

Formation de liaisons Si-C pour la synthèse d'hétérocycles silylés

Méthodologies et applications

Résumé L'accès à de nouveaux hétérocycles est un perpétuel défi en chimie de synthèse. Les atomes de carbone et de silicium possèdent des similarités structurales (valence, géométrie) à l'origine d'une certaine isostérie entre ces deux éléments chimiques. C'est pourquoi la synthèse de nouveaux hétérocycles silylés par voie inter- ou intramoléculaire a suscité ces dernières années un fort intérêt pour les chimistes organiciens. Cet article reprend les différentes méthodes utilisées pour accéder à ces structures. En particulier, l'intérêt synthétique est mis en évidence au travers de l'obtention de nouvelles molécules à propriétés olfactives ou à visée thérapeutique, ainsi que leurs applications dans le domaine des matériaux.

Mots-clés Silicium, hétérocycles, liaison Si-C, cyclisation, substitution C/Si, application de dérivés silylés.

Abstract Si-C bonds formation for the synthesis of silylated heterocycles: methodologies and applications

Developing access to new heterocycles is a constant challenge in synthetic chemistry. Carbon and silicon atoms have structural similarities (valence, geometry), which are at the origin of an isostery between them. Consequently, the synthesis of new silylated heterocycles by inter- or intramolecular reactions has recently emerged as a strong challenge for organic chemists. In this article, the different methods developed to access these structures are reported. In addition, the synthetic interest will be proved with some applications in the field of fragrances, pharmacy or materials.

Keywords Silicon, heterocycles, Si-C bond, cyclisation, C/Si swap, silylated derivatives application.

L'incorporation d'un atome de silicium dans un composé organique permet de moduler ses propriétés chimiques et physico-chimiques, un phénomène particulièrement utilisé en chimie médicinale. Mais l'isostérie carbone-silicium est aussi intéressante dans le domaine des matériaux, les composés organo-silylés apparaissant comme des substrats attractifs pour viser des performances ciblées, en particulier dans le domaine de la luminescence et plus particulièrement de la fluorescence. Ces dernières décennies, les chimistes de synthèse se sont ainsi intéressés à étudier l'impact du remplacement d'un atome de carbone par un atome de silicium sur les propriétés physico-chimiques des composés cibles mais également sur les propriétés biologiques dans le cas de molécules bioactives. Dans cet article, nous présentons, de manière non exhaustive, une série de transformations chimiques permettant la formation de liaisons Si-C et ainsi l'accès à des hétérocycles silylés, que nous illustrerons par trois exemples représentatifs du remplacement d'un atome de carbone par un atome de silicium appliqué dans le domaine de la santé, des cosmétiques et des matériaux [1].

Formation de liaisons Si-C par activation d'un chlorosilane

La première méthode ayant permis la formation de liaisons Si-C, toujours fortement employée, repose sur une méthodologie analogue à celle utilisée pour la création de liaisons C-C. En effet, elle consiste en une simple substitution nucléophile d'un groupement partant porté par un atome de silicium. Cette réaction est d'autant plus favorisée que l'atome de silicium est fortement électropositif (C : 2,55 vs. Si : 1,9 sur l'échelle de Pauling).

Cette approche a été utilisée dès les années 1950, avec par exemple la synthèse de diphénylphénoxasilines par Hitchcock (figure 1) [2]. Elle repose sur un double échange brome/lithium

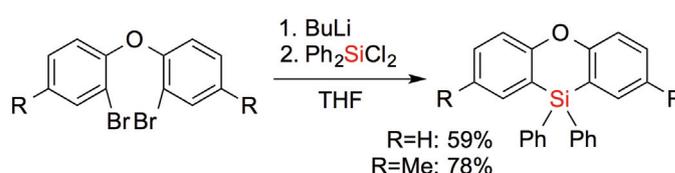


Figure 1 - Synthèse de diphénylphénoxasilines.

permettant d'obtenir des composés dilithiés, qui par ajout de diphényldichlorosilane permet l'obtention des composés cibles, possédant des propriétés électroniques intéressantes, avec des rendements de 59 et 78 %. Cette réaction a été réalisée la même année par Gilman à partir des dérivés non halogénés *via* une double orthoméallation [3].

Par la suite, le groupe de Malacria et Fensterbank a mis en place une synthèse rapide de 3-silapipéridines, au cours de laquelle la formation du cycle à six chaînons repose sur une double substitution nucléophile entre le chloro(bromométhyl)diméthylsilane et une espèce dianionique issue d'une allylamine protégée (figure 2). Cette approche permet aux auteurs d'effectuer ensuite une étape de fonctionnalisation menant à l'obtention de plusieurs silapipéridines, motifs pouvant être utilisés pour la synthèse d'analogues silylés de produits d'intérêt biologique [4].

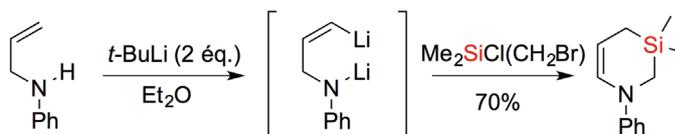


Figure 2 - Synthèse de 3-silapipéridines.

Dans le cadre d'une étude structure-activité pour divers traitements médicamenteux, Amedys Pharmaceuticals a synthétisé, en 2005, une librairie de benzo-1,4-azasilines par une

approche similaire. Le réactif de Grignard dianionique issu du composé dibromé est condensé sur le dichlorodiméthylsilane pour conduire au lactame correspondant qui est ensuite réduit puis débenzylé (figure 3) [5]. La méthode a également servi à la préparation de benzo-1,4-oxasilines.

