

# LO 26 : Le soufre en chimie organique

## Remarques générales

### ○ Principe de la leçon

L'épreuve de leçon de chimie comporte trois phases :

- Une phase de **préparation** de 4h, à l'aide d'ouvrages disponibles dans la bibliothèque
- Une phase de **présentation** de la leçon elle-même : au maximum 50 minutes, sans interruption du jury
- Une dernière phase de **questions posées par le jury**, le temps global avec la présentation de la leçon n'excédant en général pas 60 minutes.

Lors de la phase de présentation de leçon, il convient de porter un intérêt particulier à certains détails :

- Parlez distinctement et regardez votre auditoire (comme si vous étiez devant une classe).
- Utilisez des définitions et des termes précis, scientifiques et adaptés à votre discours.
- Attention à la gestion et à la présentation du tableau : essayez d'avoir une écriture soignée et lisible. N'écrivez pas partout. Pensez à utiliser des craies de couleurs, à encadrer... Évitez les abréviations abusives, les fautes d'orthographe ou de grammaire.

Concernant l'écriture des mécanismes, soyez rigoureux : les doublets liants et non liants doivent être écrits (surtout pour des leçons à programme) ; les flèches de mécanismes doivent partir des doublets et jamais des charges formelles.

- Pour les transparents (qui sont manuscrits : vous ne disposez pas de photocopieurs) : utilisez-les à bon escient. Ils doivent être peu nombreux et apparaître comme indispensables à la présentation de votre leçon. Un transparent ne doit pas être une excuse pour ne pas écrire un mécanisme, effectuer un calcul au tableau. Prenez le temps de les décrire et de les expliquer correctement. Faites particulièrement attention à ne pas les masquer (c'est-à-dire à ne pas être devant le rétroprojecteur !).

Vous aurez *a priori* à votre disposition une flexcam qui vous permettra de projeter sur une télévision (*via* une petite caméra) des schémas, tableaux, molécules... à partir d'un livre. Attention à la lisibilité du document que vous projetez. Vous pourrez également utiliser un vidéo projecteur si vous le souhaitez.

- Le rythme de la leçon doit être soutenu et dynamique.
- Le temps de présentation est très important : 30 minutes, c'est trop court (et vous aurez droit éventuellement à pléthores de questions du jury puisqu'il restera du temps !) ; au-delà de 50 minutes, vous serez interrompu.

Enfin, une fois votre leçon présentée, n'oubliez pas la dernière phase de questions : ne vous relâchez pas !!

# Proposition de plan

## I-Présentation

- 1-Propriétés physico-chimiques du soufre
- 2-Présentation des dérivés organosoufrés
- 3-Réactivité

## II-Propriétés nucléophiles

- 1-Nucléophilie des thiolates : synthèse de thioéthers
- 2-Nucléophilie des thiols : synthèse et utilisation de thiocétals
  - a-Synthèse des thiocétals
  - b-Utilisation des thiocétals
- 3-Nucléophilie des sulfures : formation d'ylures
  - a-Formation d'ylures de sulfonium
  - b-Formation d'ylures de sulfoxonium

## III-Propriétés électrophiles

- 1-Sulfonation des composés benzéniques
- 2-Chloration des alcools par  $\text{SOCl}_2$
- 3-Oxydation ménagée des alcools : réaction de Swern

## IV-Influence du soufre sur la réactivité : création de liaisons C-C

- 1-Umpolung
- 2-Réactivité des ylures de soufre sur les carbonyles
  - a-Réaction des ylures de sulfoniums : formation d'époxydes
  - b-Régiosélectivité d'addition sur les énones
    - $\alpha$ -Cas des ylures de sulfoniums stabilisés
    - $\beta$ -Cas des ylures de sulfoxoniums

### ○ Bibliographie utilisée

*Chimie organique*, Clayden, greeves, Warren, Wothers, , éditions De Boeck.

*Traité de chimie Organique*, Vollhardt, Schore, 2ème édition.

*Organosulfur chemistry*, G.H. Whitham, Oxford Chemistry Primers , n°33.

*Chimie organique expérimentale*, M Blanchard-Desce, B. Fosset, F. Guyot, L. Jullien, S. Palacin, édition Hermann

*Chimie organique*, Allinger

## Introduction

### ○ *Prérequis*

Cette leçon suppose que l'élève possède une formation générale en chimie organique solide. On supposera acquises les réactions de substitutions nucléophiles, de substitutions électrophiles. La chimie des carbonyles (notamment la réaction de Wittig) ainsi que les réactions classiques d'oxydoréduction et de protections de fonctions sont supposées connues.

On n'abordera pas ici la chimie radicalaire utilisant des dérivés soufrés ni l'implication de ces derniers dans des réactions de transpositions ou encore en tant qu'inducteur chiral.

### ○ *Introduction*

Le soufre et ses dérivés sont présents dans la vie de tous les jours. Ils sont usuellement connus pour leur odeur (agréable pour la truffe ou le café, épouvantable pour la mouffette par exemple). Ils sont également impliqués dans la fabrication du collagène (protéine fibreuse la plus abondante du corps humain). Beaucoup de dérivés soufrés sont par ailleurs utilisés dans le domaine pharmaceutique comme les sulfamides tels le Feldène (remède contre l'arthrite) ou encore les antibiotiques de la famille de la pénicilline.

Concernant le domaine de la synthèse organique, la chimie des dérivés organosoufrés est actuellement très développée. En effet, comme nous allons le voir au cours de cette leçon, le soufre est un élément très versatile, présentant une palette très étendue de réactivité : potentiellement nucléophile, électrophile, oxydable, stabilisant les cations et les anions, le soufre présente une chimie extrêmement riche, fine et sélective.

# I-Présentation

## 1- Propriétés physico-chimiques du soufre

Le soufre S est un élément de la troisième période appartenant au groupe VI du tableau périodique et placé juste en dessous de l'élément oxygène.

Électronégativité : le soufre est beaucoup moins électronégatif que l'oxygène mais possède presque la même électronégativité que le carbone selon l'échelle de Pauling :

Élément	C	O	S
Électronégativité	2,5	3,5	2,6

La réactivité de la liaison C-S ne peut ainsi s'expliquer par la polarisabilité de la liaison carbone-soufre.

Forces de liaisons : les liaisons formées entre le soufre et le carbone, l'hydrogène ou lui-même<sup>1</sup> sont de forces raisonnables : ces liaisons sont assez fortes pour former des composés stables et assez faibles pour se rompre.

	Énergie de liaison en fonction de X (kJ.mol <sup>-1</sup> )		
	X=C	X=S	X=H
C-X	376	362	418
O-X	330		435
S-X	362	301	364

On peut noter en particulier que la liaison SH est bien plus faible que la liaison OH : les dérivés thiols peuvent ainsi participer à des réactions radicalaires<sup>2</sup> (ce qui n'est pas le cas des alcools).

