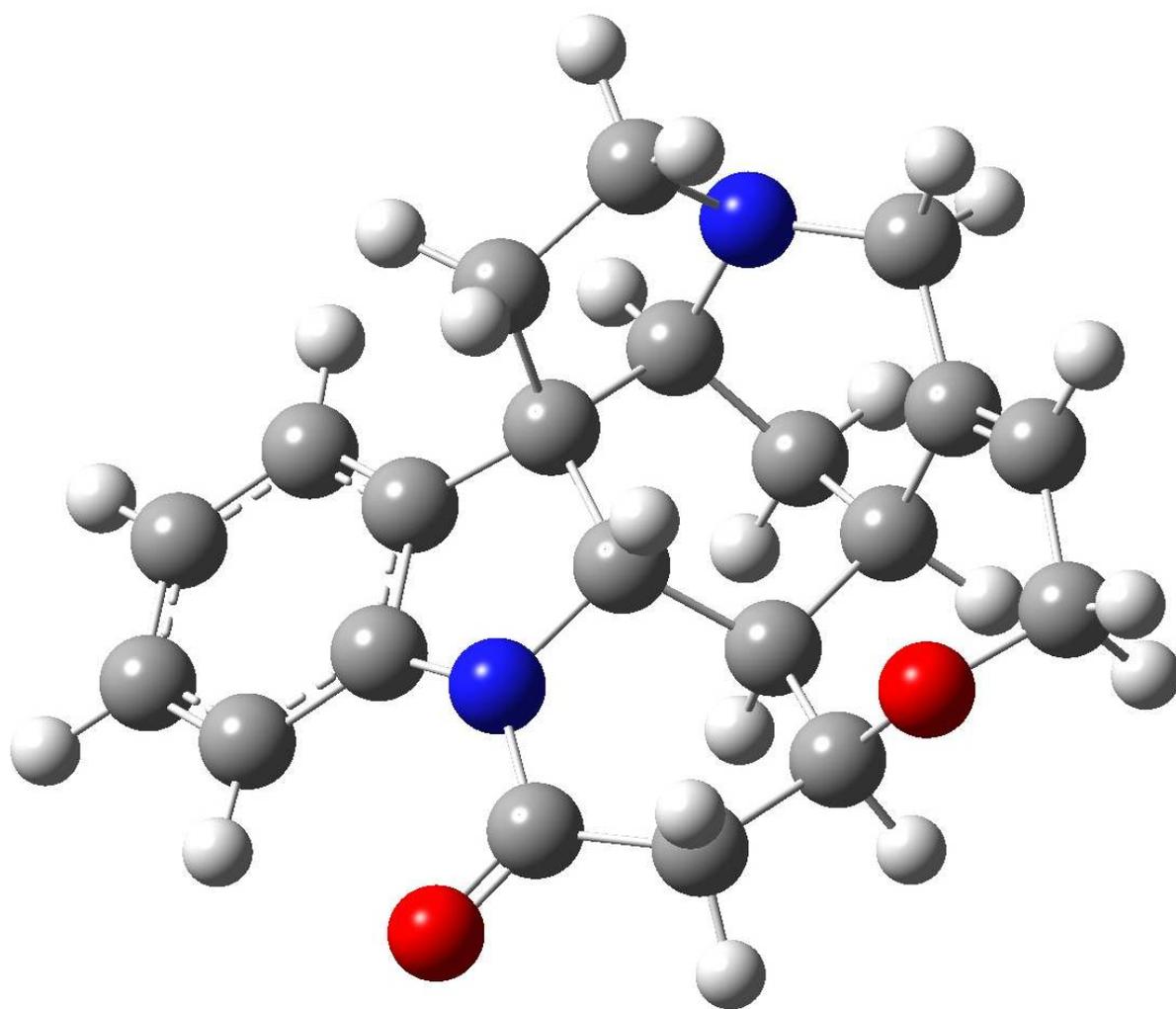


# Chimie Organique



*Janvier 2005*  
Version 4.0



# Tables des matières

<b><u>PKA DES PRINCIPAUX ACIDES ET BASES ORGANIQUES ET INORGANIQUES</u></b>	<b>1</b>
<b><u>LISTE DES FONCTIONS UTILISEES EN CHIMIE ORGANIQUE</u></b>	<b>7</b>
Carbones, Hydrogènes	7
Carbones, Hydrogènes, Oxygènes	8
Carbones, Hydrogènes, Oxygènes, Azotes	9
Carbones, Hydrogènes, Oxygènes, Azotes, Soufres, ...	10
<b><u>GENERALITES</u></b>	<b>13</b>
Formation des liaisons	13
Hybridation	13
Tableau des énergies de liaisons	14
Acides et Bases de Lewis	14
<b><u>STEREOCHIMIE</u></b>	<b>15</b>
Quelques définitions	15
Représentation de Fischer	18
Représentation de Newman	19
Cas des allènes	20
Atropoisomérisme	20
Tableau récapitulatif des isoméries	21
<b><u>CONFORMATIONS</u></b>	<b>23</b>
<b><u>EFFETS ELECTRONIQUES</u></b>	<b>25</b>
Effets inductifs	25
Effets mésomères	26
Tables de données	27
<b><u>PROTONS ENANTIO ET DIASTEREOTOPIQUES</u></b>	<b>29</b>
Protons énantiotopiques	29
Protons diastéréotopiques	29
<b><u>ALCENES</u></b>	<b>33</b>
Généralités	33
Hydrogénation	33
Additions électrophiles	34
Oxydations	35
Addition radicalaire	37
Cycloaddition	37
Diènes	37
Substitution	38
Iodoéthérisation	38

Métathèse des oléfines	38
<b>ALCYNES</b>	<b>41</b>
Généralités	41
Acidité	41
Réduction	42
Additions électrophiles	42
Isomérisation	43
<b>HYDROCARBURES AROMATIQUES</b>	<b>45</b>
Généralités	45
Substitutions électrophiles S <sub>E</sub> Ar	47
Substitutions Ipsos	49
Substitutions nucléophiles aromatiques S <sub>N</sub> Ar	49
Oxydations	50
Réductions	50
Action sur le H en position benzylique	51
Protection de l'aniline	51
Réaction de Kolbe	51
Réaction de Reimer Teiman	51
Protection de la position para	51
<b>DERIVES HALOGENES</b>	<b>53</b>
Généralités	53
Nucléophile et nucléophilie	53
Substitutions nucléophiles	53
Eliminations	55
Fragmentation de Grob	58
Dérivés dihalogénés	58
Réduction des dérivés halogénés	58
<b>ORGANOMETALLIQUES</b>	<b>61</b>
Généralités	61
Lithiens	61
Magnésiens	62
Caractère nucléophile des magnésiens	63
Tableau des réactions avec un réactif de Grignard (R-MgX)	63
Organocuprates	64
<b>ALCOOLS ET PHENOLS</b>	<b>65</b>
Propriétés des alcools	65
Propriétés des phénols	65
Liaisons hydrogènes	65
Halogéno-alcanes	66
Halogénéation des alcools	66
Déshydratation des alcools	67
Oxydation des alcools et glycols	68
Réactions particulières aux phénols	69
Ether oxydes	71
Epoxydes-Oxiranes	71

Epoxydation de Sharpless	72
Oxydation par le réactif de Dess – Martin	73
Réactions spécifiques aux phénols	74
<b>ALDEHYDES ET CETONES</b>	<b>75</b>
Généralités	75
Formation des dérivés carbonylés	76
Protection des dérivés carbonylés	78
Réactivité des dérivés carbonylés	78
Tests caractéristiques des dérivés carbonylés	83
Réduction et Oxydation des carbonylés	84
Alkylation	85
Action des Organométalliques	88
Dérivés dicarbonylés	89
<b>ACIDES CARBOXYLIQUES ET DERIVES D'ACIDE</b>	<b>91</b>
Généralités	91
Préparation des dérivés d'acides	92
Estérification	93
Hydrolyse des esters	94
Préparation des amides	95
Organométalliques	96
Réductions	97
Décarboxylation	98
Action du diazométhane ou réaction de Arndt-Eistert	98
Amides et Nitriles	99
Réactivité en $\alpha$	100
Condensations	101
Alkylation d'un ester	101
Système malonique	101
Hydroxyalkylation	101
Acides Alcools	103
<b>GLUCIDES</b>	<b>105</b>
Généralités	105
Chimie des Sucres	106
Oxydations	106
Dégradation de Whol	107
Dégradation de Ruff	107
Protection des alcools vicinaux	108
Agrandissement des chaînes	108
Action de l'hydroxylamine	108
Synthèses diverses	108
<b>AMINES</b>	<b>111</b>
Généralités	111
Alkylation	112
Elimination d'Hofmann	112
Acylation	112
Sulfonation	113

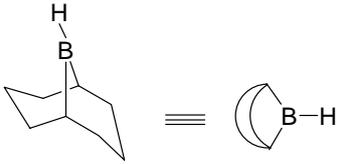
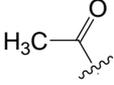
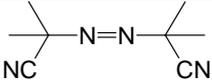
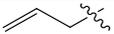
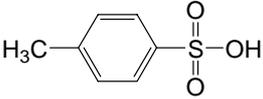
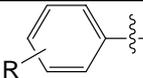
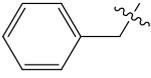
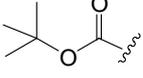
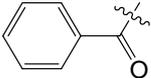
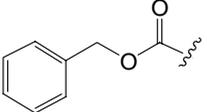
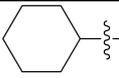
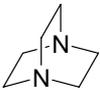
Nitrosation	113
Réactions sur les carbonyles	114
Méthodes de préparation	114
Réarrangements	115
<b>AMINO-ACIDES</b>	<b>117</b>
Généralités	117
Fonction Acide	119
Fonction Amine	120
Protection et déprotection d'une fonction amine	120
Préparation	120
Réaction de Dakin-West	121
Couplages peptidiques	121
Composition des peptides	121
<b>COMPOSES DU PHOSPHORE</b>	<b>125</b>
Généralités	125
Nucléophilie	125
Réaction de Wittig	128
Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons	130
Caractère thiophile	131
Réactifs fonctionnalisés	131
Applications de la réaction de Wittig	132
Réaction de Wittig et Allylation	132
<b>COMPOSES DU SOUFRE ET DU SELENIUM</b>	<b>135</b>
Généralités	135
Thiols	135
Fonction Sulfure	136
Sulfoxydes	137
Stabilisation des carbanions au pied du soufre	138
Emploi des dérivés du soufre en synthèse	139
Comparaison entre les thioéthers et les composés du sélénium	140
Dérivés à double liaison CS	141
Réactif de Lawesson	142
<b>COMPOSES DU SILICIUM</b>	<b>143</b>
Généralités	143
Stabilisation des carbocations en $\beta$	143
Stabilisation des carbanions en $\alpha$	147
Liaisons Silicium – Hétéroatome	148
Réarrangement de Brook	150
<b>COMPOSES DU BORE</b>	<b>153</b>
Généralités	153
Hydroboration des alcènes	154
Réactions sur les alcynes	155
Régiosélectivité des composés comportant un hétéroatome en position vinylique ou allylique	156
Hydroboration des dérivés carbonyles	157
Réduction énantiosélective de cétones en alcools (Oxazaborolidines de Corey)	158

Transposition Carbone-Bore-Carbone → Carbone-Carbone-Bore	159
Réactions de couplages	160
Réductions en tous genres	160
<b>COMPOSES DE L'ETAIN</b>	<b>163</b>
Généralités	163
Réaction d'échange étain - lithien	163
Réactions radicalaires	163
Réactions de couplage	163
Réduction d'alcyne en vinylstannate	164
Echange Halogène – Etain	164
<b>REACTIONS D'OXYDATION</b>	<b>167</b>
Généralités	167
Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène	168
Réaction impliquant la rupture d'une liaison C-C	172
Réactions impliquant le remplacement d'un hydrogène par un oxygène	174
Réaction où un oxygène est ajouté au substrat	175
Réactions de couplage oxydant	176
<b>REACTIONS DE REDUCTION</b>	<b>177</b>
Généralités	177
Réactions impliquant le remplacement d'un oxygène (ou un halogène) par un hydrogène	178
Réduction dans laquelle un oxygène est enlevé du substrat	181
Réduction dans laquelle des atomes d'hydrogène sont ajoutés au substrat (cas des insaturations carbonées)	182
Réduction par rupture de liaison	183
<b>CYCLOADDITIONS</b>	<b>185</b>
Généralités	185
Tableau des énergies relatives	186
Réactions intermoléculaires	188
Réactions intramoléculaires	189
Réactions 1,3-Dipolaires	190
Ene réactions	192
Réactions de [3+2]	193
Réactions de [2+2]	194
<b>REARRANGEMENTS SIGMATROPIQUES</b>	<b>197</b>
Généralités	197
Réarrangement de Claisen	197
Réarrangement de Cope	199
Réarrangement de Carroll	200
<b>OXAZOLIDINONES D'EVANS</b>	<b>203</b>
Formation des copules	203
Mécanisme d'action	203
Addition d'électrophiles	204
Condensation aldolique	206

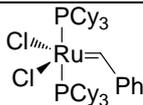
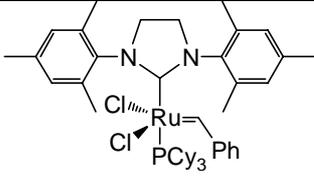
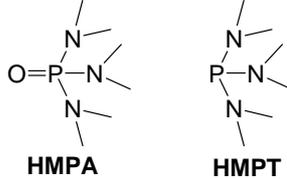
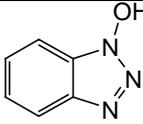
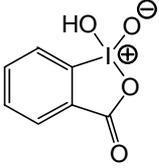
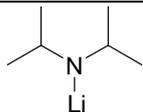
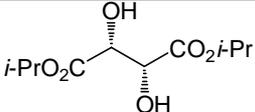
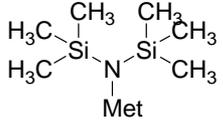
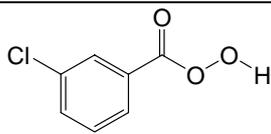
Déprotection	208
<b>CHIMIE RADICALAIRE</b>	<b>211</b>
Les différents types de radicaux	211
Réactions de chaînes	212
Transfert d'atomes ou de groupes d'atomes	214
Réactions d'additions	215
Autres réactifs permettant d'obtenir un radical	216
Formation de cycles	216
Utilisation de $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$	219
Formation de radicaux par d'autres méthodes	219
<b>PHOTOCHEMIE</b>	<b>221</b>
Réaction de Norrish I	221
Réaction de Norrish II	222
Arrachement d'hydrogène 1,5	223
Réactions d'énones en photochimie	223
Cycloadditions	224
Réarrangement oxo-di- $\pi$ -méthane	225
Réarrangement de diénones	226
Cyclopropane vinylique	226
Formation de cyclopropanes	226
<b>PROTECTION DES FONCTIONS ALCOOLS, AMINES ET CARBONYLES</b>	<b>227</b>
Protection des alcools	227
Protection des diols et des carbonyles	229
Protection des amines	230
<b>COMPOSES DU ZIRCONIUM</b>	<b>233</b>
Hydrozirconation	233
Formation de Métallacycles	235
Méthyle zirconaalcanes	236
Jonction de Cycles	237
Réduction de cycle	238
<b>COMPOSES DU TITANE</b>	<b>239</b>
Hydrotitanation	239
Réaction de Mac Murry	240
Métallacycles avec le titane	241
Réaction de Kulinkovich	241
Réactif de Tebbe	242
Réaction de Pétasis	243
<b>CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - LIGANDS</b>	<b>245</b>
Liste de ligands pour la catalyse asymétrique	245
Comparaison des différents types de ligands pour la catalyse asymétrique	246
<b>CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - COBALT</b>	<b>247</b>

