustré par le schéma 8, le groupement PhMe₂Si contrôle la stéréochimie du centre en α de l'ester pendant l'alkylation pour être ensuite converti en groupement hydroxyle avec **réretention de configuration**. La réaction a été réalisée indépendamment sur les deux diastéréoisomères, ce qui permet de lever toute ambiguïté quant à la stéréospécificité du processus. L'oxydation de la liaison C–Si procède en une ou deux étapes en fonction de la nature du groupement silylé. Le mécanisme implique probablement une attaque nucléophile du peracide (ou de H₂O₂) sur le silicium, suivie d'une migration des groupements R du silicium vers l'oxygène du peracide. Ce mécanisme est très similaire à celui proposé pour l'oxydation des organoboranes ou encore l'oxydation de Baeyer-Villiger.

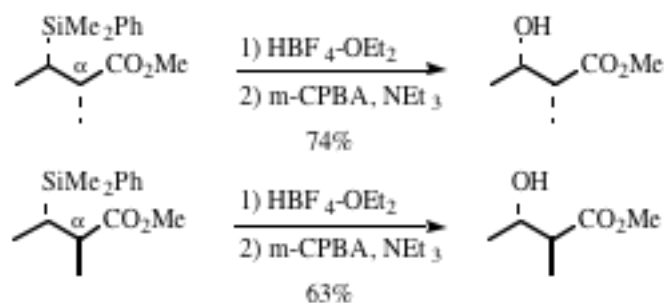


Schéma 8

2. LE SILICIUM ET LE CONTRÔLE DE LA STÉRÉOCHIMIE DES SYSTÈMES OLÉFINIQUES

Le contrôle de la géométrie des oléfines est un problème important en synthèse organique car de nombreux intermédiaires de synthèse et de produits naturels présentent le système oléfinique (phéromones) ou polyoléfinique (vitamines). Bien que ce problème ait souvent été résolu efficacement par l'intermédiaire des réactions de Wittig ou de Julia, les composés organosilylés peuvent s'avérer des intermédiaires de choix dans ce contexte. Aussi, ce chapitre est-il destiné à procurer un aperçu sur l'utilisation bénéfique de la chimie du silicium dans l'optique du contrôle de la géométrie de formation d'une double liaison.

2.1. ELIMINATION DE PETERSON ^[17]

Le traitement de β -hydroxysilanes en milieu acide ou basique conduit *stéréospécifiquement* aux oléfines *E* et *Z*, globalement par élimination des groupes R_3Si et OH ^[17]. La stéréochimie de l'oléfine dépend uniquement de la configuration relative initiale du β -hydroxysilane et des conditions réactionnelles.

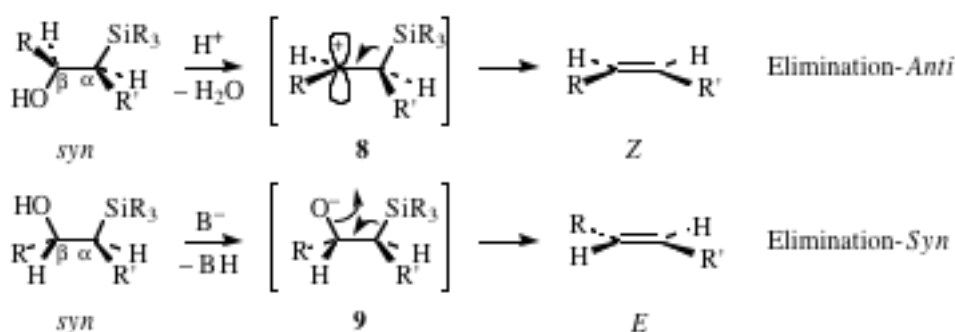


Schéma 9

En milieu acide, la protonation de l'alcool et l'élimination d'eau conduisent à la formation d'un carbocation en β du silicium (8), suivi du clivage de la liaison C–Si (élimination *anti*, Schéma 9). Dans ce cas, la rotation autour de la liaison C_α – C_β est plus lente que le clivage de la liaison C–Si, assurant ainsi la *stéréospécificité* du processus. En milieu basique, le mécanisme est une élimination-*syn* du groupe R_3SiO (9), très similaire à celle du groupe R_3PO dans la réaction de Wittig. Ainsi, un seul diastéréoisomère du β -hydroxysilane permet de préparer les deux oléfines avec des rendements généralement excellents.