◆ Appartenant à la deuxième rangée du bloc p du tableau périodique, le soufre possède des orbitales d proches en énergie qui lui permettent d'avoir des degrés d'oxydation très variés (de -2 à +6) et des coordinences variant de 0 à 7.

Contrairement à leurs analogues oxygénés (les alcools) les thiols, placés en conditions oxydantes voient le soufre s'oxyder (et non le carbone adjacent) : ils peuvent ainsi s'oxyder notamment en sulfoxydes voire en sulfones. Il existe par conséquent une très grande variété de composés organosoufrés.

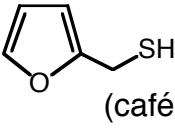
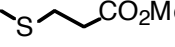
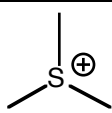
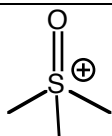
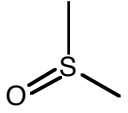
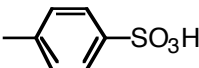
## 2- Présentation des composés organosoufrés

On se restreindra ici à la présentation de quelques composés organosoufrés di, tri et tétravalents que l'on rencontrera au cours de cette leçon.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Le soufre cristallise sous forme de molécule S<sub>8</sub>.

<sup>2</sup> Cette réactivité ne sera pas abordée dans cette leçon.

<sup>3</sup> Beaucoup d'autres dérivés soufrés existent : acide sulfénique (RSOH), thiocétone (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=S), acide sulfinique (RSOOH), acide sulfonique (RSO<sub>2</sub>H)...

NOM	STRUCTURE	EXEMPLE	REMARQUES
Thiol (ou mercaptant)	RSH	 (café)	Odeur forte (parfois mauvaise)
Disulfure	RSSR'	 (ananas)	Liaison importante pour la réticulation des protéines
Sulfure (ou thioéther)	RSR'		
Sel de sulfonium	RR'R''S <sup>+</sup>		Réactifs importants
Sel de sulfoxonium	RR'R''S <sup>+</sup> O		Réactifs importants
Sulfone	RR'SO <sub>2</sub>		Stabilisateur d'anions
Acide sulfonique	RSO <sub>3</sub> H		Acide fort
Chlorure de sulfonyle	RSO <sub>2</sub> Cl		Transforme les alcools en bon nucléofuge

### 3- Réactivité

Le soufre, placé immédiatement en dessous de l'oxygène dans la classification périodique présente une réactivité plus diverse:

Dans les dérivés oxygénés (alcools, éthers, dérivés carbonylés) l'oxygène modifie le comportement du carbone auquel il est lié.

Dans les dérivés soufrés, le soufre présente un comportement analogue à celui des composés oxygénés mais constitue en plus un centre réactionnel en lui-même (centre nucléophile, électrophile et radicalaire !).

→ Appartenant à la colonne VI du tableau périodique le soufre présente des composés divalents organosoufrés possédant un caractère ACIDOBASIQUE et NUCLEOPHILE analogue à celui des alcools (partie II).

Concernant l'acidité des thiols<sup>4</sup>, le soufre étant plus gros et délocalisant mieux la charge négative que l'oxygène (pour les alcoolates) les dérivés thiols sont plus acides que les alcools :

Couple	pKa	Homologue oxygéné	pKa
H <sub>2</sub> S/HS <sup>-</sup>	7	H <sub>2</sub> O/HO <sup>-</sup>	14
EtSH/EtS <sup>-</sup>	10,5	EtOH/EtO <sup>-</sup>	16
PhSH/PhS <sup>-</sup>	6	PhOH/PhO <sup>-</sup>	10

→ Appartenant à la troisième période le soufre présente des composés tri et tétravalents organosoufrés pouvant posséder en plus des propriétés **ELECTROPHILES (avec un soufre centre de réaction) (partie III)**.

Nous verrons également que certains dérivés soufrés peuvent **STABILISER LES ANIONS ET LES CATIONS** car le soufre est polarisable **(partie IV)**.<sup>5</sup>

## II-Propriétés nucléophiles

### 1-Nucléophilie des thiolates : synthèse de thioéthers

Les thiolates<sup>6 7</sup>, composés divalents dérivés du soufre<sup>8</sup>, constituent de bons nucléophiles (ils possèdent des orbitales hautes en énergie), mous (car ce sont de gros anions) : ce sont d'excellents nucléophiles vis-à-vis des atomes de carbones saturés et ils peuvent réaliser des S<sub>N</sub>2 sur des halogénures d'alkyles. Cela constitue d'ailleurs une voie de synthèse des thioéthers :

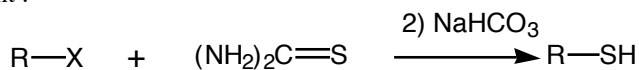
<sup>4</sup> Les thiols possèdent en général une forte odeur : le propylmercaptant dégage l'odeur de l'oignon, l'allylmercaptant celle de l'ail ...

<sup>5</sup> Certains dérivés du soufre (sulfoxydes, sulfinates, sulfoxoniums) peuvent être chiraux et sont utilisés en synthèse asymétrique mais nous n'aborderons pas ici cette caractéristique.

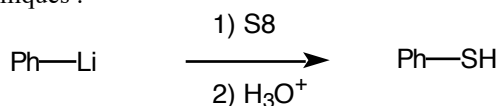
<sup>6</sup> Les thiols sont également appelés mercaptants car le soufre possède une très grande affinité avec le mercure et les thiols forment des sels insolubles avec le mercure. Le dithiol HSCH<sub>2</sub>SHCH<sub>2</sub>OH constitue ainsi un antidote efficace contre les intoxications au mercure ou à l'arsenic.

<sup>7</sup> Préparation des thiols : la difficulté majeure est de réaliser une monosubstitution du soufre afin d'obtenir un thiol et non un sulfure. Deux voies classiques existent pour la synthèse de thiols :

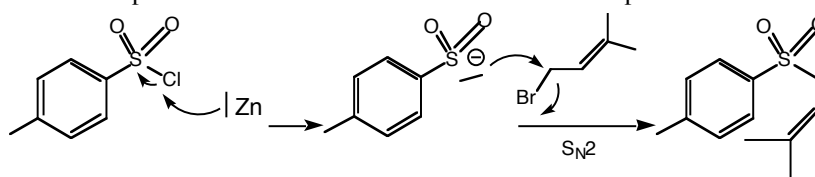
-par déplacement :