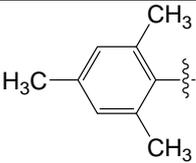
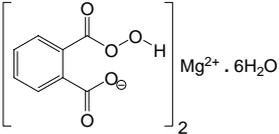
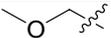
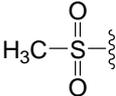
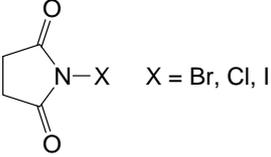
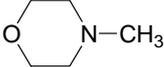
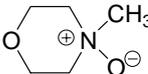
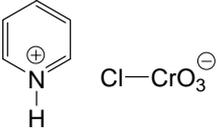
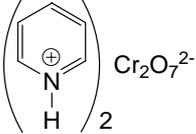
Réaction de Vollhardt	247
Réaction de Nicholas	249
<b><u>CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - PALLADIUM</u></b>	<b>253</b>
Complexes $\pi$ -allyles du palladium	253
Couplages Palladocatalysés	254
Réactions Palladocalysées	258
<b><u>CHIMIE ORGANOMETALLIQUE - RUTHENIUM</u></b>	<b>261</b>
Hydrogénation	261
Métathèse	263
<b><u>REGLES DE BALDWIN</u></b>	<b>275</b>
Règles sur les systèmes tétraonaux	276
Règles sur les systèmes trigonaux	277
Règles sur les systèmes digonaux	277
Angle d'approche	278
Cas de la cyclisation cationique	278
<b><u>ECRITURE DES MECANISMES REACTIONNELS</u></b>	<b>279</b>
Flèches de réaction	279
<b><u>LES SOLVANTS EN CHIMIE ORGANIQUE</u></b>	<b>281</b>
Solvants aprotiques apolaires	281
Solvants aprotiques polaires	281
Solvants protiques	281
<b><u>MECANISMES REACTIONNELS - NOTIONS DE BASE</u></b>	<b>285</b>
Diagramme d'énergie	285
Postulat de Hammond	286
Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique	287
<b><u>MECANISMES REACTIONNELS – EFFETS ISOTOPIQUES</u></b>	<b>289</b>
Effets isotopiques primaires	289
Effets isotopiques secondaires	290

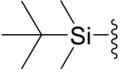
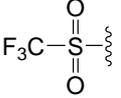
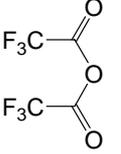
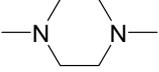
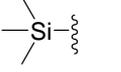
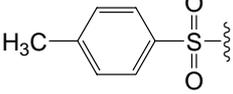
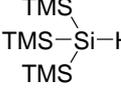


Abrév.	Signification	Structure
<b>18-C-6</b>	18 éther couronne 6	
<b>9-BBN</b>	9-Borabicyclo[3.3.1]nonane	
<b>Ac</b>	Acétate	
<b>act.</b>	Activé	
<b>AIBN</b>	Azobisisobutyronitrile	
<b>AL</b>	Acide de Lewis	
<b>Allyl</b>	Allyle	
<b>APTS</b> <b>PTSA</b>	Acide <i>paratoluène</i> sulfonique (PTSA en anglais)	
<b>aq.</b>	Aqueux	
<b>Ar</b>	Aryle : Groupement aromatique substitué par un ou plusieurs groupes	
<b>Bn</b>	Benzyle	
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butyloxycarbonyle	
<b>Boc2O</b>	di- <i>tert</i> -butyloxycarbonate	
<b>BTMSA</b>	Bis(triméthylsilyl)acétylène	
<b>Bz</b>	Benzoyle	
<b>cat.</b>	Catalytique	
<b>CBS</b>	Corey, Bakshy, Shibata. Oxazaborolidines de Corey	
<b>Cbz</b>	Carboxybenzoyle	
<b>Cy</b>	Cyclohexyle	
<b>CyH</b>	Cyclohexane	
<b>DABCO</b>	1,4-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane	

<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène	
<b>DCM</b>	Dichlorométhane aussi appelé chlorure de méthylène	
<b>DEAD</b>	Diethylazodicarboxylate, à noter que ce composé est très peu stable et qu'il est remplacé par le DIAD (diisopropylazodicarboxylate).	
<b>DiBAIH</b>	Hydruure de Diisobutylaluminium	
<b>DMAP</b>	4-Diméthylaminopyridine	
<b>DME</b>	Diméthoxyéthane	
<b>DMF</b>	Diméthylformamide	
<b>DMP</b>	Dess – Martin periodinane 1,1,1-triacétoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one	
<b>DMS</b>	Diméthylsulfure	
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde	
<b>E</b>	Ether éthylique	
<b>ed</b>	Excès diastéréoisomérique (' <i>de</i> ' en anglais, pour ' <i>diastéréoisoméric excès</i> '). Certaines personnes parlent aussi de ' <i>dr</i> ' qui signifie ' <i>diastéréoisoméric ratio</i> ', ou ' <i>ds</i> ' pour diastéréosélectivité. Enfin, deux écoles s'affrontent entre ceux qui disent diastéréoisomérique ceux qui disent diastéréomérique.	
<b>EDC ou EDCI</b>	Chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide	
<b>ee</b>	Excès énantiomérique	
<b>ent</b>	Enantiomère	
<b>ERG</b>	' <i>Electron Releasing Group</i> ', groupement électrodonneur (inverse de EWG)	
<b>EtOH</b>	Ethanol	
<b>Fmoc</b>	9-Fluorenylméthoxycarbonyle	
<b>GEA ou EWG</b>	Groupe électroattracteur ( <i>Electron Withdrawing Group</i> en anglais)	

<b>GP ou PG</b>	Groupe protecteur ( <i>Protecting Group</i> en anglais)	
<b>Grubbs</b>	Benzylidène-bis(tricyclohexylphosphine) dichlororuthénium	
<b>Grubbs II</b>	Benzylidène[1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)-2-imidazolidinylidène]dichloro-(tricyclohexylphosphine) ruthénium	
<b>HMPA</b> <b>HMPT</b>	Hexaméthylphosphotriamide Hexaméthylphosphinetriamide Ici on utilise la définition anglosaxonne pour ces composés, en français le HMPT correspond à l'hexaméthylphosphotriamide et inversement pour le HMPA.	
<b>HOBt</b>	1-Hydroxybenzotriazole	
<b>HOMO</b>	' <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> ' ou Orbitale moléculaire la plus haute occupée	
<b>HSAB</b>	'Hard and Soft acid base' théorie des acides et bases durs et mous.	
<b>IBX</b>	Acide <i>ortho</i> -iodoxybenzoïque Oxyde de 10-I-4 iodine 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i> )-one	
<b>Imd.</b>	Imidazole	
<b>LAH</b>	Ou LiAlH <sub>4</sub> , hydrure double de lithium et d'aluminium.	
<b>LDA</b>	Lithium diisopropylamine	
<b>L-DIPT</b>	<i>L</i> -Diisopropyltartrate	
<b>LiHMDS</b>	Lithium Hexaméthylidisilazane Lithium bis(triméthylsilyl)amide	 Met = Li, K, Na
<b>KHMDS</b>	Potassium Hexaméthylidisilazane	
<b>NaHMDS</b>	Sodium Hexaméthylidisilazane	
<b>LUMO</b>	' <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> ' ou Orbitale moléculaire la plus basse non occupée	
<b><i>m</i>CPBA</b>	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque	

<b>Mes</b>	2,4,6-triméthylphényle	
<b>MMPP</b>	Magnésium mono peroxyphthalate	
<b>MOM</b>	Méthoxyméthyle	
<b>MOPH</b>	Réactif de Mimoun : Mélange de MnO <sub>5</sub> , pyridine, HMPA	
<b>Ms</b>	Méthanesulfonyle	
<b>napht.</b>	Naphtyle	
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinimide	
<b>NCS</b>	<i>N</i> -chlorosuccinimide	
<b>NIS</b>	<i>N</i> -iodosuccinimide	
<b>NMM</b>	<i>N</i> -méthylmorpholine	
<b>NMO</b>	<i>N</i> -oxyde de <i>N</i> -méthylmorpholine	
<b>Nu</b>	Nucléophile	
<b>Ox.</b>	Oxydation	
<b>Oxone®</b>	Sel triple de monopersulfate de potassium : 2KHSO <sub>5</sub> /KHSO <sub>4</sub> /K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	
<b>PCC</b>	Chlorochromate de pyridinium	
<b>PDC</b>	Dichromate de pyridinium	
<b>Ph</b>	Phényle	
<b>Quant.</b>	Quantitatif	
<b>RCM</b>	Ring-Closing Metathesis Métathèse par fermeture de cycle	
<b>Rdt</b>	Rendement	
<b>Red.</b>	Réduction	
<b>rt</b>	Température ambiante	
<b>sat.</b>	Saturé	
<b>S<sub>E</sub></b>	Substitution électrophile	

<b>S<sub>N</sub></b>	Substitution nucléophile	
<b>TBS ou TBDMS</b>	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle	
<b>Tf</b>	Triflate	
<b>TFAA</b>	Anhydride trifluoroacétique	
<b>THF</b>	Tétrahydrofuranne	
<b>TIPSOTf</b>	Triisopropylsilyl triflate	
<b>TMEDA</b>	Tetraméthylènediamine	
<b>TMS</b>	Triméthylsilane	
<b>Ts</b>	Tosylate	
<b>TTMSS</b>	Tris(triméthylsilyl)silane	

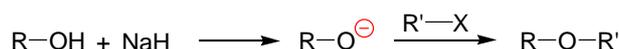


# Généralités



# pKa des principaux acides et bases organiques et inorganiques

Une des notions les plus importantes en chimie organique est l'acidité d'une molécule. Contrairement à la chimie générale où sont utilisés des acides et des bases pour faire des dosages, en chimie organique on l'utilise pour la synthèse.



Dans l'exemple ci-dessus, on déprotone un alcool (pKa = 16) à l'aide d'une base forte, ici NaH (pKa = 35), pour pouvoir faire une *O*-alkylation dans la seconde étape.



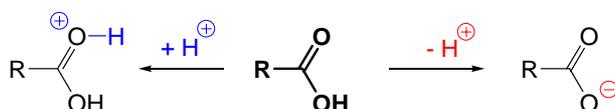
En chimie organique, l'échelle des pKa est grande plus étendue que celle utilisée en chimie générale (c'est-à-dire la chimie dans l'eau). Ainsi, OH<sup>-</sup> (pKa = 15.74) n'est pas une base forte en chimie organique. En revanche les bases de pKa >30 sont des bases fortes, car on travaille dans des solvants organiques et non plus dans l'eau.

Les pKa nous permettent ainsi de mieux comprendre certaines notions. Pourquoi les organomagnésiens et organolithiens ne supportent pas la présence des fonctions alcool et acide ? Parce que dans ces fonctions, il y a des protons acides. Or ces organométalliques sont aussi de bonnes bases R<sup>-</sup> (pKa > 40). Il y aura donc réaction acido-basique entre le proton acide de la fonction alcool ou acide et le magnésien.



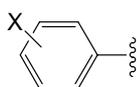
## Convention utilisée dans le tableau ci-dessous

Les pKa représentés dans le tableau suivant concernent une molécule donnée ou un groupe de molécules (groupe fonctionnel, exemple : alcool primaire, secondaire, tertiaire). Pour certaines molécules il y a deux pKa possibles, c'est-à-dire deux acidités. La première (la plus acide) concerne la protonation (en bleu), la seconde concerne le déprotonation (en rouge).



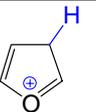
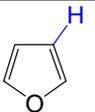
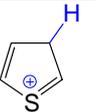
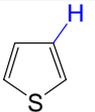
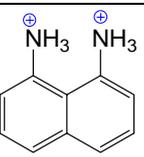
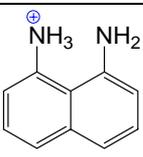
### Notes :

- *R* représente un radical quelconque. Exemple : R = CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-, ...
- *Ar* représente un groupement aryle, c'est-à-dire un cycle aromatique mono ou polysubstitué.



Ici le cycle aromatique est substitué par le groupement X. La représentation utilisée indique que l'on ne connaît pas la position de X, c'est-à-dire que l'on ne sait pas si X est en position *ortho*, *méta* ou *para*.