Kita a développé une méthode d'accès aux esters α,β -insaturés *E* et *Z*, basée sur l'élimination de Peterson de β -hydroxysilanes tels que **10** (Schéma 10) ^[17]. L'intérêt de la méthode réside dans l'obtention du β -hydroxysilane *syn* **10** de manière très stéréocontrôlée (*syn*/*anti* > 98 : < 2). Le traitement de ce dernier dans des conditions acides ou basiques conduit aux oléfines désirées avec des rapports *E/Z* et *Z/E* très élevés.

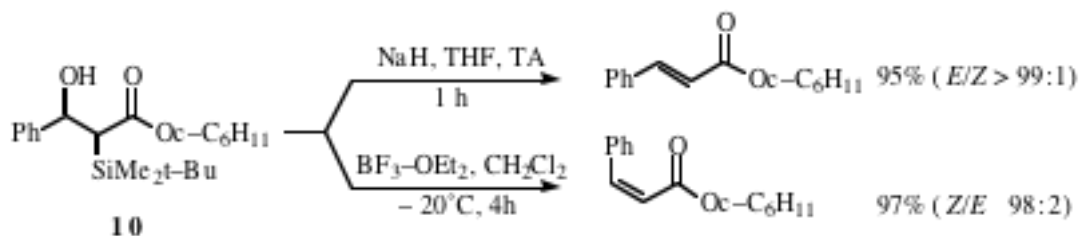
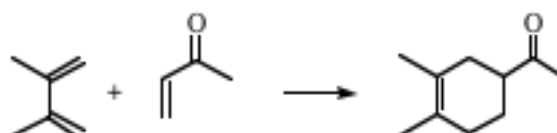


Schéma 10

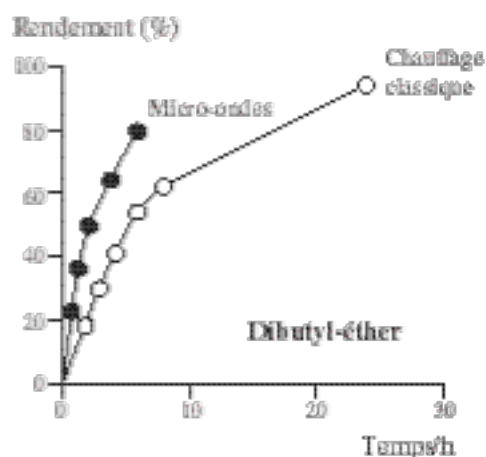
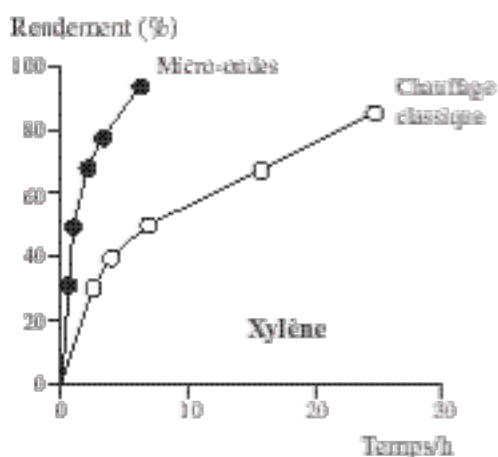
L'intermédiaire **9** impliqué dans l'élimination de Peterson catalysée par les bases peut également être généré à partir d'époxydes, par traitement de ces derniers avec un silyl-anion (Schéma 11) ^[18].

Les profils des cinétiques de réactions menées au reflux sous micro-ondes ou par chauffage classique sont quasi-superposables aussi bien en présence d'acide sulfurique que de gel de silice comme catalyseur. Il faut donc utiliser un solvant non polaire pour observer (s'ils existent) des effets spécifiques des micro-ondes.