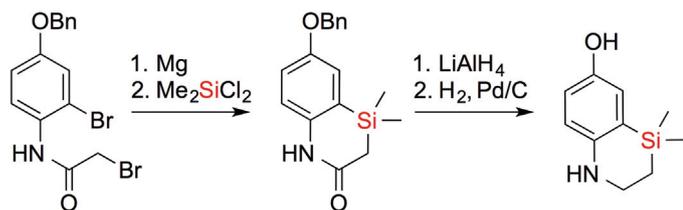


Figure 3 - Synthèse de benzo-1,4-azasilines.

Bien qu'une similarité existe entre le carbone et le silicium, ils diffèrent par la présence d'une couche électronique supplémentaire sur l'atome de silicium. Ainsi, à la différence du carbone, le silicium peut exister sous une forme hypervalente à 18 électrons, et donc réagir comme un électrophile en présence d'un nucléophile fort. Depuis la fin des années 1950, il a été montré que les composés possédant un groupement de type chlorométhylsilane engendraient la formation d'un produit de réarrangement issu d'une addition nucléophile sur l'atome de silicium suivie d'une migration du nucléophile ou d'un groupement préalablement porté par le silicium (figure 4) [6].

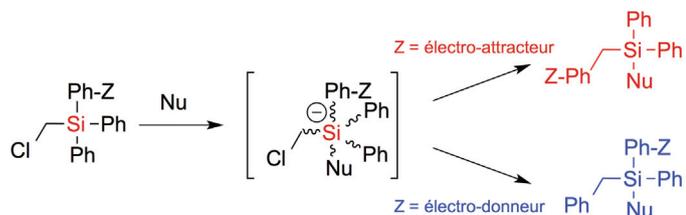


Figure 4 - Réarrangement d'un chlorométhylsilane en présence d'un nucléophile.

L'espèce pentaorganosilylée générée intermédiairement va donc engendrer la formation d'un ou de plusieurs composés en fonction de l'aptitude migratoire du nucléophile et des groupements portés par l'atome de silicium. En 2002, Shechter a étudié en détail ce réarrangement afin de rationaliser l'aptitude migratoire de divers groupements aromatiques et de permettre ainsi de classer ces derniers. Bien que cette étude soit réalisée sur des molécules essentiellement aliphatiques, elle apporte une réelle compréhension du phénomène [7].

Récemment, une collaboration entre l'équipe de Maddaluno et la société pharmaceutique Janssen-Cilag a mis à profit cette réactivité particulière des dérivés du chlorométhylsilane pour un accès à une large gamme d'hétérocycles silylés [8]. À partir d'aromatiques iodés ou bromés, un échange halogène-métal par le *n*-butyllithium conduit intermédiairement à l'aryllithium qui engendre la formation des isomères **a** et/ou **b** via l'intermédiaire silylé pentacoordiné (figure 5). La grande modularité de cette réaction a permis de faire varier la nature de l'hétéroatome (Z), mais également de l'aromatique (R-Ar). Par cette approche, une trentaine de substrats ont pu être cyclisés conduisant à des sélectivités allant de 100:0 à 0:100 et à des rendements essentiellement supérieurs à 70 %.

Une approche similaire vers des analogues germanylés a également été réalisée [9], permettant d'appliquer cette méthodologie à la synthèse d'analogues silylés et germanylés du motesanib, un inhibiteur de kinases et un agent antiangiogène [10].

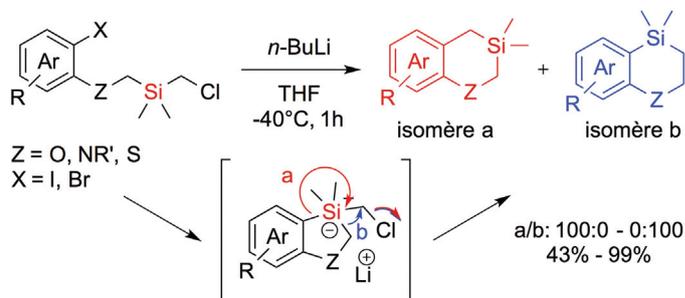


Figure 5 - Application du silicium hypervalent en sila-Matesson intramoléculaire.

Formation d'hétérocycles silylés par activation d'une liaison Si-H

La coupure de liaisons Si-H a également permis d'accéder à des silacycles de différentes tailles via des réactions intramoléculaires. L'un des premiers exemples décrit en 1973 par Fessenden concerne l'hydrosilylation pour conduire à un silacycle à cinq chaînons [11]. Les hydrures de silane peuvent aussi donner lieu à une réaction de Friedel-Crafts en passant par un ion silicénium, comme proposé par Kawashima qui a utilisé cette réaction pour synthétiser des dibenzosiloles (figure 6) [12].

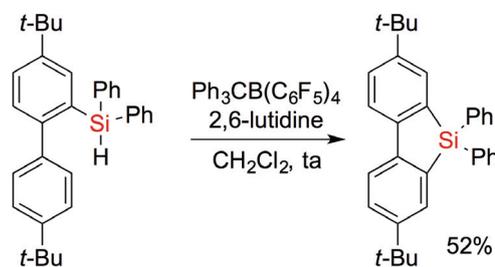


Figure 6 - Synthèse de dibenzosiloles par réaction de Friedel-Crafts.

Les composés hétérocycliques silylés peuvent également être obtenus par une réaction de couplage organométallique entre un motif Si-H et un C_{Ar}-H. Ainsi en 2005, Hartwig a montré la possibilité de former des dihydrobenzosiloles à partir de diméthylphénylsilane via une réaction de cyclisation intramoléculaire déshydrogénante, catalysée par du platine (figure 7) [13].

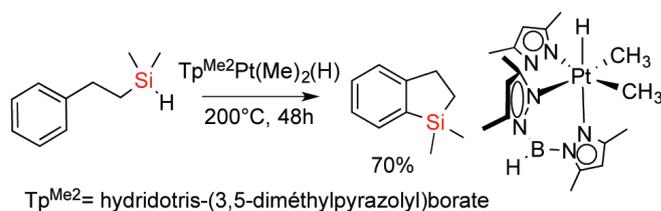


Figure 7 - Synthèse de dihydrobenzosiloles par activation CH-SiH, catalysée par du platine.