Tableau des pKa des principaux acides et bases organiques et inorganiques

Forme acide	Forme basique	pKa
		-13
$\text{RNO}_2\text{H}^+$	$\text{RNO}_2$	-12
$\text{ArNO}_2\text{H}^+$	$\text{ArNO}_2$	-11
$\text{HClO}_4$	$\text{ClO}_4^-$	-10
$\text{HI}$	$\text{I}^-$	-10
$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}-\text{H}^+$	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	-10
		-10
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}^+$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	-10
$\text{H}_2\text{SO}_4$	$\text{HSO}_4^-$	-9
$\text{HBr}$	$\text{Br}^-$	-9
		-9
Proton Sponge®		
$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'^+$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$	-7.4
$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}^+$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	-7
$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}^+$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	-7
$\text{HCl}$	$\text{Cl}^-$	-7
$\text{RSH}_2^+$	$\text{RSH}$	-7
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'^+$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}'$	-7
$\text{ArSO}_3\text{H}$	$\text{ArSO}_3^-$	-6.5
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'^+$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}'$	-6.5
$\text{ArOH}_2^+$	$\text{ArOH}$	-6.4
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}^+$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	-6
$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^+$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	-6
$\text{Ar}-\text{O}^+-\text{R}$	$\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$	-6

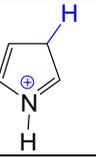
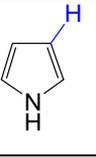
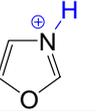
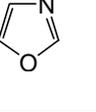
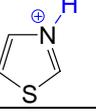
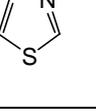
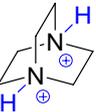
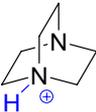
Forme acide	Forme basique	pKa
$\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{H})-\text{H}^+$	$\text{N}\equiv\text{C}-\text{C}^-$	-5
$\text{Ar}_3\text{NH}^+$	$\text{Ar}_3\text{N}$	-5
$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}^+$	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$	-4
		-3.8
$\text{R}-\text{O}^+-\text{R}'$	$\text{R}-\text{O}-\text{R}'$	-3.5
$\text{R}_1-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{O}^+-\text{H}$	$\text{R}_1-\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)-\text{O}-\text{H}$	-2
$\text{R}_1-\text{C}(\text{R}_2)-\text{O}^+-\text{H}$	$\text{R}_1-\text{C}(\text{R}_2)-\text{O}-\text{H}$	-2
$\text{R}-\text{O}^+-\text{H}$	$\text{R}-\text{O}-\text{H}$	-2
$\text{H}_3\text{O}^+$	$\text{H}_2\text{O}$	-1.74
$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2^+$	$\text{Ar}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	-1.5
$\text{HNO}_3$	$\text{NO}_3^-$	-1.4
$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2^+$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$	-0.5
		0.8
$\text{Ar}_2\text{NH}_2^+$	$\text{Ar}_2\text{NH}$	1
$\text{HSO}_4^-$	$\text{SO}_4^{2-}$	1.99
		2.53
		2.97
$\text{HF}$	$\text{F}^-$	3.17
$\text{HNO}_2$	$\text{NO}_2^-$	3.29
$\text{ArNH}_3^+$	$\text{ArNH}_2$	3-5
$\text{R}_1-\text{N}^+(\text{R}_2)-\text{Ar}$	$\text{Ar}-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	3-5
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}^+$	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	4.25

Tableau des pKa des principaux acides et bases organiques et inorganiques

Forme acide	Forme basique	pKa
		4-5
		5
		5.29
CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH <sup>-</sup>	6.3
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	6.35
H <sub>2</sub> S	HS <sup>-</sup>	7
		7
		6-8
		8.2
		8.30
		8.36
		8.82
		8.88
		9
		9
R <sub>3</sub> P-H	R <sub>3</sub> P	9
HCN	CN <sup>-</sup>	9.2
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NH <sub>3</sub>	9.24
		8-11
R-NO <sub>2</sub>	R-NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	10
		10
		10-11

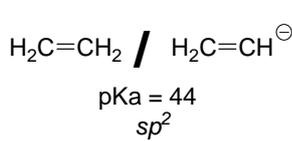
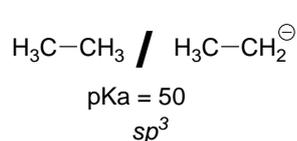
Forme acide	Forme basique	pKa
RNH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	RNH <sub>2</sub>	10-11
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	10.33
		10.66
RSH	RS <sup>-</sup>	10-11
		11
		11
NC-CN	NC-CN <sup>-</sup>	11
		11
MeOOH	MeOO <sup>-</sup>	11.5
HOOH	HOO <sup>-</sup>	11.6
		12
		12
		12.5
EtO-C(=O)-CH2-C(=O)-OEt	EtO-C(=O)-CH^--C(=O)-OEt	13
		13.5
		14.52
CH <sub>3</sub> OH	CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup>	15.2
H <sub>2</sub> O	OH <sup>-</sup>	15.74
		16
R-CHO	R-CHO <sup>-</sup>	16
R-OH	R-O <sup>-</sup>	16
		16.5
		16.5

Forme acide	Forme basique	pKa	Forme acide	Forme basique	pKa
		17			31.5
		17			33
		19-20			33.5
		20			35
		23			36
		24.5			38
		25			40
		25			43
		25			43
		26			44
		31.5			46
					48
					50
					51
					> 51

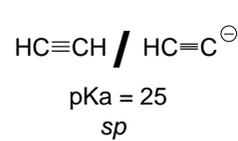
De ce tableau, ressort quelques faits intéressants notamment sur le pKa de certaines espèces en fonction de l'état d'hybridation de leur voisin.

Ainsi, un proton sur un carbone hybridé  $sp$  est plus acide qu'un proton sur un carbone  $sp^2$  lui-même plus acide qu'un proton sur un carbone hybridé  $sp^3$ .

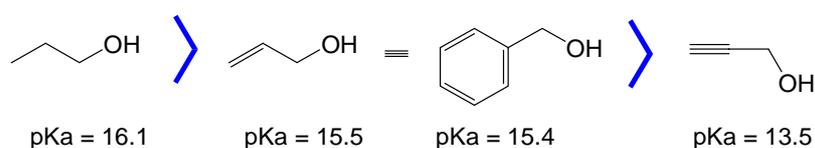
**Le plus basique**

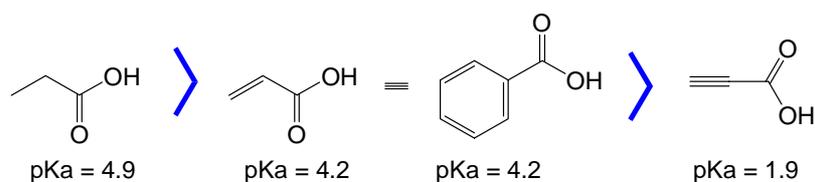


**Le plus acide**



Plus concrètement, voici ce que l'on peut observer pour un alcool ou un acide carboxylique :





En conclusion, une triple liaison (c'est-à-dire une hybridation de type  $sp$ ) induit une plus grande acidité des protons acides à proximité.



Lorsque l'on veut comparer l'acidité de différents composés organique, on regarde la base conjuguée. Si la charge négative peut être délocalisée, alors l'anion est plus stable et donc l'acide conjugué est plus fort.



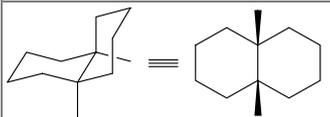
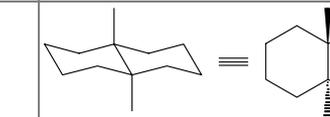
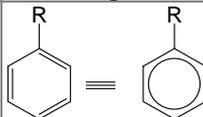
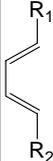
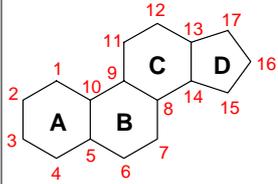
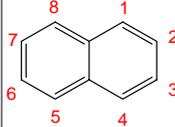
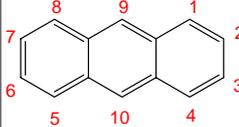
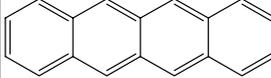
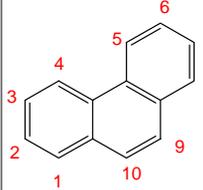
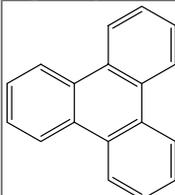
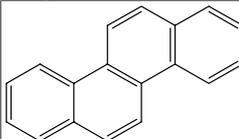
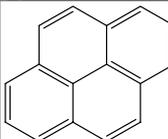
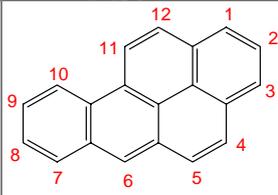
# Liste des fonctions utilisées en chimie organique

Cette page propose une liste non exhaustive des différentes fonctions que l'on peut rencontrer en chimie organique.

Bien sûr, une même molécule peut contenir plusieurs de ces fonctions. C'est là, tout l'intérêt de la chimie organique, puisqu'il faudra faire attention à toutes les fonctions présentes sur une molécule avant de faire une réaction.

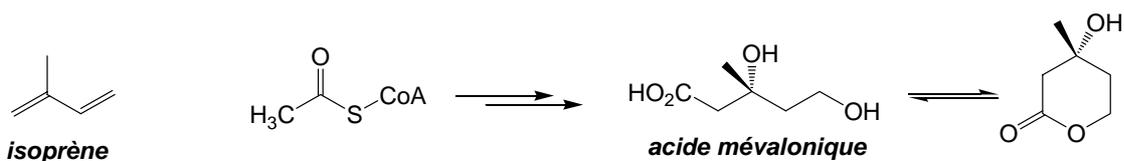
La liste suivante ne s'intéressera donc qu'au groupement donnant le nom à la fonction, on ne tiendra pas compte ici du reste de la molécule. Dans certains cas (les terpènes) on donnera des exemples qui permettent de mieux illustrer cette **famille**.

## Carbones, Hydrogènes

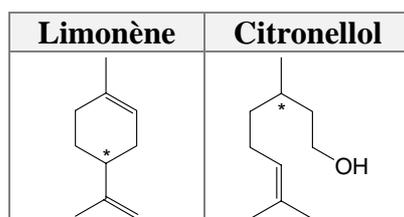
alcènes <i>Z</i> ou <i>cis</i> 	alcènes <i>E</i> ou <i>trans</i> 	alcynes disubstitués $R_1-C\equiv C-R_2$	Alcynes vrais $R_1-C\equiv C-H$
décaline <i>cis</i> 	décaline <i>trans</i> 		Hydrocarbures aromatiques 
Allènes 	Carbènes $R-CH_2^{\oplus}$ $CH_2^{\ominus}$	Diènes 	Squelette des stéroïdes 
cyclohexane : forme chaise 	cyclohexane : forme chaise inverse (par rapport à la précédente) 	cyclohexane : forme bateau 	
naphthalène 	anthracène 	tétracène 	phénanthrène 
triphénylène 	chrysène 	pyrène 	Benzo[a]pyrène 

- Terpènes de formules générales  $(C_5H_8)_nO_x$  : Il semble alors évident que les terpènes proviennent d'un précurseur à 5 carbones, le candidat de choix étant l'isoprène. La majorité des structures peuvent être dessiner en joignant ensemble 2, 3 ou 4 isoprène. Pourtant, ce n'est pas correct.

L'isoprène n'est pas un intermédiaire pour la formation de ces terpènes. Le véritable précurseur est un acétate dont trois unités réagissent pour former l'acide mévalonique plus facilement isolable sous forme de lactone.



CoA : Coenzyme A

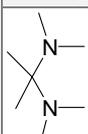
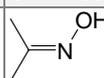
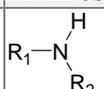
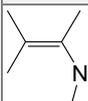
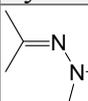
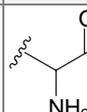
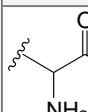
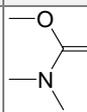
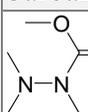
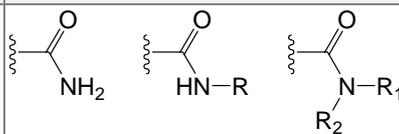
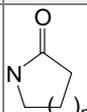
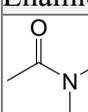
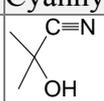
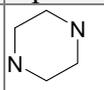


### Carbones, Hydrogènes, Oxygènes

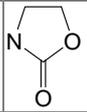
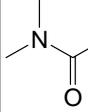
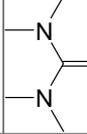
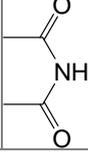
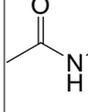
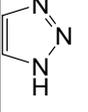
Alcools primaires $R-OH$	Alcools secondaires 	Alcools tertiaires 	Aldéhydes 
Cétones 	Acides carboxyliques 	Acétals 	Hémiacétals 
Énols 	Éthers $R_1-O-R_2$	Peracides 	Peroxydes $R_1-O-O-R_2$
Diols 	Phénol 	Alcools allyliques 	alcools homoallyliques 
Éthers d'énols 	Aldols 	Crotonaldéhydes 	alcools propargyliques 
Anhydrides d'acides 	Esters 	Lactones 	Époxydes 
Oxétanes 	Esters glycidiques 	Carbonates 	Cétène 
Orthoesters 	Acétonide 	Quinone 	

La différence qui existe entre les acétals et les acétonides est simple : Les acétals sont formé par réaction entre un carbonyle et un diol ce qui fournit un acétal. L'acétonide est un cas particulier puisqu'il est issu de la réaction entre un diol et l'acétone.

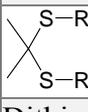
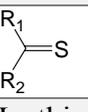
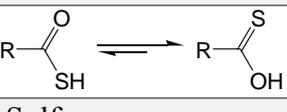
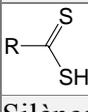
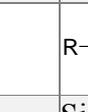
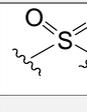
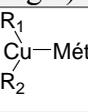
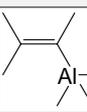
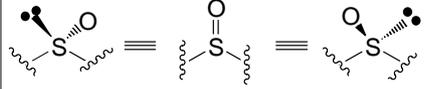
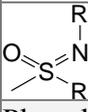
## Carbones, Hydrogènes, Oxygènes, Azotes

Aminals 	Oximes 	Nitriles $-\text{C}\equiv\text{N}$	Imines 
Amines primaires 	Amines secondaires 	Amines tertiaires 	Pyridine 
Enamines 	Ynamines 	Hydrazones 	Aminoacides 
Aminoesters 	Isocyanates $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$	Nitrènes $\text{R}-\text{N}^{\oplus}$	Carbamates 
Carbazates 	Hydrazine $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$	Oxaziridines 	$\beta$ -lactames 
$\alpha$ -lactames 	Amides 	Groupe nitro 	Lactames 
Enamides 	Cyanhydrines 	Pyrimidine 	Hydropyrimidine 
Pyrazine 	Pipérazine 	Imidazolidine 	Pyridazyne 
Aziridines 	Azétidines 	Pyrrolidine 	Pipéridines 

Liste des fonctions utilisées en chimie organique

Oxazole 	Oxazoline 	Oxazolidine 	Oxazolidinone 
Imidazole 	Pyrrole 	Acide carbamique 	Urée 
Imide 	Acide hydroxymique 	Triazole 	Isooxazole 

Carbones, Hydrogènes, Oxygènes, Azotes, Soufres, ...