Exemple : cycloaddition de Diels-Alder^[60]

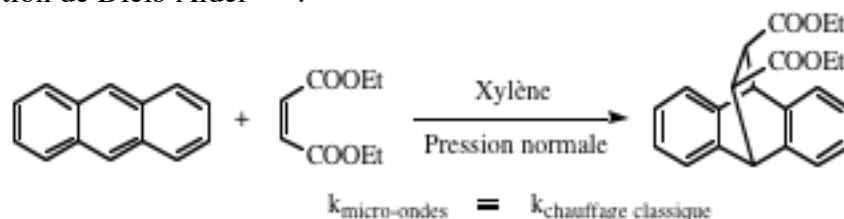


L'accélération à 95°C de la réaction en milieu homogène sous micro-ondes est optimale (x8) quand elle est conduite dans le xylène plutôt que dans le di-*n*-butyl-éther (x2), solvant plus polaire.

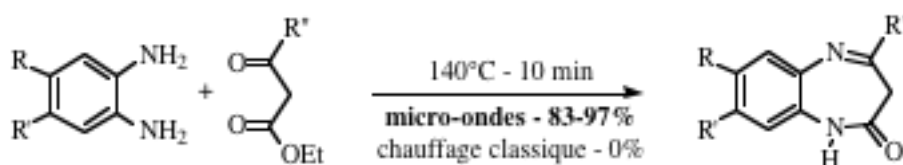


La nature des réactifs ou le mécanisme de la réaction semblent jouer un rôle fondamental. Ce fait apparaît clairement si on compare les deux résultats ci-dessous pour des réactions menées dans un solvant non polaire (le xylène), n'absorbant donc pas les micro-ondes.

◆ Réaction de Diels-Alder^[61] :



◆ Synthèses d'aryl diazépines^[62] :



2.4.2. Le carbonyle

Dans les aldéhydes et les cétones saturés, le squelette carboné du groupement carbonyle est constitué de deux orbitales moléculaires σ et σ^* résultant de la combinaison des orbitales hybrides sp^2 de l'atome de carbone et sp de l'oxygène, les deux autres lobes centrés sur le carbone étant engagés avec les orbitales des atomes adjacents. La combinaison des orbitales $2p_z$ du carbone et de l'oxygène forme le système des orbitales moléculaires liantes π et antiliantes π^* (Figure 5).

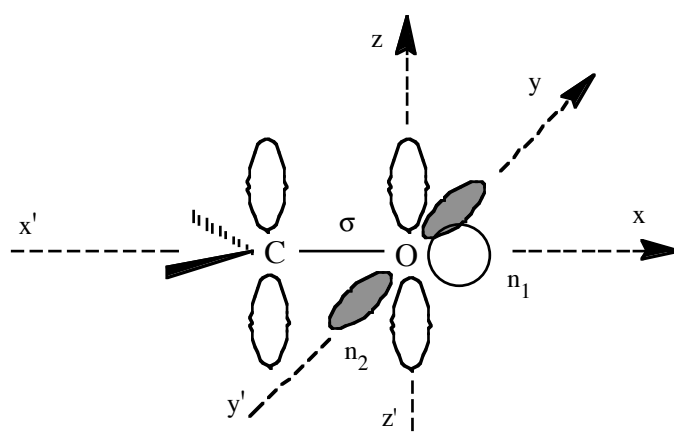


Figure 5 - Orbitales moléculaires du groupe carbonyle

Les quatre électrons de l'atome d'oxygène non engagés dans ces liaisons se répartissent en deux orbitales non-liantes n_1 , constituée d'une orbitale atomique d'hybridation sp orientée selon l'axe xx' , et n_2 , correspondant à l'orbitale $2p_y$ pure non utilisée. Dans la photochimie des dérivés carbonylés, c'est l'orbitale n_2 qui joue un rôle prépondérant et nous ne considérerons que celle-ci par la suite en la nommant plus simplement n .

Les différentes orbitales moléculaires peuvent être classées par ordre d'énergie croissante selon la séquence : $\sigma < \pi < n < \pi^* < \sigma^*$. Le diagramme énergétique des orbitales moléculaires du groupement carbonyle est donné dans la Figure 6.