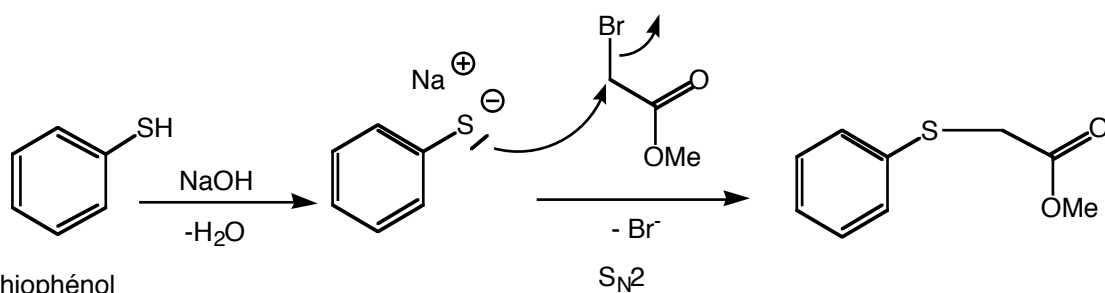


-à partir d'organométalliques :



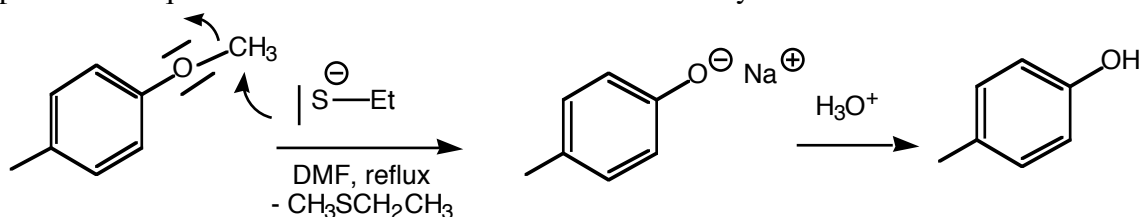
<sup>8</sup> Les dérivés du soufre de DO plus élevé sont en général beaucoup moins nucléophiles, mais certains peuvent parfois constituer des nucléophiles mous et réaliser des substitutions nucléophiles :





Remarque : on notera que le thiolate n'attaque pas le groupe carbonyle, contrairement à un alcoolate, nucléophile dur, qui aurait préféré l'attaque de ce groupe et/ou des protons situés sur le carbone adjacent au carbonyle.

La grande nucléophilie des thiolates est également utilisée pour la déprotection des phénols masqués initialement sous forme d'éther de méthyle :

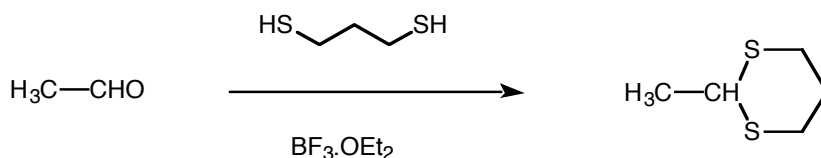


## 2-Nucléophilie des thiols : synthèse et utilisation des thiocétals

### a-Synthèse de thiocétals

La préparation de thioacétals peut être réalisée de façon tout à fait analogue à la synthèse d'acétals en partant d'un thiol, d'un carbonyle et d'un catalyseur acide (souvent un acide de Lewis) :

Exemple<sup>9</sup>:



Il s'agit au global de la protection d'une fonction carbonyle où le soufre agit en tant que nucléophile<sup>10</sup>.

### b-Utilisation des thiocétals

#### \* Protection des carbonyles :

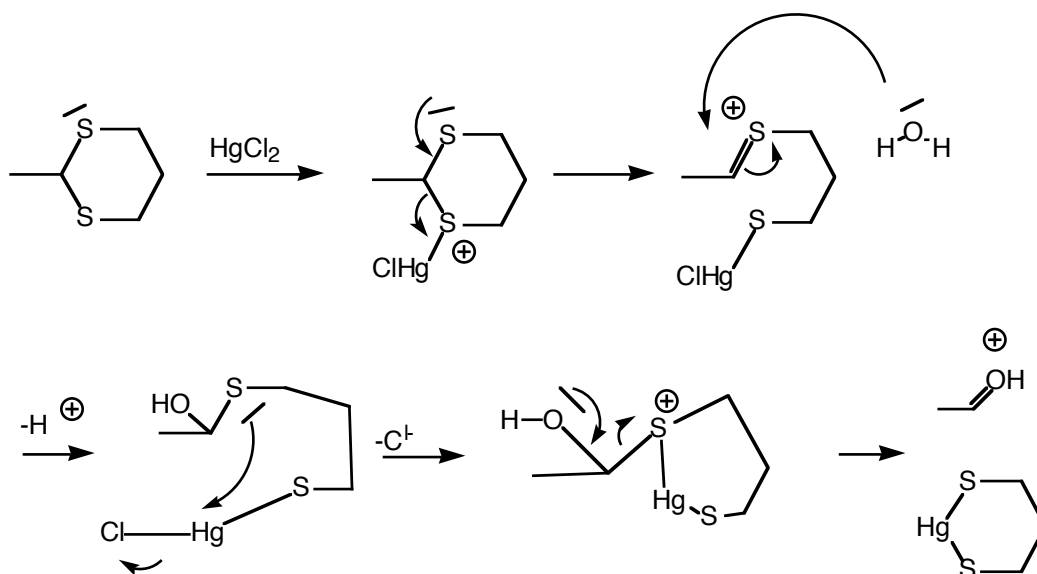
Les thiocétals sont beaucoup utilisés pour la protection des fonctions carbonyles (surtout sous forme de dithianes) : ils sont plus stables en milieu acide que les acétals<sup>11</sup> car

<sup>9</sup> Les thioacétals cycliques dérivés du propane 1,3-dithiol sont appelés dithianes.

<sup>10</sup> Le mécanisme de cette protection est tout à fait analogue à celle de la protection d'un carbonyle par un diol sous forme d'acétal.

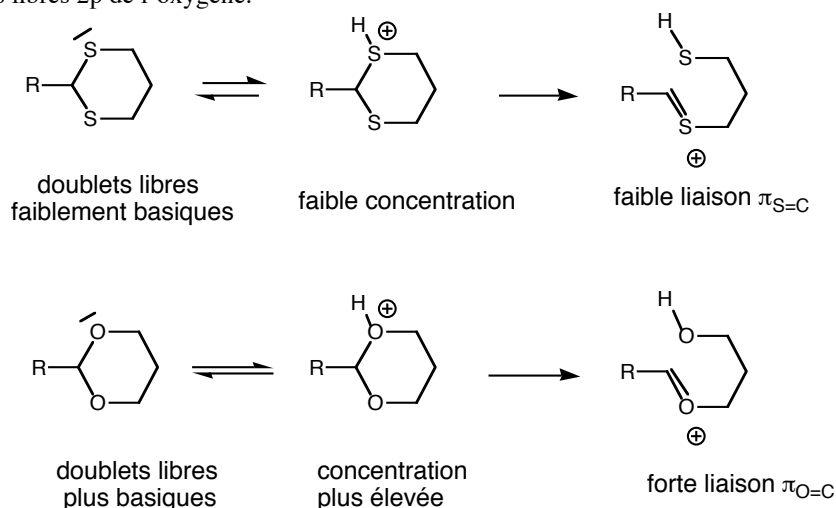
le soufre est moins basique que l'oxygène. Par ailleurs l'élément S possède des paires libres formant moins facilement des S<sup>+</sup> (que l'oxygène).<sup>11</sup>

La déprotection<sup>12</sup> peut être réalisée au moyen de sel de mercure II<sup>13</sup> :



\* Umpolung<sup>14 15</sup> :

<sup>11</sup> Le soufre est moins basique que l'oxygène : à un pH donné la concentration de l'espèce protonnée est plus faible. Les doublets libres 3p du soufre sont moins capables de former une liaison p stable avec le carbone que les doublets libres 2p de l'oxygène.