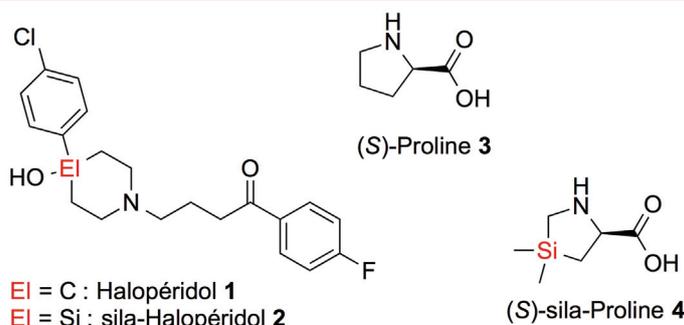
Par la suite, l'utilisation de métaux nobles a permis de rendre les conditions opératoires plus douces et de diminuer les temps de réactions. Takai a réalisé la synthèse de dibenzosiloles en utilisant le catalyseur de Wilkinson [14], alors que Gevorgyan a reporté une procédure « one-pot » de synthèse de ces composés à partir d'une hydrosilylation catalysée au nickel, suivie de l'étape de cyclisation déshydrogénante catalysée à l'iridium [15].

Formation d'hétérocycles silylés par activation d'une liaison Si-Me

Bien que relativement stable, la liaison carbone-silicium peut être coupée pour créer une autre liaison carbone-silicium

Utilisation d'hétérocycles silylés en chimie médicinale

Alors que de nouvelles molécules silylées font régulièrement l'objet de tests biologiques, l'atome de silicium trouve une place importante dans la diversité moléculaire de composés à visée thérapeutique, essentiellement dans le cadre d'une substitution d'un atome de carbone au sein de composés connus. En effet, les différences apportées par l'atome de silicium par rapport à l'atome de carbone (rayon covalent, électronégativité, acidité alcool vs. silanol...) peuvent avoir un impact considérable d'un point de vue biologique. Sans apporter de modifications ni sur le mécanisme d'action ni sur le plan de la toxicité, l'incorporation d'un atome de silicium au sein d'un composé cible peut engendrer une augmentation du potentiel pharmacologique (sélectivité, disponibilité, pharmacodynamique, pharmacocinétique...) [a]. Deux exemples sont ici traités afin d'illustrer les propriétés particulières des sila-analogues vis-à-vis de leurs composés parents : l'halopéridol **1** vs. sila-halopéridol **2** et la (S)-proline **3** vs. (S)-sila-proline **4** :



Structure de l'halopéridol, de la (S)-proline et de leurs analogues silylés.

Synthétisé à la fin des années 1950, l'halopéridol **1** est un antagoniste du récepteur D2 de la dopamine présentant une activité antipsychotique. Utilisé pour le traitement de patients atteints de schizophrénie, il entraîne malheureusement des effets secondaires extrapyramidaux provoqués par son métabolisme. La recherche de molécules analogues et particulièrement d'analogues silylés a conduit au sila-halopéridol **2** qui, contrairement au composé carboné, présente une plus grande affinité et une meilleure sélectivité en faveur du sous-récepteur hD2. Les études structure-activité réalisées par Tacke ont montré que cette différence d'affinité/sélectivité proviendrait vraisemblablement de la modification de la conformation de la sila-pipéridine par rapport à son analogue carboné, expliquée par la différence de rayon covalent entre le silicium et le carbone.

Mais le grand intérêt de cette substitution a lieu sur le plan métabolique. La substitution par un atome de silicium de l'atome de carbone de l'halopéridol **1** engendre un changement du profil pharmacologique. En effet, contrairement à l'halopéridol **1**, le sila-halopéridol **2** ne peut se métaboliser en pyridinium correspondant par déshydratation puis oxydation aromatisante, la double liaison C=Si étant particulièrement défavorisée, ce qui diminue considérablement les effets secondaires non désirables [b].

Cette substitution d'un atome de carbone par un atome de silicium a également été étudiée au sein même des acides aminés naturels, et plus particulièrement pour la (S)-proline **3** avec la préparation de la (S)-sila-proline **4** (Sip) par Cavelier *et coll.* Cet analogue silylé s'est avéré quatorze fois plus lipophile que son analogue carboné. Les auteurs ont alors voulu évaluer l'impact de cette substitution et de cette augmentation du caractère lipophile sur les propriétés pénétrantes d'un peptide utilisé comme vecteur membranaire [CF-(VRLPPP)₃]. De façon tout à fait intéressante et sans modifier ni la structure secondaire ni l'agrégation des chaînes peptidiques, l'unique substitution d'un résidu (S)-proline **3** par son analogue silylé a suffi pour augmenter par un facteur 20 la pénétration dans la cellule du peptide étudié [CF-VRLPPSip-(VRLPPP)₂] [c].

[a] Tacke R., Doerich S., Drug design based on the carbon/silicon switch strategy, *Topics in Medicinal Chemistry*, J. Schwarz (ed), Springer, **2016**, p. 29-59 ; Franz A.K., Wilson S.O., Organosilicon molecules with medicinal applications, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, p. 388.

[b] Tacke R. *et al.*, Sila-haloperidol, a silicon analogue of the dopamine (D2) receptor antagonist haloperidol: synthesis, pharmacological properties, and metabolic fate, *ChemMedChem*, **2008**, *3*, p. 152.