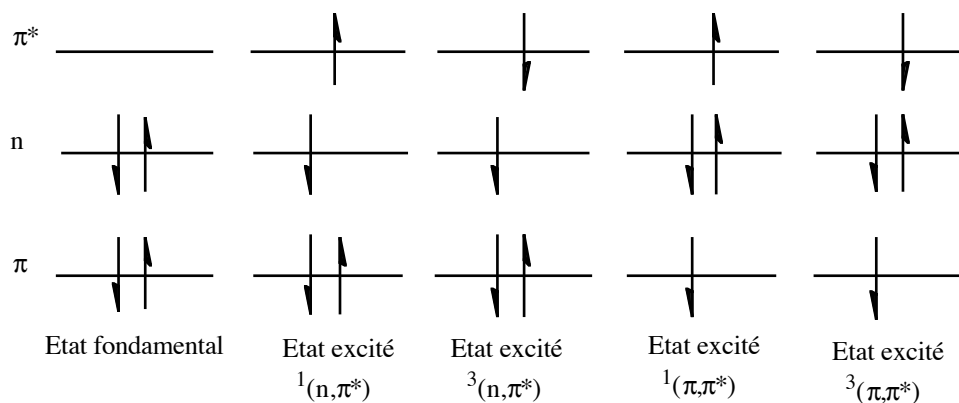


Figure 6 - Etats fondamental et excités du chromophore carbonyle

ammonium quaternaire R_4N^+ , la fonction ester sur le site 2 est réduite en alcool avec 72% de rendement. En présence de l'ion NH_4^+ , la cétone portée par le site 9 est réduite en alcool avec une sélectivité pour le groupement hydroxyle de 40% pour la position α et de 24% pour la position β ; en utilisant des ions tels que Ca^{2+} ou Mg^{2+} au sein de l'électrolyte support, le groupement R_2O porté par le site 10 est réduit avec 43% de rendement.

Par ailleurs, un certain nombre de groupes fonctionnels considérés comme étant plus ou moins chimiquement réactifs (acides, anhydrides, esters, alcènes, chlorures d'alkyles) se trouvent être difficiles voire impossibles à réduire électrochimiquement. C'est exactement l'inverse pour d'autres fonctions telles que les bromures et les iodures d'aryles ainsi que les polyhalogénures géminés. A partir de ces constatations, il est possible d'envisager une multitude de combinaisons faisant intervenir alternativement les méthodes chimiques et électrochimiques.

L'électrochimie peut être utilisée pour remplacer en oxydation et en réduction les oxydants et réducteurs classiques mais il peut parfois s'avérer qu'elle présente un comportement tout à fait différent de celui de la réaction chimique classique qu'elle pourrait remplacer comme l'illustre la Figure 4^[10].

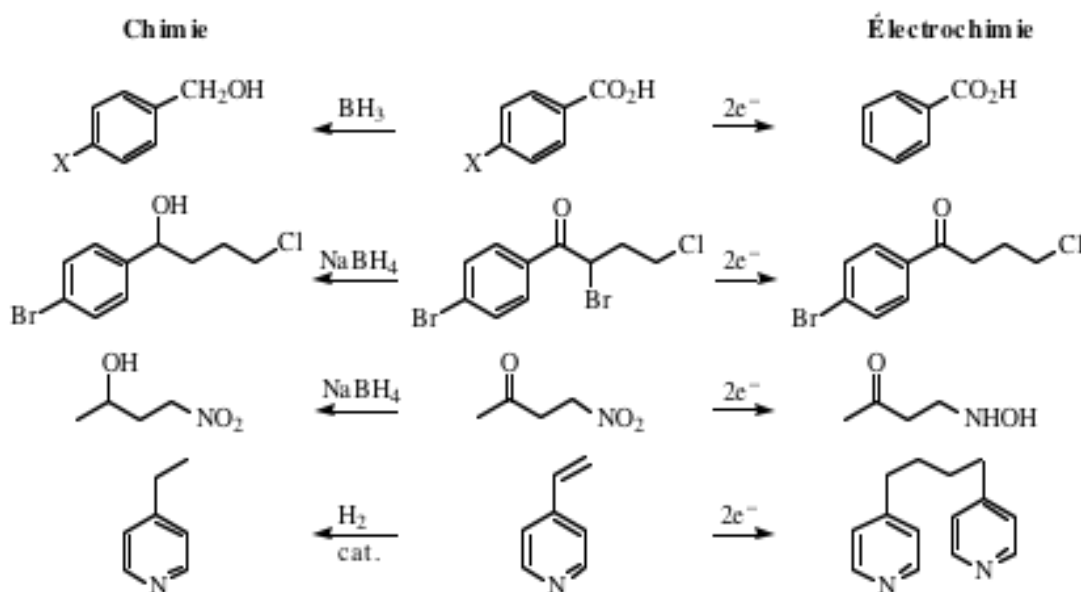


Figure 4 - Illustration de la complémentarité entre processus chimique et électrochimique