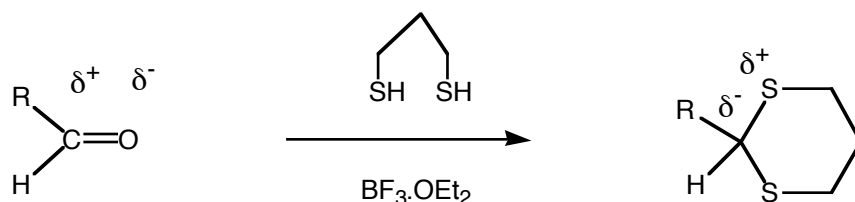
<sup>12</sup>Le soufre stabilise les cations :

-les cations présents sur l'atome de soufre lui-même (sulfoniums, sulfoxoniums)  
 -les charges positives présentes sur les atomes de carbone en α (car le soufre peut apporter son doublet libre pour former une liaison π<sub>C=S<sup>+</sup></sub>) et en β (car S peut apporter son doublet pour former une liaison σ<sub>C-S<sup>+</sup></sub> via un cycle à trois chaînons).

<sup>13</sup> La déprotection de thiocétals peut également être réalisée par oxydation par NaIO<sub>4</sub> ou par du mCPBA, ou encore par méthylation du soufre qui conduit alors aux sels de sulfonium et à l'aldéhyde correspondants.

<sup>14</sup> Une autre inversion de polarité classique concerne les organométalliques.

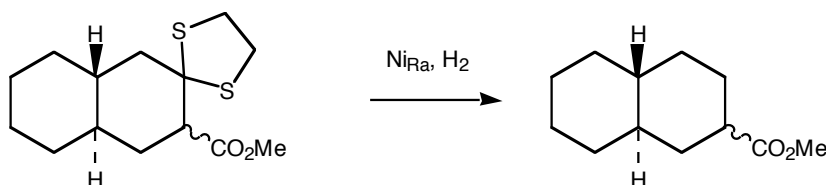
Les dithianes sont très utilisés car le passage de la cétone au thiocétal inverse la polarité du carbone fonctionnel (cf [chap IV](#))



\* Réduction des thiocétals par H<sub>2</sub> :

Traités par du dihydrogène en présence de nickel de Raney<sup>16</sup>, les thiocétals sont transformés en résidus alkyles : le carbonyle R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>C=O initial est alors transformé en résidu alkyle R<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>R<sup>2</sup>.

Exemple :

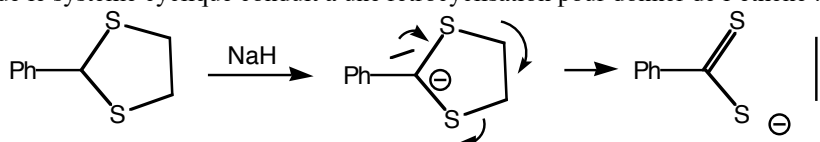


*3-Nucléophilie des sulfures : formation d'ylures<sup>17</sup> de sulfonium et de sulfoxonium*

**a-Formation d'ylures de sulfonium**

\* Les sulfures constituent de bons nucléophiles et peuvent réagir avec les halogénures d'alkyles<sup>18</sup> selon des réactions de substitution nucléophile pour conduire aux sels de sulfonium.

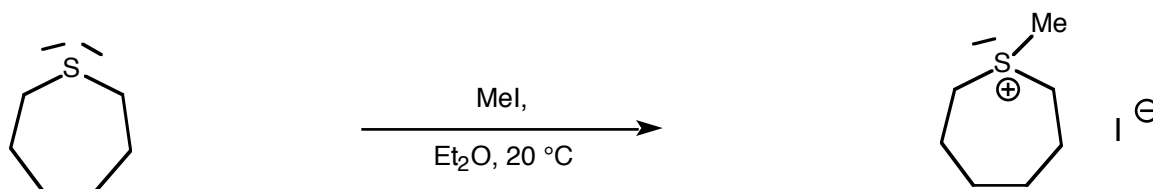
<sup>15</sup> Les dithianes 1,3 ne peuvent par contre pas être en général utilisés en tant qu'équivalents d'acylanions car en milieu basique le système cyclique conduit à une rétrocyclisation pour donner de l'éthène :



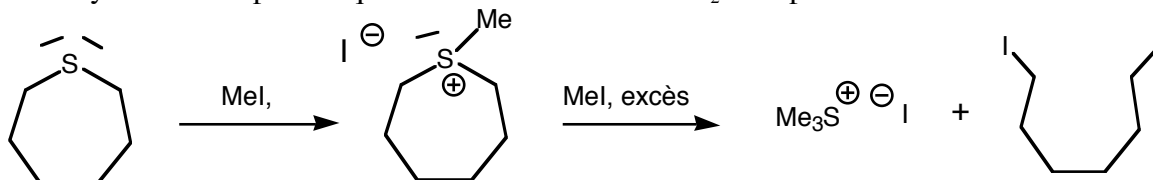
<sup>16</sup> Le nickel de Raney est une forme finement divisée de nickel, préparée à partir d'un alliage nickel-aluminium. L'aluminium est dissout par ajout d'une solution concentrée de NaOH ce qui permet d'obtenir le nickel sous forme de poudre très fine contenant déjà du dihydrogène partiellement adsorbé.

<sup>17</sup> Un ylure est un zwitterion où les deux charges sont portées par deux atomes contigus.

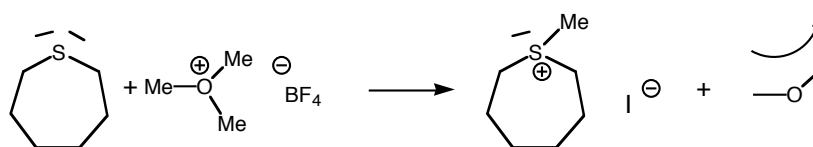
<sup>18</sup> Les éthers n'ont pas ce comportement. En revanche les amines et les phosphines forment également des sels avec les halogénures d'alkyles, grâce à leur caractère nucléophile.