[c] Pujals S. *et al.*, Replacement of a proline with silaproline causes a 20-fold increase in the cellular uptake of a pro-rich peptide, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *126*, p. 8479.

via le passage par un intermédiaire pentavalent (figure 4). Une étude de Xi a notamment permis d'établir une labilité relative des substituants carbonés portés par le silicium qui sont par ordre décroissant phényle > vinyle > méthyle > isopropyle [16]. Il a ainsi développé une méthode d'accès à divers siloles avec de bons à très bons rendements via le départ d'un groupement méthyle de l'atome de silicium (coupure de la liaison Si-C) par attaque intramoléculaire d'un dérivé lithié [17]. Les réactifs de Grignard peuvent également conduire à des coupures de liaisons Si-Me comme l'a démontré Bickelhaupt. Il a ainsi pu accéder au dibenzosilole avec un rendement de 91 % à partir du 2-bromo-2'-triméthylsilyl-1,1'-diphényle (figure 8) [18].

Les métaux de transition ont également permis, dans des conditions plus douces, la formation de silacycles par rupture d'une liaison Si-C(sp³). Ainsi, Chatani a réalisé la synthèse du

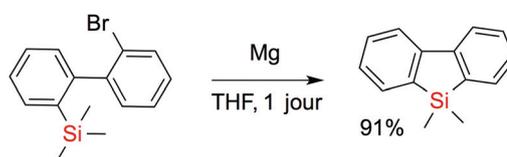


Figure 8 - Synthèse du dibenzosilole par coupure d'une liaison Si-Me à partir d'un réactif de Grignard.

dibenzosilole à partir du dérivé borylé et d'une catalyse au rhodium(I) [19].

Un second exemple de clivage de liaison Si-C(sp³) a été décrit par Xi en version intramoléculaire, à partir d'un bromure d'aryle et à l'aide d'une catalyse au palladium. Cette méthode lui a permis d'accéder aux benzosilolo[2,3-b]indoles de manière efficace (figure 9a) [20]. De façon très intéressante, en modifiant

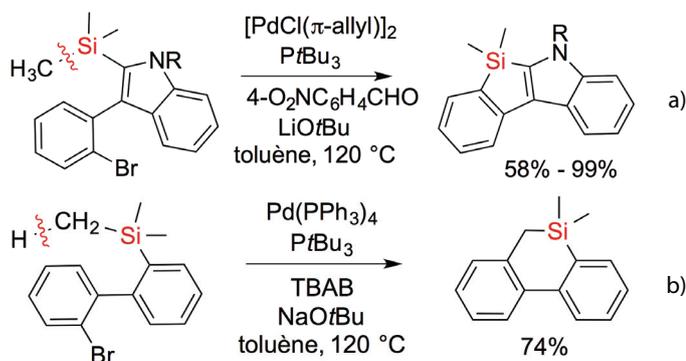


Figure 9 - Coupure d'une liaison Si-Me vs. C-H (TMS) à l'aide d'une catalyse au palladium.

les conditions opératoires, Xi a pu changer la réactivité du motif Si-Me et activer la liaison C-H du groupement méthyle,

lui permettant ainsi d'accéder à un cycle silylé à six chaînons plutôt qu'au dibenzosilole (figure 9b) [21]. Des réactions témoins sur des substrats non silylés ont été réalisées, démontrant ainsi la nécessaire présence de l'atome de silicium pour cette réactivité.

Récemment, un procédé toujours basé sur l'activation d'un proton en α d'un atome de silicium a été développé par Maddaluno, permettant d'accéder à des hétérocycles silylés dans une réaction pallado-catalysée [22]. Cette méthodologie très simple donne accès de manière efficace à deux familles de composés polycycliques pouvant être fonctionnalisés, selon le métal utilisé dans la préparation des précurseurs (organozinc ou lithien) (figure 10). Il est intéressant de noter qu'à partir d'un même composé de départ, le simple choix du métal permet d'accéder ici à l'un ou l'autre des analogues hétérocycliques souhaité.

Encadré 2

Utilisation d'hétérocycles silylés dans le domaine des matériaux

Le silicium joue également une place non négligeable dans la chimie des matériaux. En effet, comme évoqué dans l'article pour d'autres applications, l'atome de silicium peut intervenir comme élément de remplacement d'un autre élément chimique, et ainsi permettre la modification des propriétés physico-chimique du matériau, ou comme une partie inhérente du design de molécules spécifiques. Nous évoquons ici deux exemples basés sur ces deux approches : l'impact du remplacement d'un atome d'oxygène par un atome de silicium pour l'obtention de sonde fluorescente (figure A) et l'incorporation d'un pont silylé au sein de molécules possédant un système π -conjugué (figure B).

L'utilisation de l'imagerie médicale et de sondes fluorescentes permet aujourd'hui la compréhension de mécanismes biologiques complexes. C'est dans ce cadre que l'atome de silicium joue un rôle déterminant. En effet, les équipes de Xiao et de Hanaoka ont montré que le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome de silicium, au sein de la structure des molécules de rhodamines **1** et de TokyoGreens **3**, permettait de décaler la bande d'émission fluorescente de plusieurs dizaines de nanomètres, donnant accès à des sondes fluorescentes émettant dans le rouge, région du spectre de la lumière plus propice aux études en imagerie (figure A) [a-b]. Le développement de ces nouvelles molécules silylées fluorescentes **2** et **4** a permis la mise au point d'une sonde qui donne accès au dosage des ions Ca^{2+} dans le cytoplasme [c].

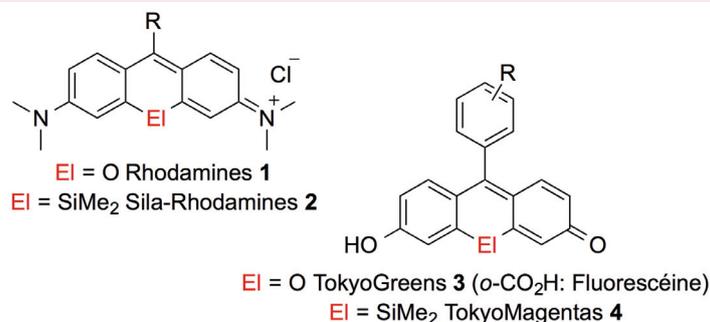


Figure A - Structures de TokyoGreens, rhodamines et analogues silylés.