Dérivés halogénés X={I, Br, Cl, F}	Organomagnésiens mixtes	Organomagnésiens symétriques	Chlorures d'acides Chlorures d'acyles
R-X	R-Mg-X	R-Mg-R	
Thioacétals 	Thiols	Thiones	Thioacides
	R-SH		
Dithioacides	Thioamides	Isothiocyanates	Sulfone
		-N=C=S	
Silènes	Silanones	Sililènes	
			
Organolithiens	Organozincites	Organocuprates (le métal peut être Li ou MgX)	Alanes
R-Li	R-ZnX		
Sulfoxydes		Sulfamides	Amidines
		-SO2-NH2	
Sulfimides	Sulfoximines		
			
Phosphines	Phosphonates	Phosphonium	Sélénides
R2P-CH2-R		R3P <sup>+</sup> -H	RSe-CH2-R

## Nomenclature

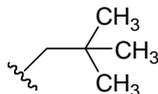
Cette toute petite partie est faite pour vous familiariser avec la nomenclature usuelle utilisée tous les jours, et pas toujours bien décrite.

- Nomenclature de divers groupements butyle

Le groupement butyle peut exister sous 4 formes :

R- <i>n</i> Bu	R- <i>t</i> Bu	R- <i>i</i> Bu	R- <i>s</i> Bu

Souvent on parle aussi du groupe néo-pentyle :



- Nomenclature des positions voisines d'une fonction donnée : on regarde une fonction donnée, puis l'atome de carbone (ou un O, N, S, etc.) voisin est appelé position  $\alpha$ , et ainsi de suite.

On regarde par rapport à la fonction nitrile	par rapport à la fonction carbonyle	Par rapport à la fonction alcène, on constate deux possibilités de numérotation	Dans ce cas on a deux fonctions, si on regarde par rapport à la fonction carbonyle, on a :



# Généralités

## Formation des liaisons

Les réactions chimiques font intervenir la formation de nouvelles liaisons mais aussi la rupture de liaisons. A ce titre, on note deux types de rupture de liaison :

<p><i>Rupture homolytique</i> : Dans ce cas la liaison est rompue de façon à donner deux radicaux, c'est-à-dire deux espèces de même nature.</p>	<p><i>Rupture hétérolytique</i> : Dans ce cas la liaison est rompue de façon à former un couple d'ion c'est-à-dire un anion et un cation, donc des espèces qui ne sont pas de même nature.</p>
$A-B \longrightarrow A^\bullet + B^\bullet$	$A-B \longrightarrow A^{\oplus} + B^{\ominus}$

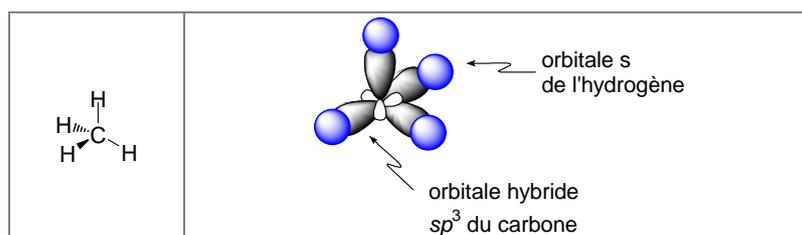
## Hybridation

Une liaison chimique est donc un lien qui unit deux atomes entre eux, deux atomes d'oxygène, d'hydrogène, de carbone ou bien un atome d'oxygène et un atome de carbone, etc...

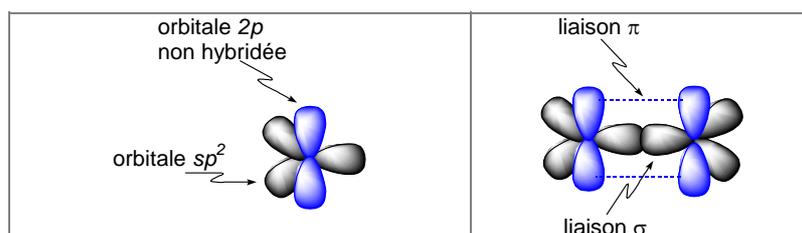
Deux atomes peuvent être liés entre eux par une ou plusieurs liaisons. C'est le cas notamment pour les atomes de carbone. Si deux atomes de carbone sont liés par deux liaisons on parle d'alcène, s'ils sont liés par trois liaisons on parle alors d'alcyne.

L'atome de carbone possède donc la propriété de se lier à quatre voisins et ceci grâce à son état d'hybridation, c'est-à-dire un état excité. La configuration électronique d'un atome de carbone est la suivante :  $1s^2 2s^2 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^0$ . C'est alors qu'un des deux électrons de la couche 2s est promu dans l'orbitale  $2p_z$  vacante de façon à obtenir l'état excité suivant :  $1s^2 2s^1 2p_x^1 2p_y^1 2p_z^1$ . Les orbitales s et p n'étant pas équivalente en terme de stabilité, elles se combinent pour former 3 orbitales p et 1 s on parle alors d'hybridation dans l'état  $sp^3$ . Ainsi dans le méthane  $CH_4$ , l'atome de carbone est hybridé  $sp^3$  donc les quatre liaisons C-H sont identiques.

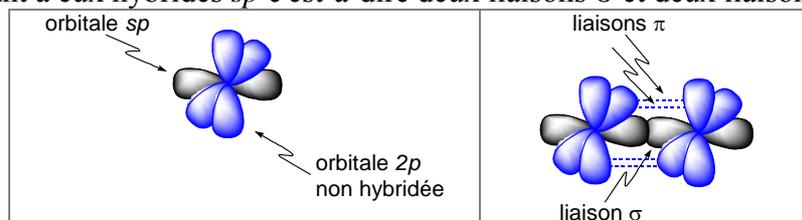
Cas du méthane, étude au niveau orbitalaire :



Sur le même principe, pour les doubles liaisons l'hybridation est de type  $sp^2$ , il y a alors 3 liaisons identiques  $sp^2$  et une orbitale 2p non hybridée, cette orbitale forme ce que l'on appelle une liaison  $\pi$ , dans ce cas on a donc 3 liaisons  $\sigma$  et 1 liaison  $\pi$ .



Les alcynes sont quant à eux hybridés  $sp$  c'est-à-dire deux liaisons  $\sigma$  et deux liaisons  $\pi$ .



### Tableau des énergies de liaisons

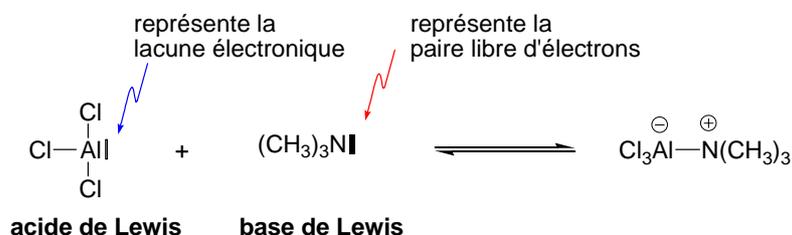
Liaison	Energie (kcal/mol)	Liaison	Energie (kcal/mol)	Liaison	Energie (kcal/mol)
C-C	83-85	C=C	146-151	C≡C	199-200
C-O	85-91	C=O	173-181		
C-N	69-75	C=N	181	C≡N	204
C-H	96-99	O-H	110-111	N-H	93
S-H	82	C-S	61		
C-Cl	79	C-Br	66	C-I	52
N-N	39	N=N	98	N≡N	226
O-O	38	O=O	119	N=O	

### Acides et Bases de Lewis

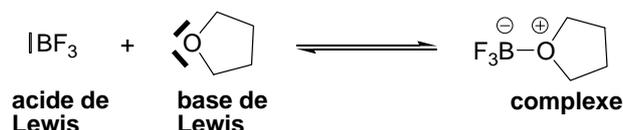
- Définitions

Base de Lewis : entité qui possède des paires libres d'électrons et qui peuvent les partager.

Acide de Lewis : entité qui possède une lacune électronique et qui cherche à combler cette lacune.



Certains acides de Lewis sont des composés très réactifs et donc peu stable, il devient donc nécessaire de les stabiliser à l'aide d'une base de Lewis. C'est le cas de l'éthérate de trifluorure de bore. Ce produit, commercialement disponible, est vendu sous forme d'un complexe qui le stabilise :



- Force des acides de Lewis : le classement suivant regroupe les acides de Lewis du plus fort au moins fort.



# Stéréochimie

L'atome de carbone peut donc, lorsqu'il est hybridé  $sp^3$ , se lier à 4 voisins. Lorsque ses quatre voisins sont différents on parle de carbone asymétrique, c'est-à-dire que ce carbone ne présente pas de plan de symétrie.

Carbone non asymétrique, ses quatre substituants ne sont pas différents.	Carbone asymétrique, ses quatre substituants sont différents.
	

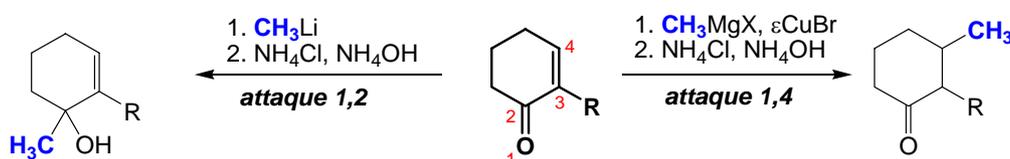
## Quelques définitions

- **Chimiosélectivité** : réaction qui conduit à l'attaque d'un groupe fonctionnel parmi d'autres groupes. (Ex : hydrogénation chimiosélective de la double liaison carbone-carbone dans une énone). Cela revient à se poser la question "quel groupe fonctionnel va réagir?".



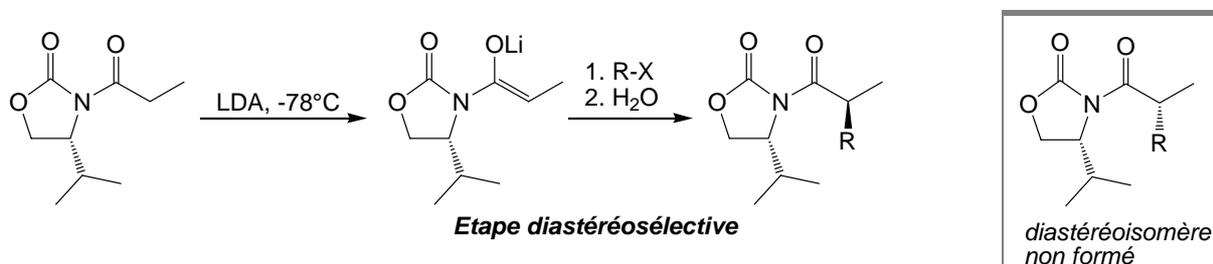
Exemple de réduction chimiosélective de la fonction acide carboxylique ou de la fonction ester.

- **Régiosélectivité** : Réactivité d'une partie d'un groupe fonctionnel, qui possède plusieurs parties. (Ex : addition en 1,2 ou en 1,4 sur une énone conjuguée, suivant la nature de l'organométallique). Cela revient à se poser la question "Ou cela va réagir?".



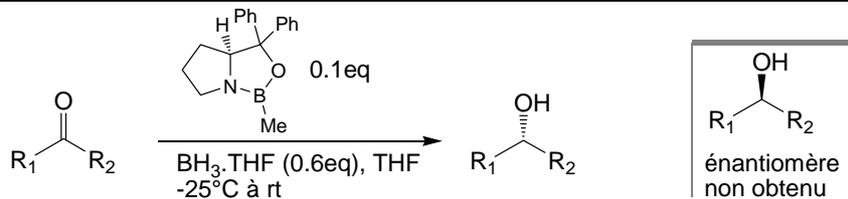
Exemple d'attaque nucléophile sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée : attaque 1,2 vs. 1,4.

- **Diastéréosélectivité** : conduit à plusieurs diastéréoisomères, on en forme un de façon préférentielle.



Exemple d'alkylation diastéréosélective sur une copule chirale d'Evans

- **Enantiosélectivité** : permet d'aboutir à un énantiomère plutôt qu'à l'autre.



- *Induction de chiralité* : influence d'un centre de configuration donnée sur la formation d'un autre centre.
- *Chirale* : qui n'est pas superposable à son image dans un miroir.
- *Achiral* : molécule dans laquelle il existe un ou plusieurs plans de symétrie, une molécule achirale est superposable à son image dans un miroir.
- *Stéréoisomères* : isomères qui diffèrent par la disposition spatiale des atomes.

Une réaction stéréosélective est dite stéréospécifique, si sa stéréosélectivité est une conséquence directe du mécanisme, indépendamment d'autres contraintes possibles telles que les gênes stériques.



Ne pas confondre chiralité (propriété globale d'une molécule) et carbone asymétrique (propriété particulière d'un atome de la molécule) : la présence d'un carbone asymétrique n'est ni nécessaire, ni suffisante pour rendre la molécule chirale, ce dernier point est détaillé plus loin dans le cas des allènes et de l'atropoisomérisme.

Un carbone asymétrique, peut présenter une activité optique c'est-à-dire faire tourner la lumière polarisée. Pour observer cette déviation de la lumière polarisée, on utilise un polarimètre qui donne une mesure de l'angle de déviation de la lumière polarisée. Ensuite, on calcul  $[\alpha]_D$  par rapport à la concentration en substrat dans la cellule. La valeur  $[\alpha]_D$  est caractéristique d'une molécule en fonction de la concentration, du solvant et de la température. Une substance dite *lévogyre* fait tourner la lumière polarisée à gauche, alors qu'une substance *dextrogyre* fait tourner le plan de polarisation à droite.

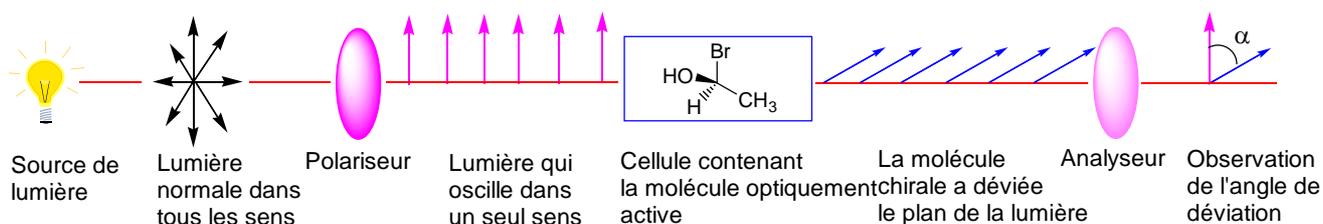
$[\alpha]_D$  est aussi appelé pouvoir rotatoire spécifique. En règle générale on ne lui met pas d'unité. Néanmoins ce pouvoir rotatoire en possède une ( $^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{mL}$ ) issu de la relation suivante :

$$[\alpha]_D = \frac{\alpha L u}{l \times c}$$

pour faire la mesure on utilise la raie D du sodium à 589nm  
 valeur lue sur le polarimètre  
 concentration du substrat dans la cuve, exprimée en g pour 100mL de solvant  
 longueur de la cuve dans laquelle on fait la mesure (exprimée en dm, en général 1dm)

**ATTENTION** : Il n'existe pas de relation entre le signe de  $[\alpha]_D$  et la configuration absolue d'un centre asymétrique.