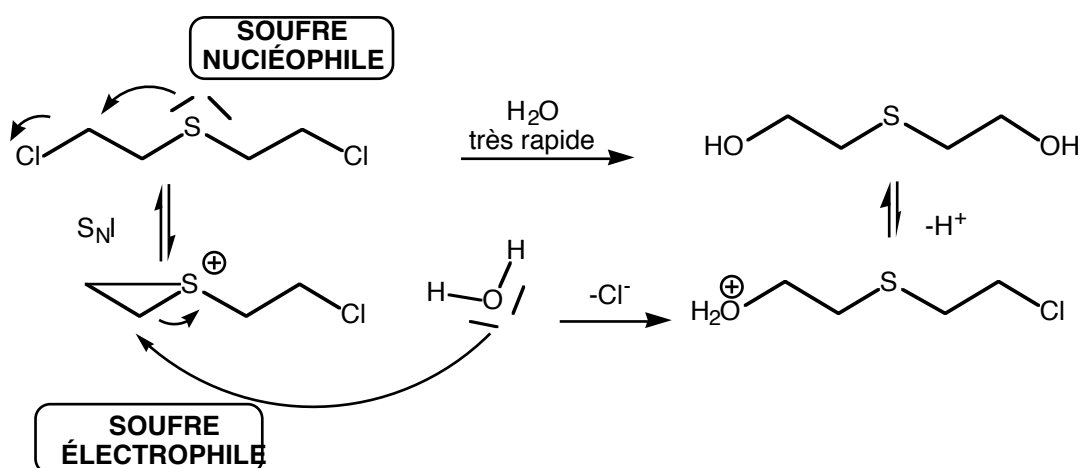
→ Cependant en présence d'un excès d'iodure de méthyle MeI il y a formation d'iodure de triméthylsulfonium par attaque de l'iodure I<sup>-</sup> sur les CH<sub>2</sub> en alpha du soufre :



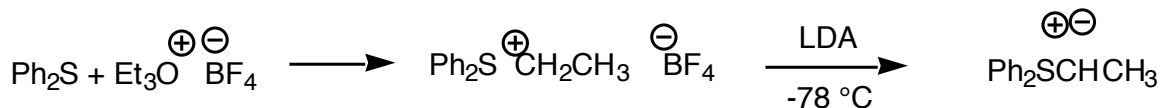
→ Pour favoriser cette réaction lorsque le soufre est peu réactif (notamment encombré stériquement), des agents d'alkylation plus puissants possédant des contre ions non nucléophiles comme Me<sub>3</sub>O<sup>+</sup> BF<sub>4</sub><sup>-</sup> peuvent être utilisés :



Remarque : comme on vient de le voir dans l'exemple précédent (en présence d'un excès de MeI) le soufre est très versatile : les sels de sulfonium peuvent être électrophiles (le soufre peut accepter un doublet électronique). Cette particularité est à la source du fonctionnement du gaz moutarde, arme chimique provoquant des cloques sur la peau et une irritation des voies respiratoires :



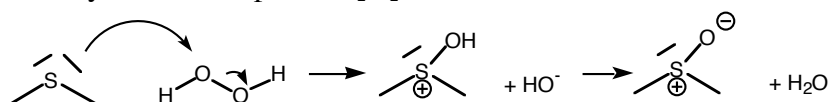
\* En présence de base, les sels de sulfonium peuvent être transformés en ylures de sulfonium dont nous étudierons la réactivité vis-à-vis des carbonyles dans la partie III :



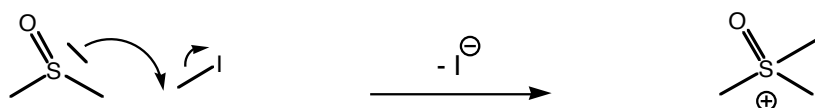
## b-Formation d'ylures de sulfoxonium

Les sulfures peuvent être oxydés en sulfoxydes (eux mêmes suroxydables en sulfones), précurseurs des ylures de sulfoxoniums.

\* La synthèse des sulfoxydes peut être réalisée à partir des sulfures en utilisant le peroxyde d'hydrogène. Cette réaction met en œuvre le caractère nucléophile des sulfures en présence d'un oxydant électrophile,  $\text{H}_2\text{O}_2$  :

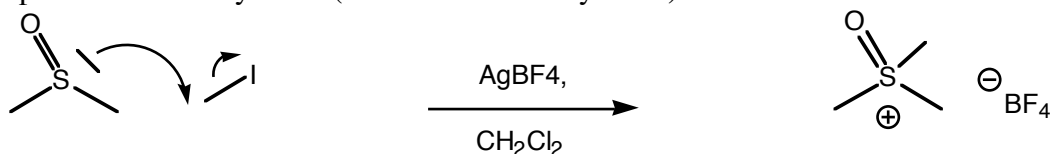


\* Les sulfoxydes peuvent également réaliser des substitutions nucléophiles en présence d'halogénures de méthyle pour conduire sous contrôle cinétique à des sels de sulfoxonium (S-alkylation) :

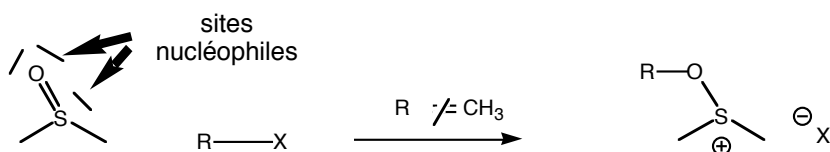


### Compétition S/O alkylation :

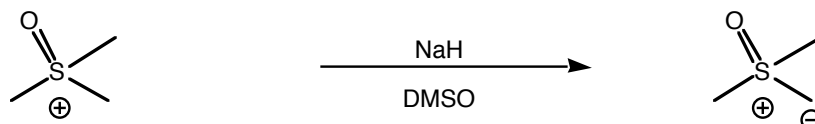
- Sous contrôle thermodynamique, on isole de l'iodure de triméthylsulfoxonium, ce qui correspond à une S-alkylation (et non à une O-alkylation) :



- Dans le cas des halogénures d'alkyles (autres que de méthyle) il y a alors O-alkylation (le nucléophile est l'oxygène du sulfoxyde, caractéristique utilisée lors des oxydations de type Swern (cf III-3) ) :



\* De façon analogue aux sels de sulfonium, on peut générer des ylures de sulfoxonium en plaçant les sels de sulfoxonium en milieu basique :