Afin d'illustrer une deuxième application des molécules silylées dans le domaine des matériaux, nous pouvons citer les travaux de Shimizu et Hiyama qui ont montré que l'incorporation d'un pont silylé au sein de molécules possédant un système π -conjugué permettait d'en accroître les propriétés électroniques. Cette amélioration provient essentiellement d'une augmentation de la rigidité et de la planarité de la molécule pontée, et donc une meilleure conjugaison du système π (figure B) [d].

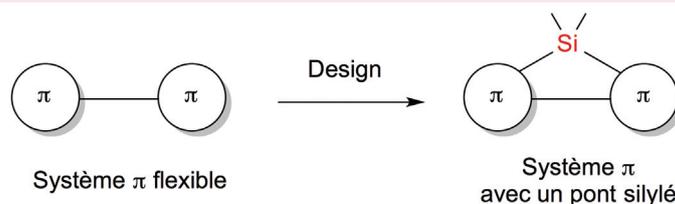


Figure B - Pont silylé au sein d'un système π -conjugué.

[a] Egawa T. *et al.*, Development of a fluorescein analogue, TokyoMagenta, as a novel scaffold for fluorescence probes in red region, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, p. 4162.

[b] Fu M. *et al.*, A design concept of long-wavelength fluorescent analogs of rhodamine dyes: replacement of oxygen with silicon atom, *Chem. Commun.*, **2008**, p. 1780.

[c] Egawa T. *et al.*, Red fluorescent probe for monitoring the dynamics of cytoplasmic calcium ions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, p. 3874.

[d] Shimizu M., Hiyama T., Silicon-bridged biaryls: molecular design, new synthesis, and luminescence control, *Synlett*, **2012**, 23, p. 973.

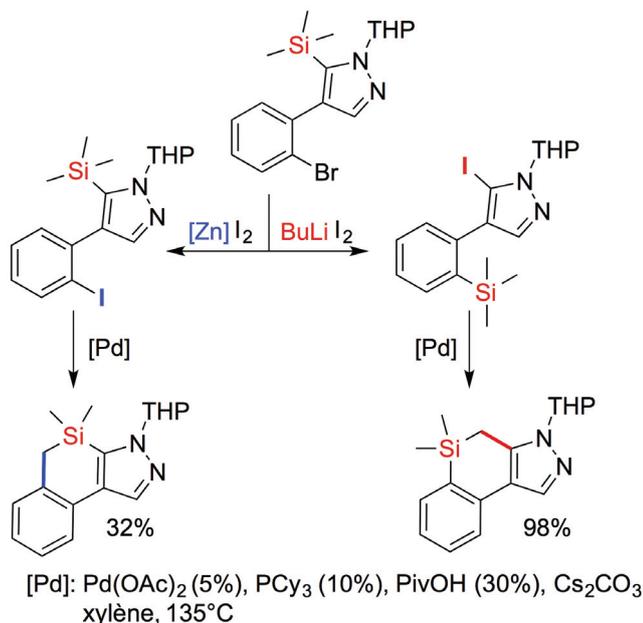


Figure 10 - Activation C-H sur un groupement TMS de pyrazole à l'aide d'une catalyse au palladium.

Insertion intramoléculaire d'une liaison Si-C sur des composés insaturés

Les hétérocycles silylés peuvent également être obtenus par insertion intramoléculaire d'une liaison Si-C sur des composés insaturés. Ainsi, les silacyclobutanes se sont avérés être de bons candidats pour l'extension de cycles. En particulier, lorsque le silicium est porteur d'une chaîne insaturée, une réaction de cycloaddition intramoléculaire peut avoir lieu en présence d'une catalyse avec un métal de transition du groupe 10. Le groupe d'Aubert s'est intéressé à l'addition oxydante du cobalt dans les benzosilacyclobutènes, ainsi qu'aux extensions de cycle correspondantes dans leurs versions inter- et intramoléculaires, cette dernière permettant l'accès à des polycycles silylés. L'insertion de CpCo(CO)₂ dans les benzosilacyclobutènes se fait de façon régiosélective dans la liaison Ar-Si du silacycle, conduisant à un complexe de cobalt intermédiaire, suivie d'une étape de cycloaddition. Cette approche permet la préparation de composés silylés comportant un atome de silicium en jonction de cycle : un défi méthodologique pour les chimistes de synthèse (figure 11) [23].

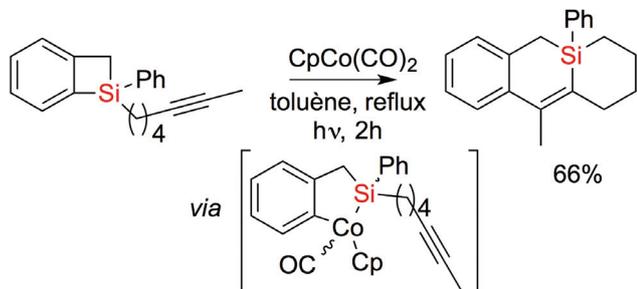


Figure 11 - Cycloaddition intramoléculaire de silacyclobutane par Co-activation d'une liaison Si-C.

Une extension stéréosélective a été réalisée par Hayashi via l'utilisation du palladium, conduisant au composé tricyclique énantiomériquement enrichi, possédant un centre stéréogène silicium en jonction de cycle, grâce à un ligand monocoordinant de type phosphoramidite chiral [24].