Dernier point, si une molécule chirale a une valeur  $[\alpha]_D = + 2,1$  alors son énantiomère a la valeur  $[\alpha]_D = -2,1$ . Le mélange racémique a quant à lui une valeur  $[\alpha]_D = 0,0$ .

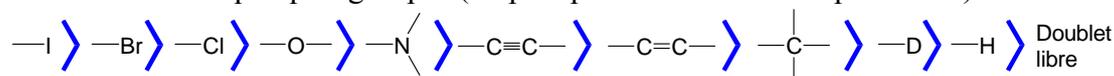


Indépendamment de l'activité optique, pour chaque carbone asymétrique, on attribue une lettre **R** ou **S** qui donne la configuration du carbone. **R** vient de *Rectus* qui signifie dans le sens des aiguilles d'une

montre, **S** vient de *Sinister* qui signifie dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Pour établir la configuration absolue d'un carbone asymétrique, il faut utiliser les règles de Cahn-Ingold-Prelog.

Les règles de Cahn-Ingold-Prelog, nous disent qu'il faut numéroter les quatre substituants d'un carbone selon des règles de priorité : le substituant 1 est celui dont le numéro atomique est le plus important. Si deux substituants ont deux numéros atomiques identiques, alors on regarde les substituants liés à ces atomes et ainsi de suite. Attention pour établir les priorités, on s'arrête à la première différence rencontrée. Exemple : Si on a un groupe  $\text{CH}_3$  et un groupe  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  alors le groupe 1 est le groupe  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

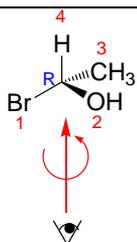
Exemple de classement de quelques groupes (du plus prioritaire ou moins prioritaire) :



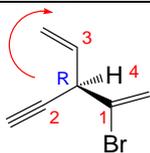
Les substituants sont ensuite placés de façon à ce que le substituant 4 soit en arrière du plan. Puis on regarde dans quel sens on tourne pour aller du substituant 1 au substituant 3. Si on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre alors le carbone est **R** si on tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, alors le carbone est **S**.



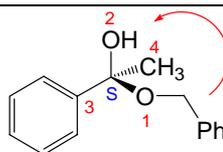
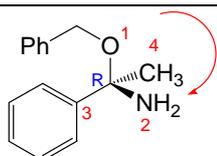
Quelques exemples de détermination de configuration :



Ici on regarde par dessous, et on constate que l'on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre.



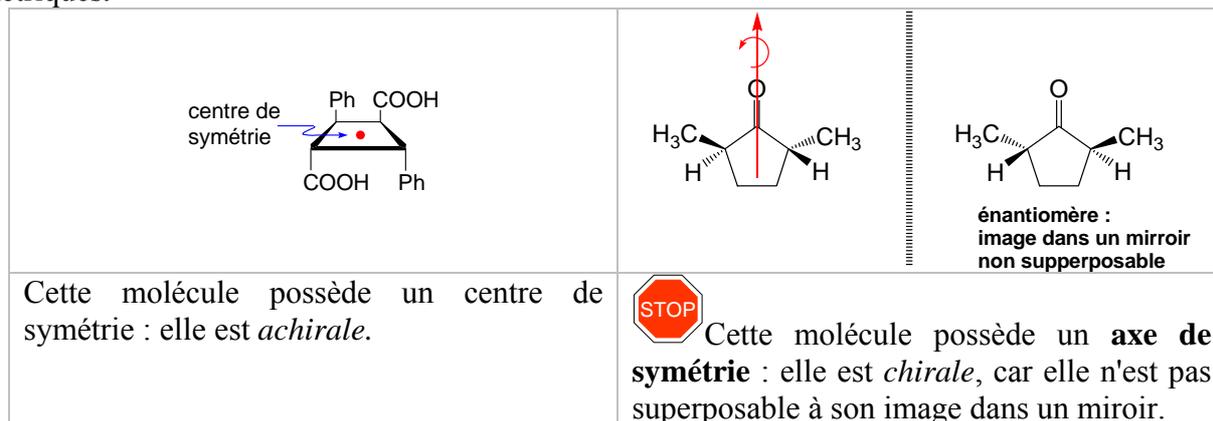
On fait la différence entre une triple et une double liaison en admettant que le carbone qui porte ces liaisons est lié respectivement à 3 carbones (pour la triple) et à 2 carbones (pour la double). La triple liaison est alors prioritaire sur le double.



Si une molécule possède un plan de symétrie, elle n'est pas chirale, même si elle possède des centres asymétriques.

<p>2 centres asymétriques, 1 plan de symétrie, la molécule est achirale c'est-à-dire qu'elle est superposable à son image dans un miroir.</p>	<p>2 centres asymétriques (marqués), pas de plan de symétrie, la molécule est non superposable à son image dans un miroir donc elle est chirale.</p>

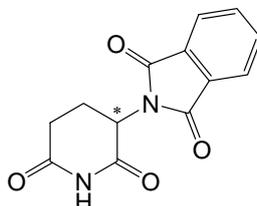
Si une molécule possède un centre de symétrie, elle n'est pas chirale, même si elle possède des centres asymétriques.



Les énantiomères sont des composés image l'un de l'autre dans un miroir. Leurs propriétés physiques et chimiques sont identiques, à l'exception de leur action sur la lumière polarisée. Un des énantiomères va faire tourner la lumière dans un sens, alors que l'autre la fera tourner dans le sens inverse.

De même, les propriétés biologiques de deux énantiomères sont différentes. L'histoire suivante est vraie, et elle montre bien cette différence de propriétés.

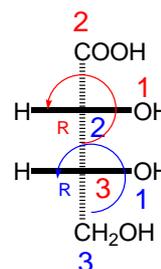
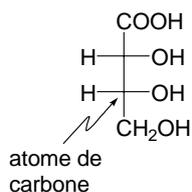
Au début des années 60, pour soigner les femmes enceintes souffrant d'anxiétés et autres nervosités, on leur administrait de la *Thalidomide*. La *Thalidomide* est une molécule chirale dont l'énantiomère *S* est un calmant doux, alors que l'énantiomère *R* n'a aucun effet comme calmant, mais est tératogène (qui conduit à des malformations sur le fœtus). La *Thalidomide*, ne contenait donc que l'énantiomère *S*, jusqu'au jour où la "production a été moins bonne". C'est ainsi qu'un peu d'énantiomère *R* est venu se mélanger à l'énantiomère *S*. Le problème, c'est qu'à la naissance, les médecins se sont aperçus des malformations sur les nouveaux nés. Il a fallu beaucoup de temps pour répertorier tous les cas, les analyser et comprendre d'où venait le problème avant d'enlever la *Thalidomide* du marché.



## Représentation de Fischer

Certaines molécules possèdent plusieurs centres asymétriques. C'est le cas notamment pour les glucides (sucres). Pour ces composés, il existe plusieurs méthodes pour les représenter et notamment la méthodologie de Fisher.

Dans cette représentation, la fonction la plus oxydée est placée en haut alors que la moins oxydée est placée en bas. Les autres substituants (en général H et OH) sont placés sur le côté. En fait, dans cette méthodologie, la chaîne verticale est en arrière du plan et les chaînes horizontales sont en avant, ce qui donne :



Pour les sucres, on parle souvent de composés *D* et *L*. Pour déterminer cette configuration on

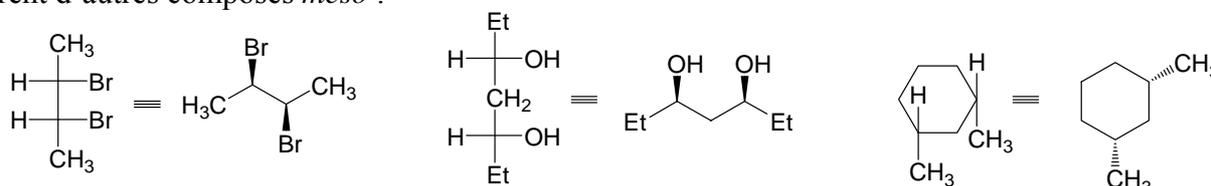
regarde le groupe hydroxyle (-OH) le plus en bas de la chaîne dans la représentation de Fisher. Si ce groupe est à droite alors le composé est *D* (*D* comme droite), si il est à gauche le composé est *L* (*L* comme Left qui signifie gauche en anglais). Pour les amino-acides, le problème est quasiment identique. Cette fois on regarde le groupe amino (-NH<sub>2</sub>) le plus en haut de la chaîne, si il est à droite alors on a un composé *D*, si il est à gauche alors on a un composé *L*.

Sucre <i>L</i>	Sucre <i>D</i>	Aminoacide <i>L</i>	Aminoacide <i>D</i>

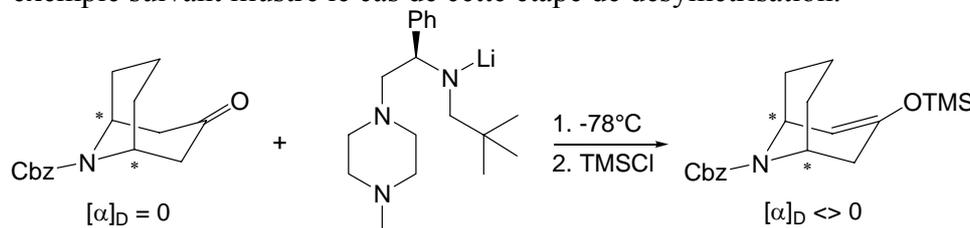
Le gros problème de la chimie organique ce sont les vieilles notations qui ne devraient plus avoir cours mais qui sont encore largement utilisées. C'est le cas notamment de la notation *thréo*, *méso* et *érythro*. Un exemple est donné pour chacune de ces notations. Notons que le composé *méso* est un cas particulier du composé *érythro*.

méso	érythro	thréo

Les composés *méso* sont donc des composés qui possèdent un plan de symétrie. Les exemples suivants montrent d'autres composés *méso* :



Les composés *méso*, même s'ils possèdent des carbones asymétriques, non pas d'action sur la lumière polarisée. Il est alors nécessaire de les désymétriser si l'on désire les utiliser en synthèse asymétrique. L'exemple suivant illustre le cas de cette étape de désymétrisation.



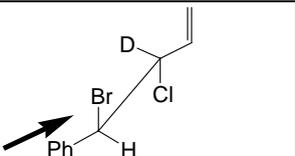
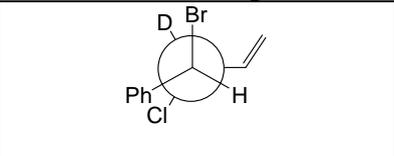
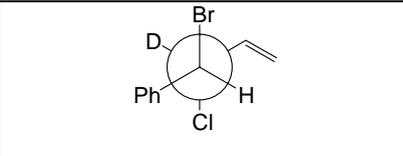
## Représentation de Newman

La représentation de Fisher est particulière aux sucres. Il existe une autre représentation, largement utilisée, celle de Newman. Pour illustrer cette méthodologie, prenons l'exemple de la molécule suivante PhCHBr-CDCl-CH=CH<sub>2</sub>.

Pour représenter les molécules, il faut d'abord dessiner la molécule en projection cavalière. Puis on regarde dans le plan de deux atomes de carbone (un devant et l'autre en arrière). Il suffit ensuite de placer les substituants en fonction de la stéréochimie de la molécule de départ.

Les substituants peuvent être en position éclipsée (c'est-à-dire l'un derrière l'autre) mais c'est une

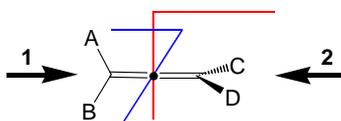
position peu stable à cause de l'encombrement stérique. Ou bien en position décalée, c'est la position la plus stable.

Représentation cavalière	Position éclipsée	Position décalée
		

D'autres molécules présentent elles aussi une activité optique (c'est-à-dire qu'elles sont chirales) sans pour autant posséder de carbone asymétrique. C'est le cas par exemple des allènes ainsi que des biphényles. Dans ce cas on parle d'axe de chiralité.

### Cas des allènes

Les allènes sont des composés qui possèdent deux doubles liaisons l'une à côté de l'autre (C=C=C). Les orbitales  $\pi$  de ces doubles liaisons ne sont pas dans le même plan, mais dans des plans perpendiculaires.

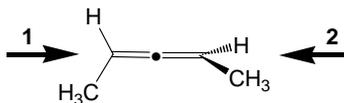


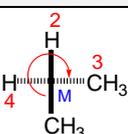
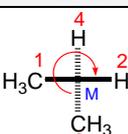
Ainsi, si l'on regarde dans le sens **1** ou dans le sens **2**, voici ce que l'on observe :

Sens 1	Sens 2
	

On remarque bien que les deux doubles liaisons sont dans des plans perpendiculaires. Donc pour les allènes, comme pour les carbones asymétriques, il existe des configurations absolues. Pour cela on utilise toujours les règles de priorités de Cahn-Ingold-Prelog, en ajoutant une nouvelle règle : "Les groupes les plus près sont prioritaires par rapport aux groupes les plus éloignés".