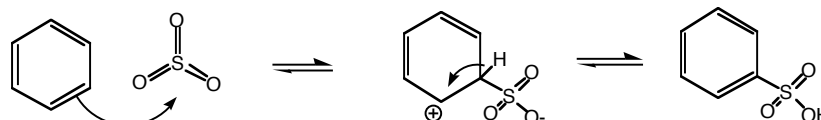


### III-Propriétés électrophiles

#### 1- Sulfonation des aromatiques

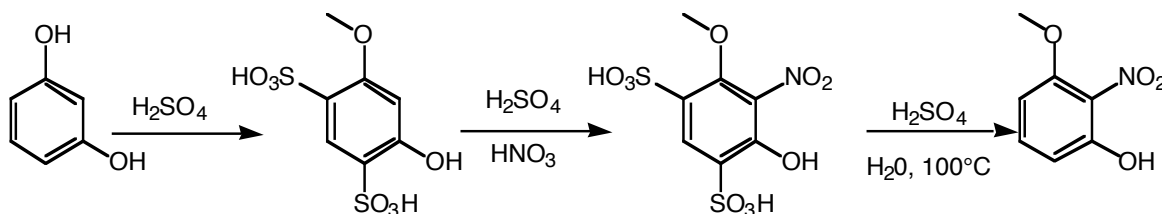
Les dérivés benzéniques peuvent subir en présence d'acide sulfurique fumant (trioxyde de soufre  $\text{SO}_3$  à 8% dans de l'acide sulfurique concentré, encore appelé oléum) une substitution électrophile aromatique conduisant à la sulfonation.

Le puissant effet électroattracteur des trois oxygènes présents sur le soufre de  $\text{SO}_3$  conduit à un soufre extrêmement électrophile, capable de réagir avec le benzène :



\* Réversibilité : Cette sulfonation est réversible : il suffit de chauffer l'acide benzène sulfonique dans une solution aqueuse diluée.

Cette réversibilité conduit à utiliser parfois le groupe acide sulfonique comme groupe bloquant et orienteur (car il peut être au final enlevé). Ainsi la synthèse du 2-nitro-résorcinol à partir du résorcinol peut utiliser les sulfonates comme protecteurs de site (les groupes hydroxyles sont ortho-para orienteurs, tandis que les groupes sulfoxy sont méta orienteurs). Après protection par sulfonation, puis nitration, puis enfin désulfonation, on obtient le nitro-2-résorcinol (rendement global de 22%) :



\* Utilisation des acides benzènes sulfoniques :

- *Utilisation comme détergent* : les sels sodiques dérivés des acides benzènes sulfoniques possédant de longues chaînes carbonées étaient auparavant<sup>19</sup> utilisés en tant que détergent : leur tête polaire étant hydrophile tandis que la chaîne alkyle hydrophobe, ces molécules sont des amphiphiles intéressants (et plus solubles que leurs homologues carboxylates).

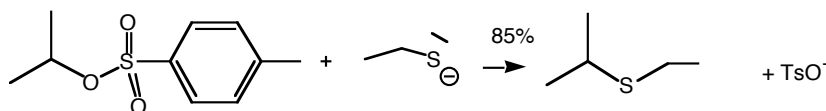
<sup>19</sup> Ces dérivés, non biodégradables, ont désormais été remplacés.

- Application en synthèse organique<sup>20</sup> :

\* À la synthèse de sulfamides :

Les sulfamides sont connus pour leurs activités biologiques, notamment antibactériennes. Ils peuvent être synthétisés rapidement à partir d'acides benzènesulfoniques.

\* Utilisation comme groupes partants : les sulfonates ( $\text{CH}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CH}_3\text{PhSO}_3^-$  ...) sont d'excellents groupes partants et sont beaucoup utilisés en synthèse comme par exemple pour réaliser des substitutions nucléophiles sur des alcools :



## 2- Chloration des alcools par $\text{SOCl}_2$ <sup>21</sup>

Le chlorure de thionyle  $\text{SOCl}_2$  est couramment utilisé pour la chloration des alcools non sensibles aux acides ou aux réarrangements.

Exemple :



Sa réaction conduit, *via* le passage par un chlorosulfite, à la formation de deux gaz,  $\text{SO}_2$  et  $\text{HCl}$ , ce qui permet d'avoir une réaction propre. On utilise souvent une base (en général une amine) qui permet de neutraliser l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction.

Remarque : deux mécanismes existent, selon l'utilisation ou non de pyridine :

\* En présence de pyridine, le chlorure provenant de l'attaque de  $\text{SOCl}_2$  par l'alcool est piégé. Il y a alors substitution nucléophile intramoléculaire conduisant à une rétention de configuration.

\* En absence de participation du solvant ou de la base, il y a alors inversion de configuration, *via* une simple  $\text{S}_{\text{N}}2$  (substitution par le chlorure libéré par l'attaque de l'alcool sur  $\text{SOCl}_2$ ).

## 3- Oxydation ménagée des alcools : réaction de Swern

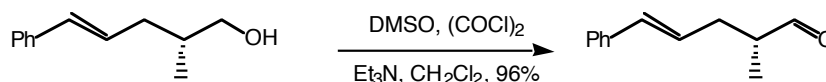
Le diméthylsulfoxyde<sup>22</sup> (DMSO) est un composé extrêmement important pouvant jouer le rôle de solvant polaire aprotique mais également le rôle de réactif, notamment pour l'oxydation ménagée d'alcools I et II en dérivés carbonylés : il s'agit de l'oxydation de Swern qui procède *via* une activation du soufre (passage par des sels de méthylalkoxysulfonium).

<sup>20</sup> Les acides sulfoniques comme l'APTS sont des acides forts, peu oxydants souvent utilisés comme catalyseur acide en synthèse organique. On peut les séparer du mélange réactionnel en ajoutant un peu de  $\text{NaCl}$ , ce qui les transforme en leurs sels de sodium.

<sup>21</sup> Les halogénures d'alcane primaires peuvent être préparés à partir de l'alcool correspondant en utilisant la réaction de Lucas, mais ces conditions sont drastiques ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$ ). Ils peuvent également être préparés en utilisant d'autres agents chlorants comme  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ ,  $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCOCCl}_3$ ...

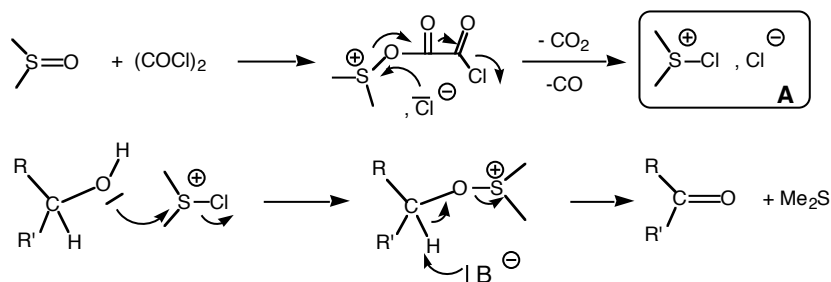
<sup>22</sup> Les sulfoxydes substitués avec deux groupes  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  différents sont asymétriques (l'inversion de la configuration pyramidale se produit, en absence d'acide, à haute température de l'ordre de  $200^\circ\text{C}$ ).