Formation d'hétérocycles silylés par activation d'une liaison Si-Si

Récemment, des études traitant de la silylméallation d'alcynes par activation d'une liaison Si-X à partir de différents dérivés (silylboranes, disilanes, silylstannanes...) ont été décrites. Cette activation se fait généralement à l'aide d'un métal de transition, selon une voie d'addition *syn*, et la liaison C(sp²)-X créée peut ensuite être fonctionnalisée.

La réaction de bis-silylation d'alcynes par activation d'une liaison Si-Si a été étudiée par plusieurs groupes depuis les années 1975, permettant l'introduction de deux groupements silylés au sein de la même molécule. Ainsi, Sakurai a reporté l'addition d'un disilane cyclique sur des acétylènes activés en utilisant PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur, conduisant aux composés disilacycloheptènes avec de bons rendements (figure 12) [25].

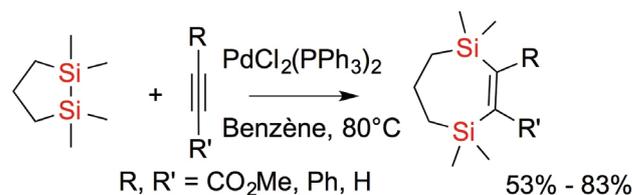


Figure 12 - Cycloadditions de disilanes cycliques sur des acétylènes activés.

Quelques exemples en version intramoléculaire ont également été décrits, permettant d'accéder à des hétérocycles silylés de différentes tailles de cycle. En 2012, Matsuda a développé la synthèse sélective des cycles silylés à quatre ou cinq chaînons par bis-silylation d'alcynes arylés [26]. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés à la régiosélectivité de l'addition, qui diverge selon le catalyseur utilisé. Ainsi, à partir d'une catalyse au rhodium(I), le produit **A** issu d'une cyclisation 5-*endo-dig* est exclusivement obtenu. À l'opposé, la régiosélectivité dévie complètement vers une cyclisation 4-*exo-dig* lorsque la réaction est catalysée par le système Pd/isocyanide, conduisant cette fois-ci au produit **B** (figure 13).

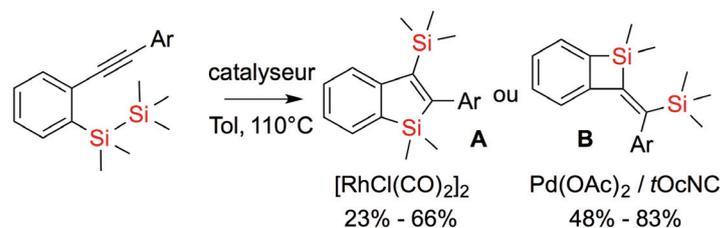


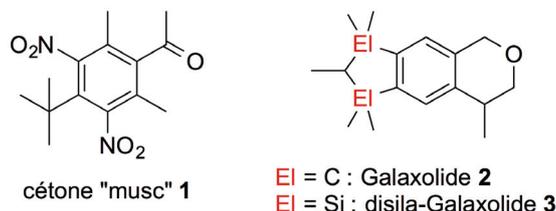
Figure 13 - Régiosélectivité lors de la bis-silylation intramoléculaire d'aryldisilanes acétyléniques.

Très récemment, une nouvelle méthodologie de bis-silapalladation sélective d'alcynes a été développée par Maddaluno [27]. Cette réaction originale a permis d'accéder à des hétérocycles silylés par activation au palladium de la liaison Si-Si des aryldisilanes suivie d'une *syn*-addition intramoléculaire de deux atomes de silicium en une seule étape sur la triple liaison d'une façon hautement régiosélective. Cette méthodologie peut être étendue à une large gamme de substrats, et la réaction s'est avérée totalement régio- et stéréosélective. Contrairement aux travaux de Matsuda, ce procédé permet d'accéder efficacement à des cycles à quatre, cinq et six chaînons, selon une addition 4-, 5- ou 6-*exo-dig* (figure 14). L'utilité synthétique de cette méthodologie a ensuite été démontrée sur une étape de post-fonctionnalisation sélective du silicium terminal.

Utilisation d'hétérocycles silylés pour les parfums et composés olfactifs

La recherche de nouvelles molécules olfactives reste un défi pour les chimistes travaillant dans le domaine des parfums et composés odorants. Depuis les années 1980 et afin de répondre à cette demande, les chimistes de synthèse ont envisagé une nouvelle approche basée sur le design de molécules silylées et leurs analyses olfactives. Pour ce faire, deux techniques ont été développées : soit la synthèse d'analogues silylés de composés connus ayant des propriétés olfactives intéressantes (remplacement d'un atome de carbone par un atome de silicium), soit la synthèse de nouvelles molécules silylées accessibles grâce à la réactivité spécifique de l'atome de silicium [a].

Afin d'illustrer cette application des molécules silylées dans le domaine des parfums et composés olfactifs, nous traitons, à titre d'exemple, le cas du galaxolide **2** et de son analogue disilylé, le disila-galaxolide **3** :



Structures du galaxolide et de son analogue silylé.

Le musc est un ingrédient indispensable en parfumerie qui a longtemps été apporté par la cétone **1**, communément appelée cétone « musc ». Elle entre dans la composition de nombreux parfums comme « Chanel N° 5 » de Chanel, « Arpège » de Lanvin, « L'Air du Temps » de Nina Ricci. Malheureusement, des problèmes d'instabilité et de réactivités photosensibles sont apparus à cause du groupement nitro présent sur la structure. Des composés présentant des propriétés olfactives similaires ont alors vu le jour, comme par exemple le galaxolide **2** qui présente une odeur de musc puissante et persistante, comportant un accent boisé et un ton fruité. Ce dernier a d'ailleurs été utilisé dans un grand nombre de parfums comme « Trésor » de Lancôme, « Spellbound » de Estée Lauder, « Dune » de Dior. Mais du fait de sa faible biodégradabilité, chimistes et parfumeurs recherchent des molécules de substitution. Dans cette optique, Tacke a étudié divers analogues silylés, et particulièrement le disila-galaxolide **3** [b]. En effet, il présente une odeur musquée certes moins forte et moins persistante, mais son parfum est particulièrement floral et possède des facettes boisées. Bien que la double substitution d'atomes de carbone par des atomes de silicium n'a pas amélioré la biodégradabilité du composé odorant, la synthèse et l'étude du composé disila-galaxolide **2** ont permis une caractérisation plus approfondie du récepteur olfactif présumé.