Prenons l'exemple de l'allène suivant :



Sens 1	Sens 2
	

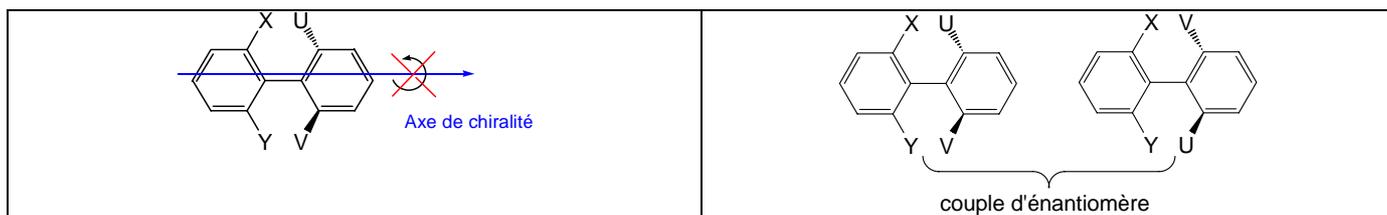
Pour les allènes, la nomenclature utilisée est *M* ou *P*. *M* lorsque l'on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre (équivalent à *R* pour les carbones asymétriques) et *P* quand on tourne dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (équivalent à *S* pour les carbones asymétriques).

On remarque de plus d'après notre exemple, que si l'on regarde dans le sens **1** ou dans le sens **2**, on tombe toujours sur la même configuration *M* ce qui nous montre que cette configuration s'applique à la fonction allène (C=C=C) et non plus à un seul atome de carbone.

### Atropoisomérisme

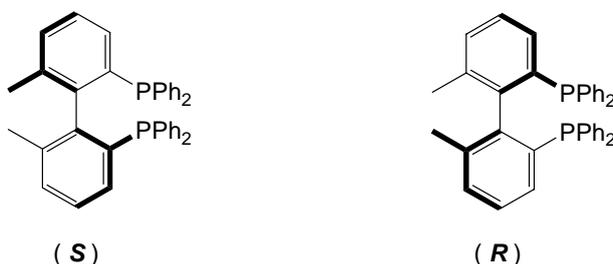
D'autres composés, possèdent eux aussi un axe de chiralité. Ce sont les biphényles. Dans ce cas on

parle d'atropoisomérisme (*a* qui signifie *privé de*, et *tropos* qui signifie *tourner*). Donc en fait les biphényles en question n'ont pas la possibilité de tourner autour de l'axe de chiralité, ce qui induit l'atropoisomérisme. La rotation n'est pas possible à cause de l'encombrement des groupes présent sur les phényles.



La notion d'atropoisomérisme est très importante, car elle est la base de l'hydrogénation asymétrique. En effet, pour faire de l'hydrogénation asymétrique, on utilise un métal de transition (rhodium, ruthénium, etc.) ainsi que des ligands chiraux.

Exemple du BIPHEMP (ce genre de composé possède toujours des noms étranges)



Dans le cas des biphényles, il existe aussi une notation **R** ou **S** permettant de différencier les deux énantiomères. La détermination de cette configuration est fondée sur des arguments mécanistiques en tenant compte des règles de Prelog. Nous n'aborderons pas ce sujet ici.

### Tableau récapitulatif des isoméries

- Degré d'insaturation : Le degré d'insaturation d'une molécule représente le nombre d'insaturations présentes dans une molécule en fonction de sa formule brute. Une insaturation est une double liaison carbone-carbone, une double liaison carbone-oxygène, un cycle (peu importe la taille de ce dernier). Ainsi le benzène admet, selon notre définition, 4 insaturations, 3 vraies insaturations dues aux doubles liaisons carbone-carbone, plus une insaturation liée au cycle. Ce degré est obtenu par la relation suivante :

$$\text{D.I.} = 1 + \text{nombre d'atome tétravalent} + \frac{\text{nombre d'atome trivalent}}{2} - \frac{\text{nombre d'atome monovalent}}{2}$$

On remarquera que dans la formule suivante on ne tient pas compte des atomes divalents, tels que les atomes d'oxygène, ou de soufre... Un atome tétravalent est un atome tel que le carbone, ou le silicium. Un atome trivalent est l'azote par exemple, quand aux atomes monovalent ils sont plutôt nombreux, on y retrouve, l'hydrogène, les halogènes...

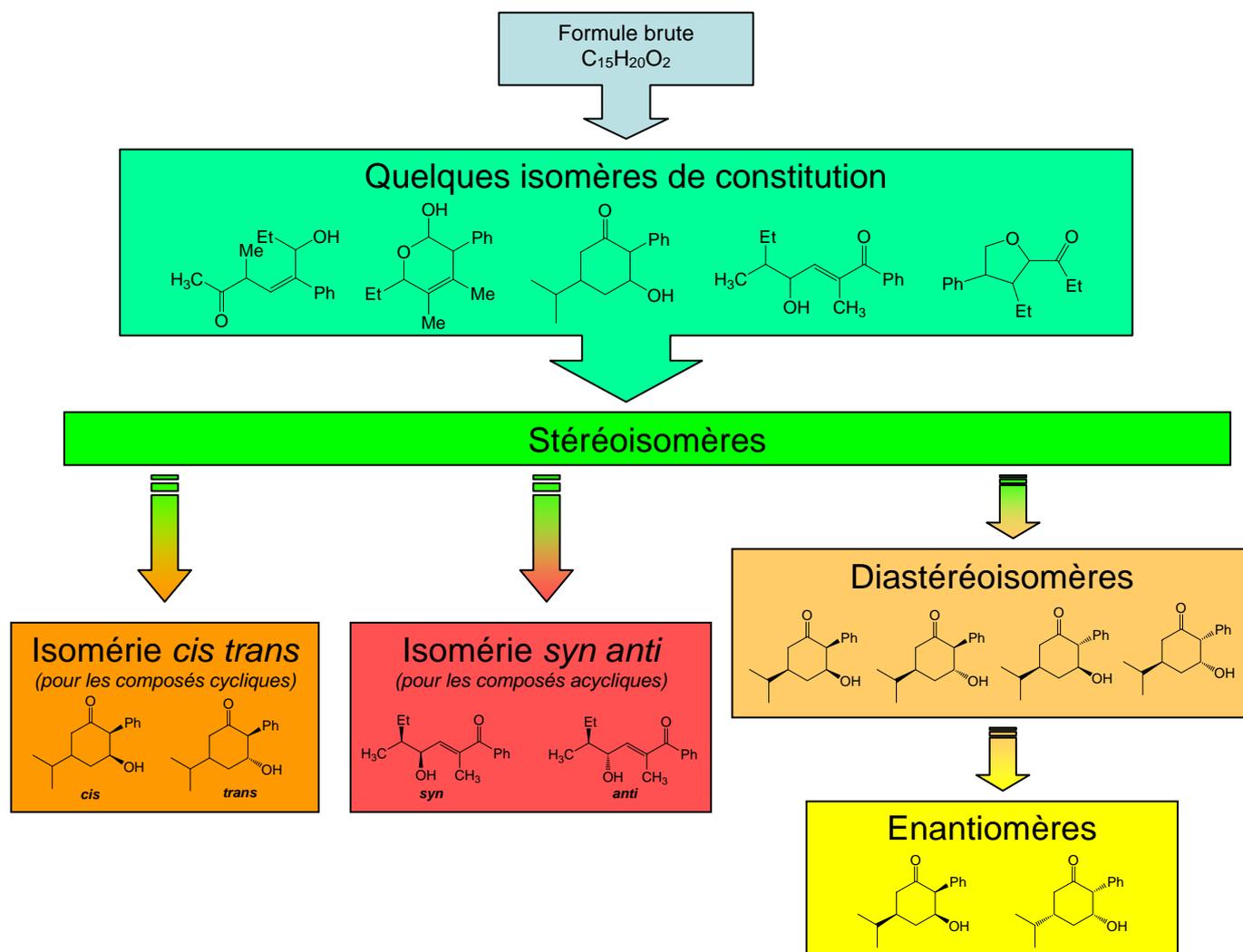
En conclusion, à partir d'une formule brute donnée, il est possible de déterminer tous les isomères de constitution pour cette formule. Bien sûr, plus le nombre d'atomes de carbone est élevé et plus le nombre d'isomères est important (dans le tableau ci-dessous, seuls certains isomères sont représentés). Pour certains de ces isomères, il existe des stéréoisomères, c'est-à-dire des isomères où les substituants ne bougent pas de place, mais varient simplement de part leur position dans l'espace. Il y a les isoméries *cis*, *trans*, se sont de isoméries qui ne s'appliquent qu'aux cycles. Lorsque deux substituants sont tous les deux en avant du plan ou en arrière on parle alors d'isomère *cis*, et lorsqu'ils sont dans les plans différents on parle alors d'isomère *trans*. L'isomérie *syn*, *trans* représente la même chose, mais dans le cas de

composé acyclique. Enfin, ces composés peuvent être des diastéréoisomères (dans le langage courant on parle de dia, ou diastéréomères), ou des énantiomères. Les diastéréoisomères sont des composés qui ne se différencient l'un de l'autre que par la configuration absolue d'un seul centre stéréogène, alors que des énantiomères ont tous leurs centres stéréogènes qui ont une configuration inversée.

(*R, R, R, R*), (*R, R, R, S*), (*R, R, S, R*), (*R, R, S, S*), (*R, S, S, S*), (*R, S, R, R*), (*R, S, S, R*) sont des exemples de diastéréoisomères.

(*R, S*) et (*S, R*) sont des énantiomères, ainsi que (*R, R*) et (*S, S*).

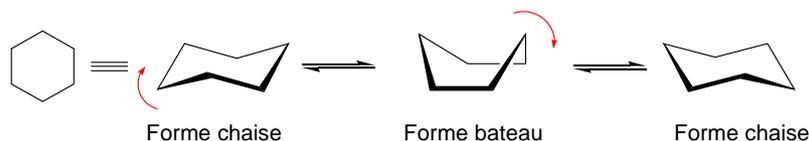
Le tableau ci-dessous regroupe toutes ces notions :



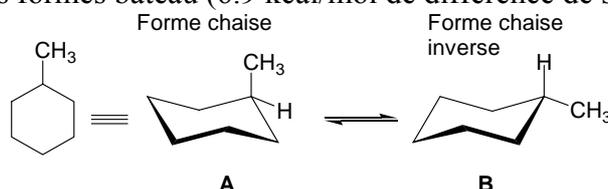
# Conformations

En chimie organique, il existe deux grandes classes de composés : les composés en série acyclique, et les composés en série cyclique.

Les composés cycliques à 6 chaînons sont les plus intéressants. Nous étudierons donc ici les dérivés du cyclohexane. Pour représenter le cyclohexane, il existe trois possibilités : deux formes chaise et une forme bateau. Les flèches rouges représentent la partie qu'il faut tordre pour passer d'une forme à une autre.

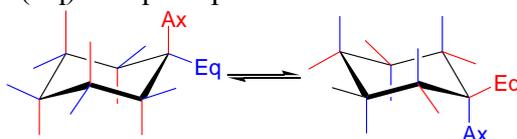


On remarque que l'on peut passer facilement d'une forme chaise à l'autre en passant par un intermédiaire forme bateau. On parle alors de forme chaise et de chaise inverse. Les formes chaise sont nettement plus stables que les formes bateau (6.9 kcal/mol de différence de stabilité).

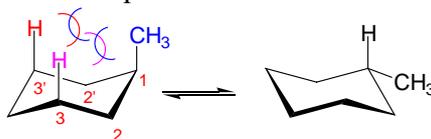


Dans la chaise **A**, le groupe méthyle est en position axiale, alors que dans la chaise **B** (chaise inverse de la chaise **A**) le groupe méthyle est en position équatoriale.

C'est donc une première notion à retenir. Tous les substituants en position axiale (Ax) se retrouvent en position équatoriale (Eq) lorsqu'on passe à la chaise inverse (et réciproquement).



Parlons un peu de la stabilité de ces composés. Un substituant préfère-t-il être en position axiale ou en position équatoriale ? La réponse est simple, les substituants préfèrent être en position équatoriale. Car en position axiale, ils génèrent des interactions avec les hydrogènes en position 3 et 3'. On appelle ces interactions des *interactions 1,3 diaxiales*, c'est-à-dire des interactions entre deux groupes en positions axiales : les groupes en positions 1 et 3 ainsi que 1 et 3'.

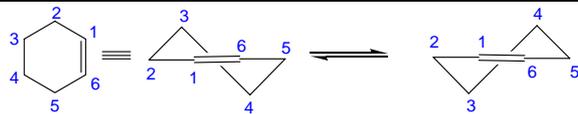


Etudions brièvement le cas des décalines c'est-à-dire de deux cycles à 6 chaînons accolés l'un à l'autre.

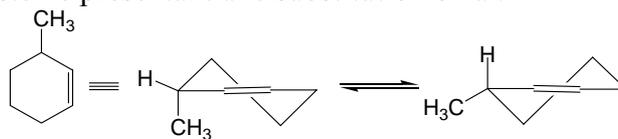
	Décaline <i>cis</i> : dans ce cas on a deux liaisons C-C en position axiales et deux liaisons C-C en positions équatoriales.
	Décaline <i>trans</i> : les liaisons C-C de jonction de cycles sont toutes des liaisons en position équatoriale

Conclusion : la décaline *trans* est privilégiée par rapport à la décline *cis*, car dans la *trans* il n'y a pas d'interactions 1,3 diaxiales.

Sur le problème des conformations, il nous reste à aborder le cas des systèmes insaturés.



De même pour un système présentant une substitution on a :



Avec, comme pour les systèmes saturés, des substituants en position axiale ou en position équatoriale.

# Effets électroniques

On note deux types d'effets électroniques, les effets inductifs qui sont liés à la polarisation d'une liaison, et les effets mésomères, qui sont dus à la délocalisation des électrons. Les deux effets peuvent exister ensemble dans une même molécule. Si on doit les comparer, alors on notera qu'un effet mésomère est toujours plus important qu'un effet inductif

## Effets inductifs

La polarisation de la liaison induit un déplacement d'électrons le long de la liaison  $\sigma$  : c'est l'effet inductif.  $\delta^-$  représente une charge formelle négative et  $\delta^+$  représente une charge formelle positive.

Parmi les effets inductifs, on note les effets inductifs **donneurs** (notés +I), c'est-à-dire un atome ou un groupe d'atomes qui donne des électrons, ainsi que les effets inductifs **attracteurs** (notés -I).

Exemple d'effet attracteur (-I)	Exemple d'effet donneur (+I)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{Cl}$ $\delta^+ \quad \delta^-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{MgBr}$ $\delta^- \quad \delta^+$
Ici, 'Br' a un effet inductif attracteur, c'est-à-dire qu'il attire les électrons du radical éthyle.	Ici, le groupe 'MgBr' est donneur d'électrons, ainsi le groupe éthyle va être plus riche en électrons.

On notera dans ces deux exemples que la polarité de la liaison carbone-hétéroatome est changée lorsque l'on passe d'un effet donneur à un effet attracteur.