Exemple :



Mécanisme<sup>23</sup> :

L'atome de soufre du DMSO possède un caractère électrophile (que l'on peut mettre en évidence en écrivant des formes mésomères). Pour faire du DMSO un réactif d'oxydation utile, il faut exalter l'électrophilie du soufre. Il s'agit donc d'accroître la charge positive sur l'atome de soufre<sup>24</sup>. Il faut pour cela drainer les électrons vers l'atome d'oxygène en l'engageant dans une combinaison avec un réactif activant<sup>25</sup>. D. Swern (1978) a utilisé le DMSO activé par différents réactifs, notamment le chlorure d'oxalyle (chlorure d'acyle de l'acide oxalique) :



Ces conditions permettent de réaliser une oxydation ménagée, propre<sup>26</sup> avec dégagement de trois gaz (CO<sub>2</sub>, CO et Me<sub>2</sub>S).

Ces deux chapitres sur la nucléophilie (caractéristique analogue à celle de l'oxygène) et l'électrophilie du soufre ont mis en évidence la versatilité du soufre en tant que centre réactionnel. Nous allons voir dans le chapitre suivant l'influence de l'élément soufre sur les carbones en  $\alpha$  et  $\beta$ , notamment la stabilisation de charges positives et négatives.

## IV-Influence du soufre sur la réactivité : création de liaisons carbone-carbone

### 1-Umpolung

Comme nous l'avons vu précédemment les thiocétals constituent des groupes protecteurs des composés carbonyles et sont intéressants de par le changement de polarité qu'ils impliquent lors du passage d'une fonction C=O à deux liaisons C-S où le carbone fonctionnel porte alors une charge partielle négative ; on parle d'inversion de polarité (ou encore d'umpolung).

Cette inversion de polarité peut être mise à profit pour la synthèse de cétones diversement substituées obtenues à partir d'aldéhydes. Il suffit de placer le thiocétal en

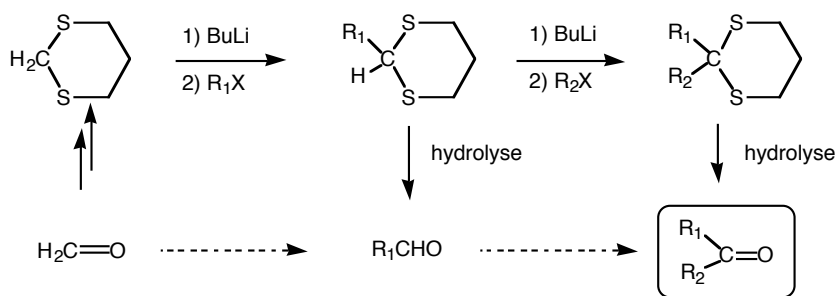
<sup>23</sup> C'est l'atome d'oxygène, chargé, qui attaque le carbonyle plutôt que le soufre, plus mou.

<sup>24</sup> Le soufre est dans le DMSO un nucléophile ambident, comme l'illustre le mécanisme d'oxydation de Swern : l'électrophile va sur le soufre ou sur l'oxygène !

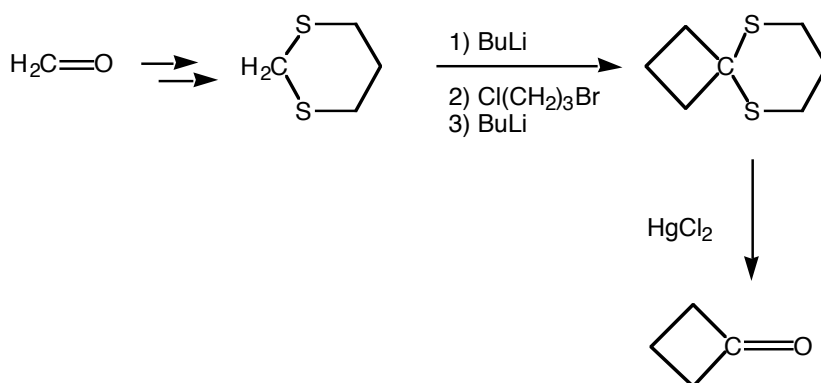
<sup>25</sup> Les premières études utilisant le DMSO comme réactif d'oxydation des alcools sont dues à J. G. Mofatt (1965). Ce dernier utilisait le DMSO activé par le dicyclohexylcarbodiimide DCC.

<sup>26</sup> Cette réaction est favorisée par entropie.

milieu basique puis d'ajouter un dérivé halogéné pour obtenir, après hydrolyse du thiocétal, le carbonyle correspondant :



Exemple :



## 2-Réactivité des ylures de soufre sur les carbonyles

Le soufre stabilise les anions en alpha, comme le montre les pKa des couples de composés sulfurés suivants :

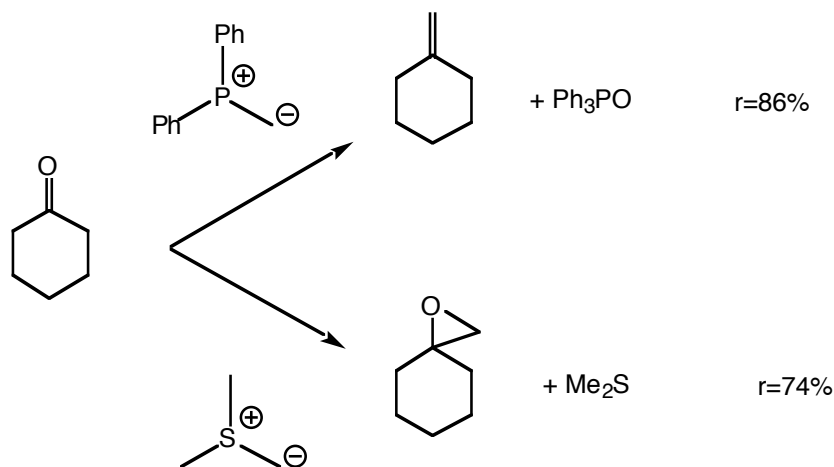
Couple						
pKa	48		35		29	

Même si l'origine de cette stabilisation n'est pas clairement établie, deux facteurs interviennent essentiellement : la présence d'oxygène (plus le soufre porte des oxygènes, plus le couple est acide)<sup>27</sup> et la polarisation des électrons 3s et 3p du soufre.