[a] Tacke R., Metz S., Odorant design based on the carbon/silicon switch strategy, *Chem. Biodivers.*, **2008**, *5*, p. 920.

[b] Dörrich S. et al., Disila-galaxolide and derivatives: synthesis and olfactory characterization of silicon-containing derivatives of the musk odorant galaxolide, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, p. 11396.

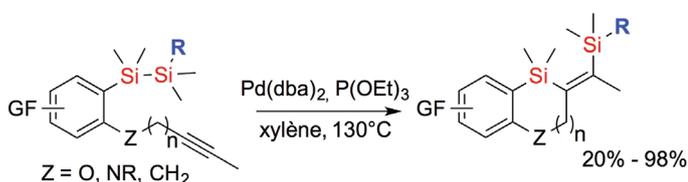


Figure 14 - Bis-silapalladation intramoléculaire d'arylsilylanes.

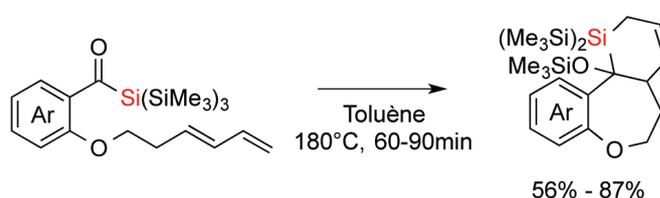


Figure 15 - Réaction intramoléculaire de Diels-Alder de silènes.

Vers de nouvelles méthodologies de synthèse de la liaison Si-C

L'incorporation d'un atome de silicium au sein d'un hétérocycle présente de nombreux avantages sur les plans électronique et stérique, dans des domaines très variés comme la santé, les parfums et les matériaux. Pour pouvoir évaluer l'activité de ces composés cibles, les chimistes de synthèse ont mis au point une large gamme de transformations permettant la formation de liaison Si-C. À travers des exemples représentatifs, nous avons montré que ces approches synthétiques sont soit basées sur des réactivités similaires à celles connues pour la formation de liaison C-C, soit spécifiques à l'atome de silicium. Les résultats encourageants des premières études d'applications obtenus pour ces composés silylés expliquent clairement la raison pour laquelle la recherche de nouvelles méthodologies de synthèse pour la formation de liaison Si-C est en plein essor, comme l'illustrent les derniers travaux de Ottosson et Steel sur la première réaction de Diels-Alder intramoléculaire de silènes (figure 15) [28].

[1] Driess M., Oestreich M., New frontiers and challenges in silicon chemistry: ISOS XVII in Berlin, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 9144.

[2] Hitchcock C.H.S., Mann F.G., Vanterpool A., Preparation and properties of 10,10-disubstituted phenoxsilanes, *J. Chem. Soc.*, **1957**, p. 4537.

[3] Oita K., Gilman H., Preparation of some derivatives of phenoxasilin, a silicon analog of xanthene, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, p. 339.

[4] Blaszykowski C., Brancour C., Dhimane A.-L., Fensterbank L., Malacria M., Towards the synthesis of 3-sila-piperidines, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, p. 1674.

[5] Miller D.J., Showell G.A., Conroy R., Dais J., Tacke R., Tebbe D., Preparation of heterocyclic substituted organosilicon compounds and their therapeutic use, Amedis Pharmaceuticals Ltd. (UK), PCT Int. Appl. WO/2005/005443A1, **2005**.

[6] Eaborn C., Jeffrey J.C., Organosilicon compounds. Part XVIII. The interaction of (aryldimethylsilyl)methyl chlorides and sodium ethoxide in ethanol, *J. Chem. Soc.*, **1957**, p. 137.

[7] Allen M.J., Arahamian S.L., Sans E.A., Shechter H., Electronic effects and the stereochemistries in rearrangement-displacement reactions of triaryl(halomethyl)silanes with fluoride and with alkoxide ions, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, p. 3561.

[8] François C., Boddaert T., Durandetti M., Querolle O., Van Hijfte L., Meerpoel L., Angibaud P., Maddaluno J., Intramolecular sila-Matteson rearrangement: a general access to silylated heterocycles, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, p. 2074.

[9] Boddaert T., François C., Místico L., Querolle O., Meerpoel L., Angibaud P., Durandetti M., Maddaluno J., Anionic access to silylated and germylated binuclear heterocycles, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, p. 10131.