*Comparaison de la force des acides :* Pour comparer la force des acides, on regarde la force de la base conjuguée, et plus particulièrement, dans notre cas, la densité électronique sur l'oxygène. Plus la densité est forte, plus la base est forte, plus l'acide conjugué sera faible.

Forme acide	Forme basique	pKa
$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	3.77
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	4.76
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}^-$	4.86

Pour les groupements attracteurs on a : ( $\text{NO}_2 > \text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ) ce qui signifie que Br est plus attracteur que I, donc pour les bases conjuguées, la densité électronique sur l'oxygène sera plus importante dans le cas de I que dans le cas de Br, ce qui explique le pKa de leurs acides respectif.

Acide	Electronégativité de X = {I, Br, Cl, F}	pKa
	2.5	3.17
	2.8	2.87
	3.0	2.85
	4.0	2.66

Atténuation progressive de l'effet, il ne dépasse pas la 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> liaison :

Acide	pKa
	4.90
	2.87
	4.06
	4.82

Conclusion : Un atome ou un groupe d'atome (ici COOH) est capable de ressentir les effets inductifs d'un autre atome (ici Cl), si celui-ci n'est pas trop éloigné.

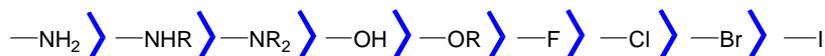
### Effets mésomères

Les effets mésomères sont dus à la délocalisation des électrons  $\pi$  et  $n$ , favorisée par l'électronégativité relative des atomes liés.

A nouveau, on note deux types d'effets mésomères. Les effets **donneurs** d'électrons (+M) et les effets **attracteurs** d'électrons (-M).

- Effet mésomère donneur + M

Classification de quelques groupements mésomères donneurs (classement du plus donneur au moins donneur) :

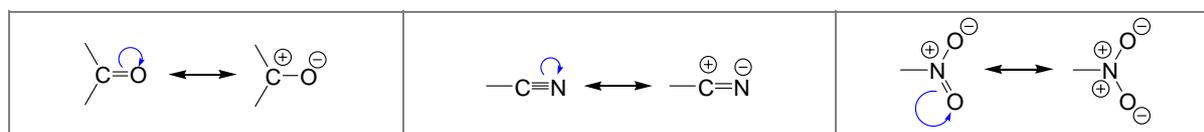


- Effet mésomère attracteur - M

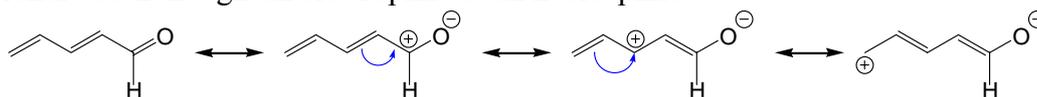
Exemples de groupements mésomères attracteurs, les formes représentées sont appelées formes limites mésomères. Elles sont utilisées notamment dans l'écriture des mécanismes réactionnels. La forme énol d'une cétone est une forme limite mésomère.



Lorsque l'on écrit des formes limites mésomères, il faut toujours respecter la neutralité de la molécule. Pour une molécule de départ, qui est neutre, toutes les formes mésomères doivent être globalement neutre (autant de charges plus que de charges moins).

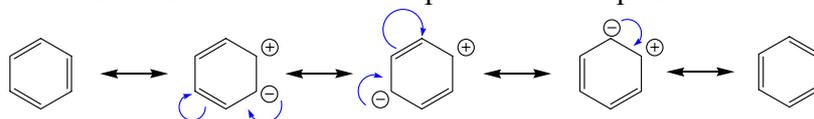


Transmission de l'effet mésomère assuré par conjugaison : l'écriture de ces formes mésomères permet de mieux comprendre où iront agir un électrophile et un nucléophile.

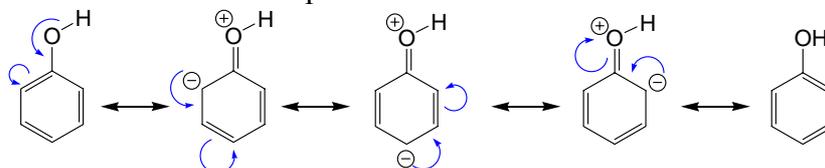


En effet, un nucléophile, espèce riche en électrons, ira réagir sur les positions pauvres en électrons c'est-à-dire la ou l'on a des charges positives.

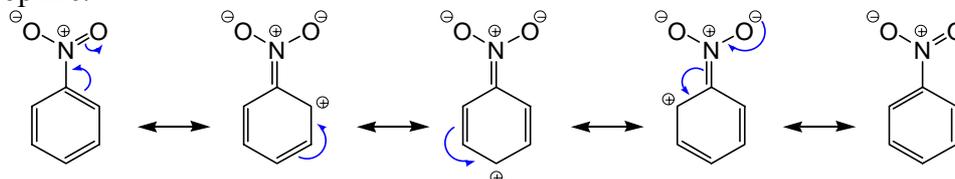
Formes limites mésomère du benzène : l'écriture de ces formes limites permet de mieux comprendre les règles de régiosélectivité lors des substitutions électrophiles aromatiques.



Explication, par les formes limites mésomères, des positions ortho et para pour l'attaque d'un électrophile sur le phénol. On constate qu'une charge négative apparaît en ortho et para du phénol, c'est donc les positions susceptibles de recevoir un électrophile :



De même, on peut expliquer la substitution électrophile aromatique en position méta sur le nitrobenzène. En effet, dans ce cas, c'est une charge positive qui est délocalisé sur le cycle aromatique. Cette charge se retrouve en position ortho et para. Dans ces conditions, un électrophile ne peut venir s'additionner sur le cycle en position ortho et para et seuls les positions méta sont "plus nucléophile" et donc plus apte à recevoir l'électrophile.



## Tables de données

- Groupements à effets inductifs

<i>Donneur (+I)</i>	<i>Attracteur (-I)</i>	
$O^-$ ; $CO_2^-$ ; $CR_3$ ; $CHR_2$ ; $CH_2R$ ; $CH_3$ ; D	$NR_3$	$CO_2H$ $OR$
	$SR_2^+$	F $COR$
	$NH_3^+$	Cl $SH$
	$NO_2$	Br $SR$
	$SO_2R$	I $OH$
	CN	OAr $\text{---}\equiv\text{---}R$
	$SO_2Ar$	$CO_2R$ $Ar$
		$\text{---}\text{---}\text{---}R$

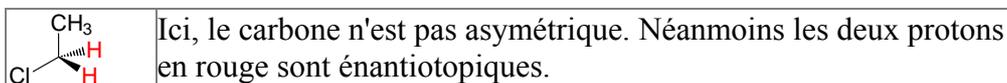
- Groupements à effets mésomères

<i>Donneur (+M)</i>			<i>Attracteur (-M)</i>		
O <sup>-</sup>	S <sup>-</sup>	NR <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	CHO	CN
NHR	NH <sub>2</sub>	NHCOR	COR	CO <sub>2</sub> H	SO <sub>2</sub> R
OR	OH	OCOR	CO <sub>2</sub> R	SO <sub>2</sub> OR	CONH <sub>2</sub>
SR	SH	Br	NO	CONHR	Ar
I	Cl	F	CONR <sub>2</sub>		
R	Ar				

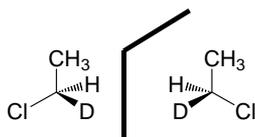
# Protons énanti et diastéréotopiques

## Protons énantiotopiques

Des protons sont énantiotopiques si en remplaçant un des protons par un atome de deutérium, on obtient une paire d'énantiomères.

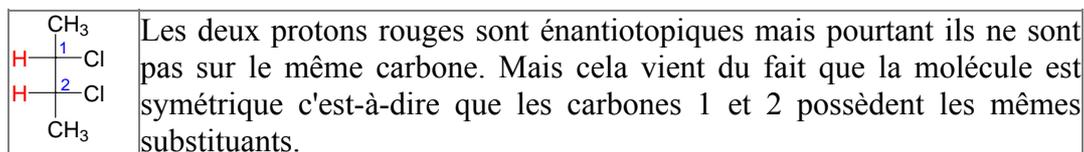


Si l'on remplace l'un d'eux par un deutérium alors on obtient un couple d'énantiomères.



Les protons énantiotopiques ne donnent qu'un seul signal en RMN, dans notre cas on observe donc un quadruplet intégrant pour deux protons.

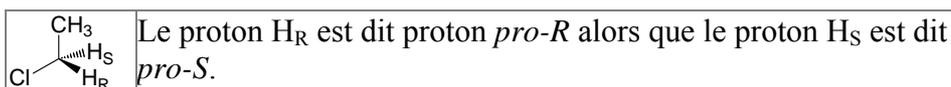
Des protons peuvent être énantiotopiques et ne pas être sur le même carbone :



En ce qui concerne le groupe CH<sub>3</sub>, ses protons ne pourront *jamais* être énantiotopiques. Car d'après la définition, il faut qu'en remplaçant un des hydrogènes par un deutérium on aboutisse à un couple d'énantiomères et donc que l'on forme un carbone asymétrique. Or -CH<sub>2</sub>D ne peut pas être un carbone asymétrique puisqu'il faut que les quatre substituants soient différents.

Revenons au cas précédent :

Chaque proton énantiotopique à une configuration absolue. On lui attribue donc une notation *R* ou *S* comme pour n'importe quel carbone asymétrique.

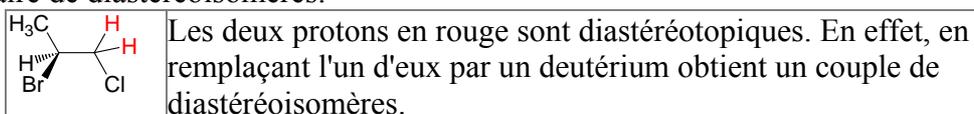


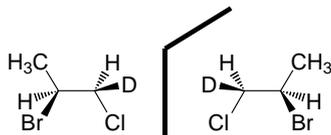
Pour attribuer la notation *R* ou *S*, il faut remplacer l'hydrogène par le deutérium puis on regarde la configuration du carbone asymétrique. Si cette configuration est *R* alors le proton énantiotopique est *pro-R*.



## Protons diastéréotopiques

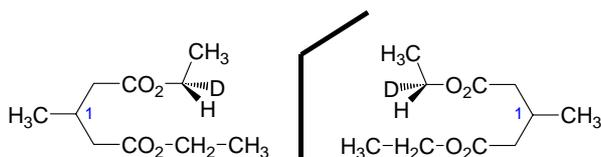
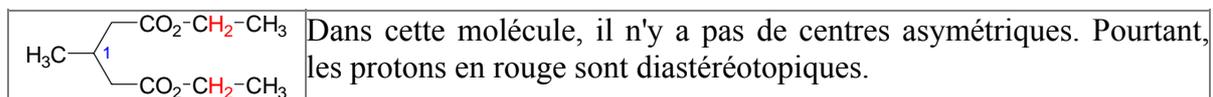
Des protons sont diastéréotopiques si en remplaçant un des protons par un atome de deutérium, on obtient une paire de diastéréoisomères.





Souvent, mais pas uniquement, les protons en  $\alpha$  d'un centre asymétrique sont des protons diastéréotopiques. Cela se traduit par un dédoublement des signaux en RMN du proton. Dans notre exemple, on observe ainsi deux doublets dédoubleés intégrant chacun pour un proton.

Pour que des protons soient diastéréotopiques, il n'est pas nécessaire qu'ils soient en  $\alpha$  d'un centre asymétrique.



Notons par ailleurs qu'en remplaçant un des protons par un deutérium, on crée un centre asymétrique en position 1.

# Etude des grandes fonctions



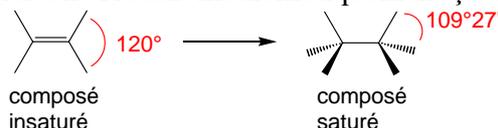
# Alcènes

## Généralités

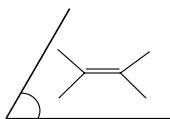
Pour parler des alcènes, et plus généralement de la double liaison carbone-carbone, il existe plusieurs termes et tous veulent dire la même chose. On parle donc d'alcène, d'insaturation, de double liaison ou encore d'oléfine. Une double liaison est composée d'une liaison  $\sigma$  (sigma) et d'une liaison  $\pi$  ( $\pi$ ). La liaison  $\pi$  étant d'énergie plus faible que la  $\sigma$ , elle sera plus réactive ce qui explique que l'on peut faire des réactions d'addition sur une insaturation. Dans ce cas, la double liaison ( $\sigma + \pi$ ) est transformée en une liaison simple  $\sigma$ . **La double liaison agit comme un réservoir d'électrons.**

Energie des liaisons :  $E_{\sigma} = 108$  kcal/mol.  $E_{\pi} = 65$  kcal/mol. L'étude de ces énergies de liaisons nous montre bien que la liaison  $\pi$  est plus facile à rompre que la liaison  $\sigma$  ce qui explique que cette liaison  $\pi$  sera donc plus réactive et donc plus facile à rompre.

- Angles et distances : Dans un système éthylénique (double liaison), les angles de liaisons sont de  $120^{\circ}$ , en revanche pour un système saturé les angles sont d'environ  $109^{\circ}$ . C'est normal car dans l'espace qui entoure le carbone, plus il y a de substituants et plus ils sont proches les uns des autres. Notons aussi que deux atomes de carbones liés par une double liaison sont plus proches l'un de l'autre que ceux liés par une simple liaison. Traduit mathématiquement ça donne  $d_{C=C} < d_{C-C}$ .



Pour déterminer la stéréochimie de la double liaison, on classe chacun des 2 substituants d'un même carbone selon les règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog. Si les deux substituants notés en numéro 1 sont du même côté, alors on dit que la double liaison est de stéréochimie *Z* (de l'allemand *Zusammen* qui signifie *ensemble*). Si les deux substituants notés en 1 ne sont pas du même côté alors la liaison est de stéréochimie *E* (de l'allemand *Entgegen* qui signifie *à l'opposé*).



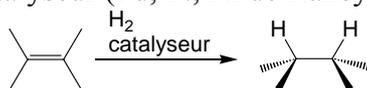
Les quatre substituants d'une double liaison sont dans un même plan.