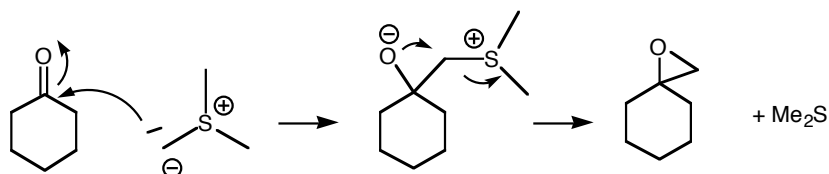
### a-Réaction des ylures de sulfonium : formation d'époxydes

<sup>27</sup> La présence d'oxygène n'est pas le seul facteur expliquant la stabilisation d'anions, car la présence d'un soufre acidifie déjà fortement les protons présents sur un carbone adjacent au soufre dans les sulfures.

Vous connaissez la réaction des ylures de phosphonium avec des carbonyles (réaction de Wittig). Les ylures de sulfonium réagissent également sur les aldéhydes et les cétones mais de façon notablement différente car conduisant à des époxydes et non à des alcènes :



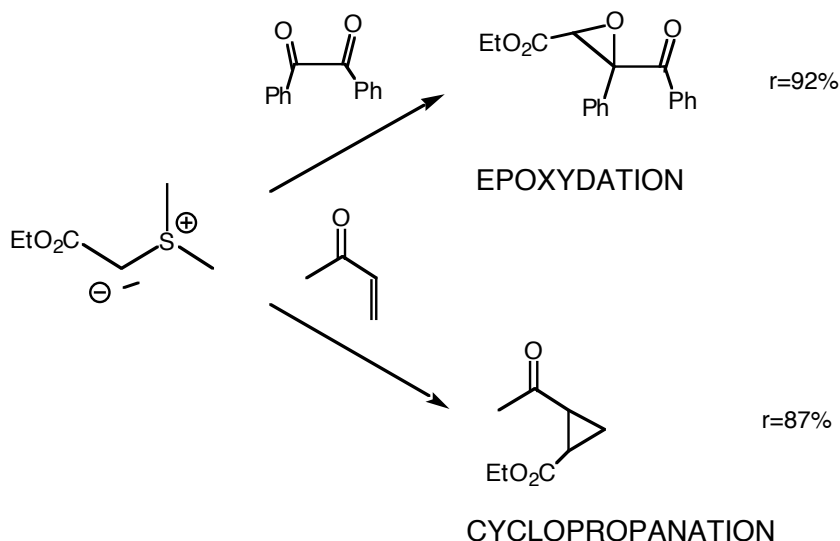
Dans le cas de Wittig, la force motrice de la réaction est la formation de la forte liaison P=O ( $E(\text{P}=\text{O})=530 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Pour les ylures de sulfonium, la force de la liaison S=O est trop faible ( $E(\text{S}=\text{O})=365 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Le mécanisme procède alors ici via une  $\text{S}_{\text{N}}1$  :



### b-Régiosélectivité d'addition sur les ènes : cas des ylures de sulfonium stabilisés et des ylures de sulfoxonium

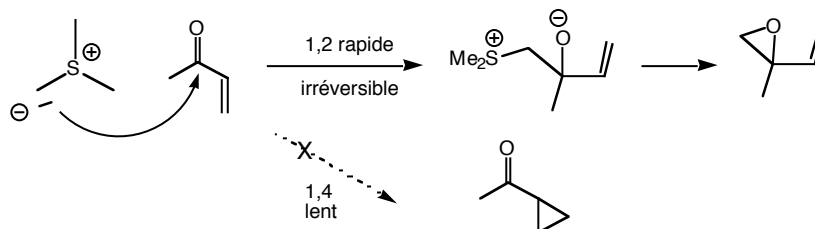
*α-Cas des ylures de sulfonium « stabilisés »*

L'utilisation d'un ylore de sulfonium « stabilisé » (portant un groupe stabilisateur d'anion) sur un carbonyle  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé modifie la chimiosélectivité de la réaction et conduit à un cyclopropane :

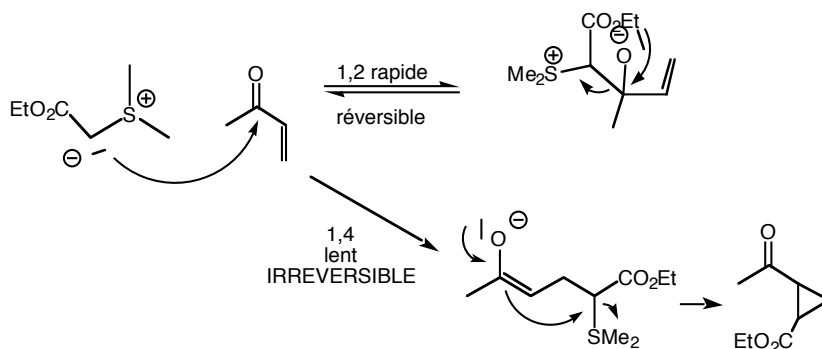


Interprétation :

\* Un ylure non stabilisé réalise une addition irréversible 1,2 sur l'énone car il s'agit de la réaction entre deux sites « durs » :

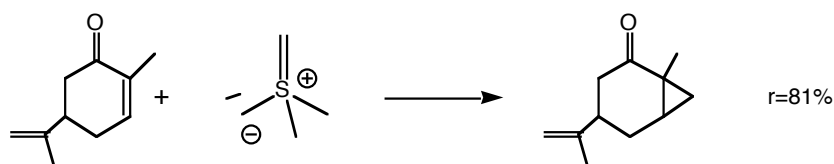


\* Lors de l'utilisation d'un ylure stabilisé, la première étape d'addition 1,2 est cette fois-ci réversible (car les substrats de départ sont stables) tandis que l'addition 1,4 est irréversible conduisant au final à la formation du cyclopropane :



*β-Cas des ylures de sulfoxonium*

De façon analogue aux ylures de sulfonium stabilisés, les ylures de sulfoxonium (où la charge négative est encore plus stabilisée par la présence du soufre) réalisent des additions 1,4 sur les ènones, ce qui conduit également à la formation de cyclopropanes :



## Conclusion

La chimie du soufre est extrêmement riche de par sa versatilité réactionnelle : le soufre peut se comporter comme un nucléophile (de façon analogue à l'élément oxygène<sup>28</sup>) mais aussi comme électrophile. Il possède plusieurs degrés d'oxydation et stabilise à la fois les cations et les anions.

Il est rare désormais de réaliser une synthèse totale sans faire intervenir une réaction impliquant le soufre.

D'autres aspects de la chimie du soufre sont actuellement très développés et n'ont pu être étudiés ici, notamment la synthèse asymétrique utilisant les sulfones, ou encore la chimie radicalaire utilisant le soufre.

---

<sup>28</sup> L'élément soufre se différencie de l'oxygène notamment par son électrophilie, son oxydation et sa chiralité potentielles ainsi que par sa capacité à stabiliser des anions.