L'électrosynthèse permet de réaliser un très grand nombre de réactions dont l'accès est difficile par voie chimique classique. C'est ainsi une méthode de choix pour les produits à haute valeur ajoutée en pharmacologie et pour la synthèse de dérivés naturels pour lesquels il faut agir sur une fonction particulière sans toucher aux autres. La Figure 5 illustre quelques exemples de synthèses qui ne peuvent se faire que par voie électrochimique.

4. LA SYNTHÈSE PARALLÈLE, SIMULTANÉE DE PEPTIDES

La synthèse d'un peptide est réalisée classiquement par condensations successives d'acides α aminés sur un support solide selon la méthode de Merrifield (Schéma 1).

Le support est constitué par des billes de polystyrène portant des fonctions chlorométhyle. Le premier acide α aminé est greffé soit directement sur les groupements chlorométhyles, soit le plus souvent par l'intermédiaire d'un bras (linker) dont les propriétés sont choisies de telle manière que l'on pourra cliver le peptide formé en fin de synthèse sans altérer le peptide. Le diamètre des billes de résines est d'environ 0,1 mm et chacune permet de synthétiser environ 100 picomoles d'un peptide donné, soit environ 10^{13} molécules de peptide par bille. Dans un gramme d'une telle résine, il y a environ $2,9 \cdot 10^6$ billes.

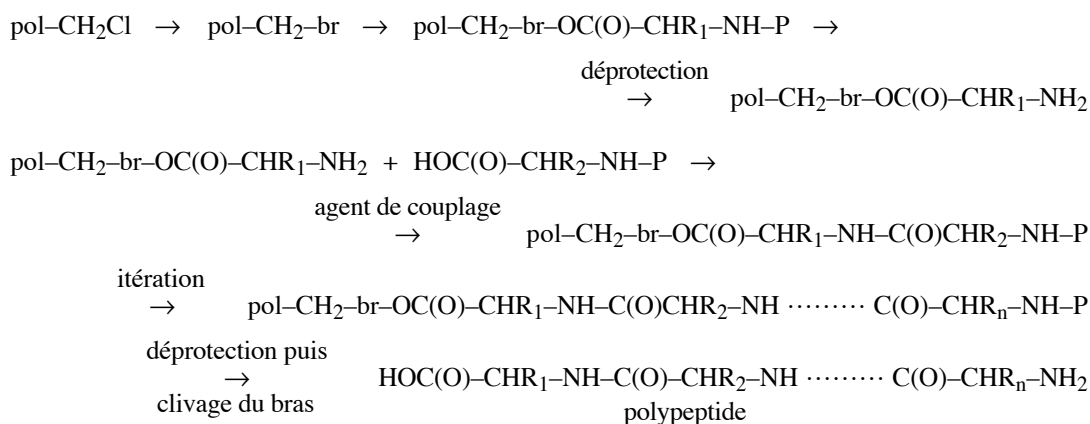


Schéma 1

Dans les années quatre-vingts, les immuno-chimistes cherchaient à établir la structure des épitopes immuno-dominants de protéines virales. Pour ce faire, ils devaient disposer d'un grand nombre de peptides comprenant de 5 à 12 acides aminés. Pour synthétiser efficacement ces peptides, ils développèrent donc des méthodes de synthèse parallèle et simultanée de ces peptides. Ces synthèses sur support solide sont dites "multipins" ou "Tea Bag". Le principe de synthèse est identique à ce qui a été expliqué dans le schéma 1, mais les réactions successives de déblocage, couplage et lavage se font par immersion des supports solides dans des puits. Dans la synthèse "multipins", les peptides sont attachés à des tiges de polyéthylène ou pins. Dans la synthèse "tea-bag", les billes de polystyrène portant les peptides sont enfermés dans des sacs poreux de polypropylène.

Les peptides produits par ces synthèses parallèles ont permis d'identifier un grand nombre de sites de liaison des anticorps avec les protéines virales, mais ils ont été aussi utilisés dans les tests de criblage visant à trouver des molécules qui se lient aux récepteurs biologiques.