- [10] Boddaert T., Querolle O., Meerpoel L., Angibaud P., Maddaluno J., Durandetti M., Towards new sila- or germa-derivatives of motesanib, *Heterocycles*, **2018**, 97, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)70.
- [11] Fessenden R.J., Kray W.D., Silicon heterocyclic compounds: ring closure by hydrosilation, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, p. 87.
- [12] Furukawa S., Kobayashi J., Kawashima T., Development of a sila-Friedel-Crafts reaction and its application to the synthesis of dibenzosilole derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 14192.
- [13] Tsukada N., Hartwig J.F., Intermolecular and intramolecular, platinum-catalyzed, acceptorless dehydrogenative coupling of hydrosilanes with aryl and aliphatic methyl C-H bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 5022.
- [14] Ureshino T., Yoshida T., Kuninobu Y., Takai K., Rhodium-catalyzed synthesis of silafluorene derivatives via cleavage of silicon-hydrogen and carbon-hydrogen bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, p. 14324.
- [15] Kuznetsov A., Gevorgyan V., General and practical one-pot synthesis of dihydrobenzosiloles from styrenes, *Org. Lett.*, **2012**, 14, p. 914.
- [16] Wang Z., Fang H., Xi Z., Cleavage of C-Si bond by intramolecular nucleophilic attack: lithiation-promoted formation of siloles from 1-bromo-4-trisubstituted silyl-1,3-butadiene derivatives, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, p. 499.
- [17] Wang C., Luo Q., Sun H., Guo X., Xi Z., Lithio siloles: facile synthesis and applications, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, p. 3094.
- [18] van Klink G.P.M., de Boer H.J.R., Schat G., Akkerman O.S., Bickelhaupt F., Spek A.L., Carbanions as intermediates in the formation of Grignard reagents, *Organometallics*, **2002**, 21, p. 2119.
- [19] Tobisu M., Onoe M., Kita Y., Chatani N., Rhodium-catalyzed coupling of 2-silylphenylboronic acids with alkynes leading to benzosiloles: catalytic cleavage of the carbon-silicon bond in trialkylsilyl groups, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, p. 7506.
- [20] Liang Y., Zhang S., Xi Z., Palladium-catalyzed synthesis of benzosilolo[2,3-b]indoles via cleavage of a C(sp³)-Si bond and consequent intramolecular C(sp²)-Si coupling, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 9204.
- [21] Liang Y., Geng W., Wei J., Ouyang K., Xi Z., Palladium-catalyzed silyl C(sp³)-H bond activation, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, p. 1537.
- [22] Mistico L., Querolle O., Meerpoel L., Angibaud P., Durandetti M., Maddaluno J., Access to silylated pyrazole derivatives by palladium-catalyzed C-H activation of a TMS group, *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, p. 9687.
- [23] Agenet N., Mirebeau J.-H., Petit M., Thouvenot R., Gandon V., Malacria M., Aubert C., Synthesis of 4:5-benzo-1-cobalato-2-silacyclopentenes and their reactions with alkynes and alkenes: an expedient route to silicon-containing polycyclic frameworks, *Organometallics*, **2007**, 26, p. 819.
- [24] Shintani R., Moriya K., Hayashi T., Palladium-catalyzed enantioselective desymmetrization of silacyclobutanes: construction of silacycles possessing a tetraorganosilicon stereocenter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 16440.
- [25] Sakurai H., Kamiyama Y., Nakadaira Y., Novel [σ + π] reactions of hexaorganosilanes with acetylenes catalyzed by palladium complexes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, p. 931.
- [26] Matsuda T., Ichioka Y., Rhodium-catalyzed intramolecular trans-bis-silylation of alkynes to synthesize 3-silyl-1-benzosiloles, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, p. 3175.
- [27] Ahmad M., Gaumont A.-C., Durandetti M., Maddaluno J., Direct syn addition of two silicon atoms onto a C≡C triple bond by Si-Si bond activation: access to reactive disilylated olefins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56, p. 2464.
- [28] Czyzewski M. et al., The first intramolecular silene Diels-Alder reactions, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, p. 2919.

Muriel DURANDETTI*,

maitre de conférences au Laboratoire COBRA (UMR 6014),
Université de Rouen-Normandie/INSA Rouen/CNRS, Rouen.

Thomas BODDAERT

maitre de conférences à l'Institut de Chimie Moléculaire et des
Matériaux d'Orsay (ICMMO, UMR 8182), Faculté des Sciences
d'Orsay de l'Université Paris-Sud.

* muriel.durandetti@univ-rouen.fr

Dernière parution de la collection **CHIMIE ET...**

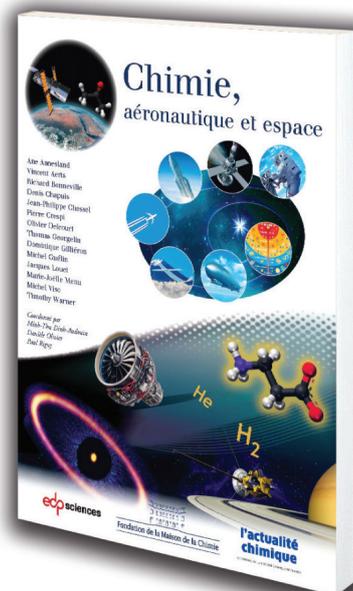
Paru en Septembre 2018

Chimie, aéronautique et espace

Coordination éditoriale par M.-T. Dinh-Audouin, D. Olivier et P. Rigny

Malgré les difficultés concrètes dues au manque de combustible fossile qui s'esquisse, le transport aérien reste une priorité. La mondialisation galopante impose des contacts humains réels entre pays différents, aux extrémités du monde. L'utilisation des satellites pour les télécommunications est devenue indispensable, par exemple pour le développement d'Internet ou pour les GPS. Les demandes de surveillances tous azimuts par les drones ou par les petits satellites se multiplient. Tout indique que l'utilisation de l'espace, l'un des grands thèmes de la technologie actuelle, le restera pour les années qui viennent.

On trouvera dans ce livre l'exposé des multiples objectifs des recherches qui nous préparent le futur en matière de transport aérien et d'exploration de l'espace. Pour réussir les projets souvent aussi ambitieux que hardis, la recherche est sollicitée de façon majeure. Cette recherche, c'est dans une large mesure celle de nouveaux matériaux, métaux rares, composites ou matières plastiques de haute performance. Autant dire que cet ouvrage regorge d'exemples d'applications de cette vaste et féconde discipline qu'est la chimie, exposés par des professionnels spécialistes des laboratoires de recherche et des industries.



ISBN : 978-2-7598-2283-6
272 pages couleur
Prix : 25 € TTC

Commandez en ligne sur laboutique.edpsciences.fr

edp sciences