## Hydrogénation

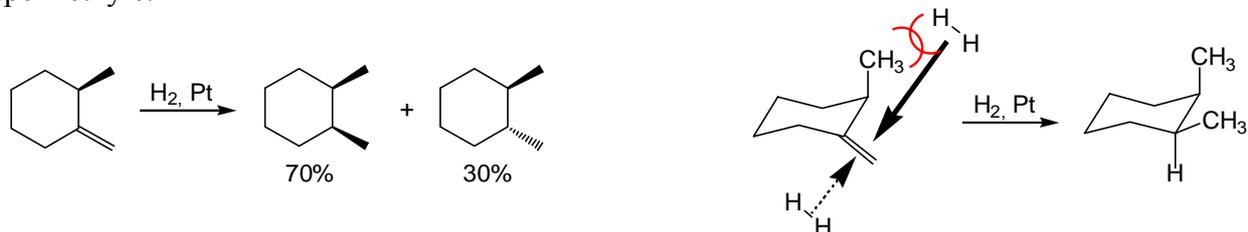
- Définitions : Il m'apparaît nécessaire ici de faire la différence entre hydrogénation et hydrogénolyse.
  - Hydrogénation** : C'est l'addition d'hydrogène sur une insaturation. Ce peut être une oléfine, un alcyne, un carbonyle, un nitrile.
  - Hydrogénolyse** : C'est la rupture d'une liaison par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur. Le meilleur exemple est encore la déprotection du groupe benzyle (voir le chapitre sur les protections). En effet, la liaison O-Bn est alors hydrogénolysée par action d'hydrogène en présence de palladium.

Sur les alcènes, on fait une *syn*-hydrogénation, c'est-à-dire que les deux hydrogènes s'additionnent du même côté de la double liaison. Pour connaître la face d'approche de l'hydrogène, il suffit de regarder le côté le moins encombré.

L'hydrogénation se fait avec un catalyseur (Pd, Pt, Ni de Raney)

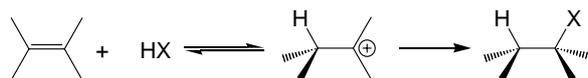


Exemple de *cis*-hydrogénation : Ici on étudie l'intermédiaire, on constate ainsi que l'hydrogène se fixe préférentiellement sur la face opposé au groupe méthyle de façon à éviter toute gêne stérique avec le groupe méthyle.



### Additions électrophiles

- Hydrohalogénéation : Cette réaction consiste à faire l'addition d'un acide HX sur la double liaison d'un alcène. Cette réaction est régiosélective en fonction de la stabilité du carbocation formé. Il est à noter la formation d'un carbocation, espèce réactive, qui se réarrange de façon à devenir le plus stable possible. Un carbocation tertiaire est plus stable qu'un secondaire, lui même plus stable qu'un primaire. Bien sûr un carbocation peut être stabilisé par conjugaison avec la double liaison dû à un groupement, éthylénique ou carbonyle, voisin.

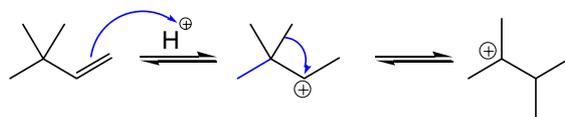


La première étape est réversible. Une fois le carbocation formé, on peut facilement par une réaction d'élimination revenir au composé oléfinique. En revanche, la seconde étape est totale. Une fois le produit formé il n'est pas possible de revenir spontanément au carbocation.

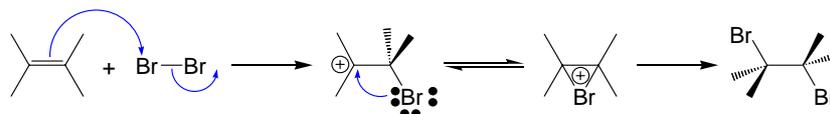


Un carbocation est une espèce plane, les trois substituants présents sur le carbone sont dans le même plan.

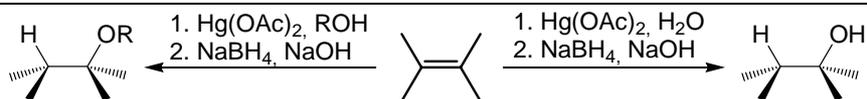
Mécanisme d'une réaction où le carbocation se réarrange : par migration d'un groupement CH<sub>3</sub>, le carbocation secondaire formé en premier lieu va aboutir à un carbocation tertiaire qui est plus stable, puis le carbocation réagira avec l'anion présent dans le milieu. C'est ce que l'on appelle la transposition de Meer Wein.



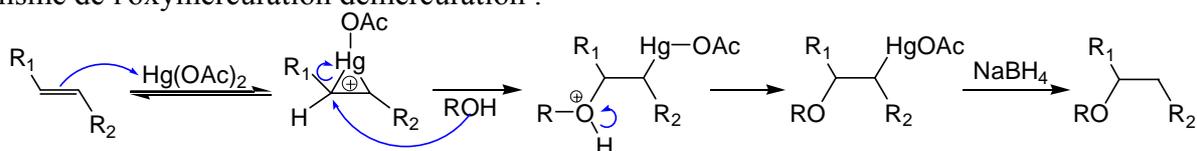
- Halogénéation : Lors de l'halogénéation, il y a formation d'un pont halogénium avec ouverture en anti, et donc formation du composé dihalogéné en anti.



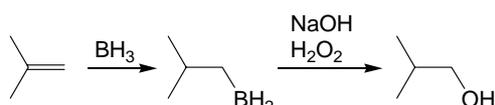
- Oxymercuration : Cette réaction est très intéressante car au vu de son mécanisme on constate qu'il se forme un pont avec le mercure, or ce pont empêche le carbocation de se réarranger.



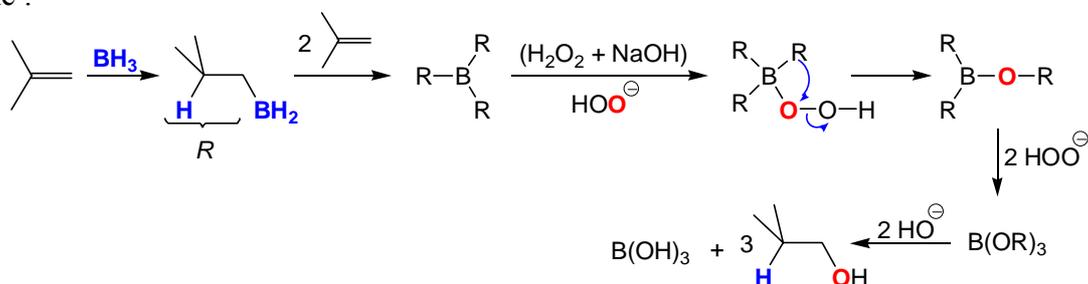
Mécanisme de l'oxymercuration démercuration :



- Hydroboration : Cette réaction est stéréospécifique et régiosélective des alcools. On forme l'alcool le moins substitué, car le bore se met du côté le moins encombré (voir la chimie des composés du Bore).



Mécanisme :

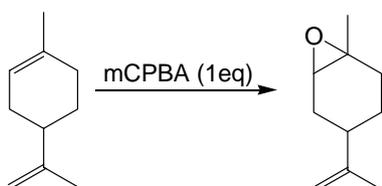


## Oxydations

- Oxacyclopropane : Pour faire cette réaction on utilise un peracide (3 oxygènes). Le plus couramment utilisé est le *m*CPBA c'est-à-dire le **m**éta **C**hloro**P**er**B**enzoïc **A**cid (en anglais). On peut ensuite procéder à l'ouverture d'un tel cycle (voir Dihydroxylation).

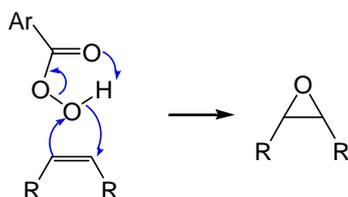


Si il y a plusieurs oléfines (doubles liaisons) dans une molécule, et que l'on met seulement 1 équivalent de *m*CPBA, alors c'est l'oléfine la plus riche en électrons qui sera époxydée.

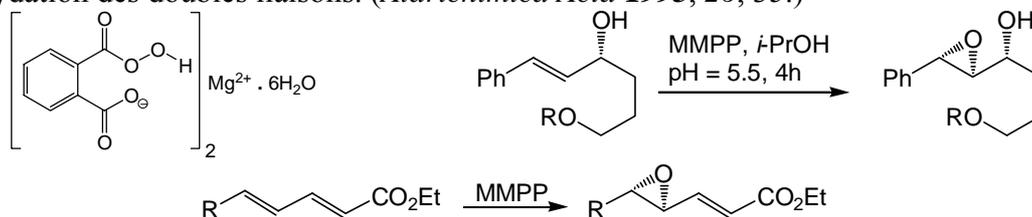


Exemple d'époxydation sélective de l'oléfine trisubstituée plus riche en électrons que l'oléfine disubstituée donc plus réactive.

## Mécanisme :

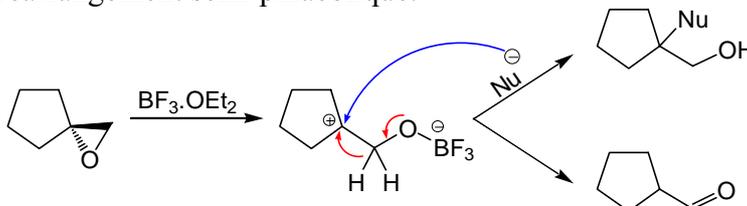


Depuis maintenant quelques années, le MMPP (magnésium mono peroxyphthalate) est utilisé comme agent d'époxydation des doubles liaisons. (*Aldrichimica Acta* **1993**, 26, 35.)

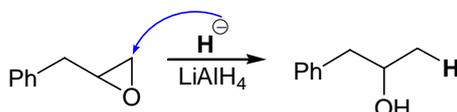


Dans ce dernier exemple, le MMPP montre toute sa "puissance". En effet, la même époxydation réalisée en présence de *m*CPBA ne donne pas l'époxyester désirer.

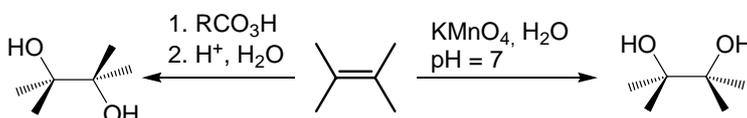
Un époxyde peut être ouvert en milieu acide (un acide au sens de Lewis, comme  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  par exemple). Si on place un nucléophile dans le milieu réactionnel, alors celui-ci réagit sur le carbocation formé, sinon le carbocation subit un réarrangement semi pinacolique.



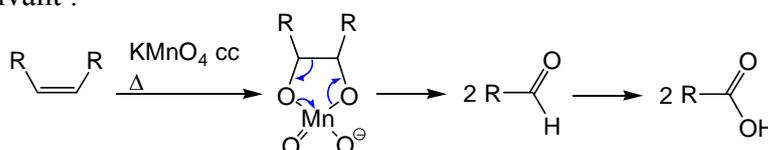
- Ouverture des époxydes par attaque d'hydrure : L'hydrure arrive sur le carbone le moins substitué.



- Dihydroxylation : Elle permet de mettre un groupement OH sur chaque carbone de la double liaison. Dans un cas on obtiendra le composé *syn*, dans l'autre le composé *anti*. Il est à noter que pour obtenir le composé *syn* on peut aussi utiliser une quantité catalytique de tétraoxyde d'osmium que l'on régénère par addition d'eau oxygénée utilisée comme cooxydant ( $\text{OsO}_4$  cat.,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). L'inconvénient de cette dernière méthode est que le composé à base d'osmium coûte cher et qu'il est très toxique.

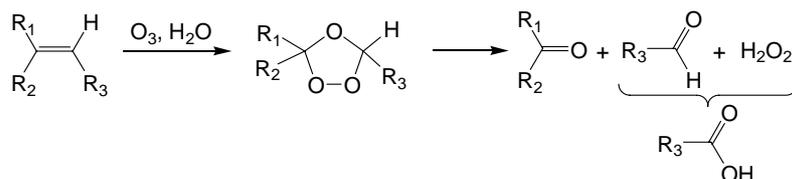


Lorsque l'on utilise  $\text{KMnO}_4$  comme oxydant, il est nécessaire de faire attention aux conditions opératoires. L'utilisation de  $\text{KMnO}_4$  concentré à chaud conduit à la coupure de la liaison carbone-carbone, selon le mécanisme suivant :

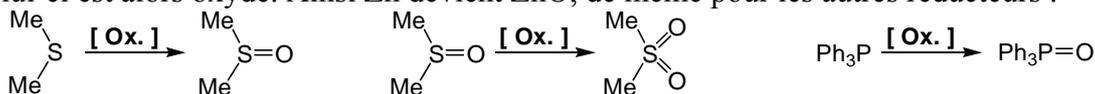


- Ozonolyse : Cette technique permet de faire une coupure oxydante de la double liaison en cétone ou aldéhyde, mais l'aldéhyde étant en milieu oxydant (car il y a formation d'eau oxygénée) il se

transforme en acide carboxylique. Pour éviter cette réaction, on rajoute dans le milieu un réducteur tel que le Zinc en poudre ou du diméthyle sulfure. A noter que lors de la première étape, il se forme un composé que l'on nomme *ozonide*, il faudra alors ouvrir cet ozonide pour avoir les dérivés carbonyles.

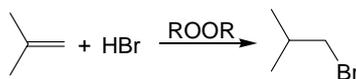


Afin d'éviter la formation de l'acide carboxylique à partir de l'aldéhyde, on utilise un réducteur dans le milieu. Celui-ci est alors oxydé. Ainsi Zn devient ZnO, de même pour les autres réducteurs :

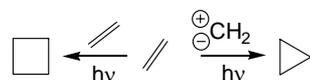


### Addition radicalaire

- Effet Karash : L'effet Karash permet de faire une hydrohalogénéation de façon anti-Markovnikov. Car ici la réaction n'est pas ionique, il ne se forme donc pas de carbocation. La réaction est radicalaire, et se fait en présence de peroxyde, pour initier la formation du radical Br (pour de plus amples détails sur ce type de réactions voir le chapitre sur les réactions radicalaires, pour une explication plus précise de cette réaction voir la même réaction sur les alcynes).

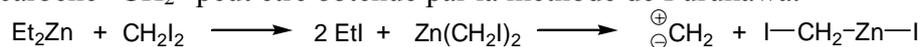


### Cycloaddition

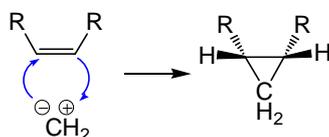


D'autres types de cycloadditions existent, la plus connue d'entre elles est la réaction de Diels - Alder.

La formation du carbène "CH<sub>2</sub>" peut être obtenue par la méthode de Furukawa.

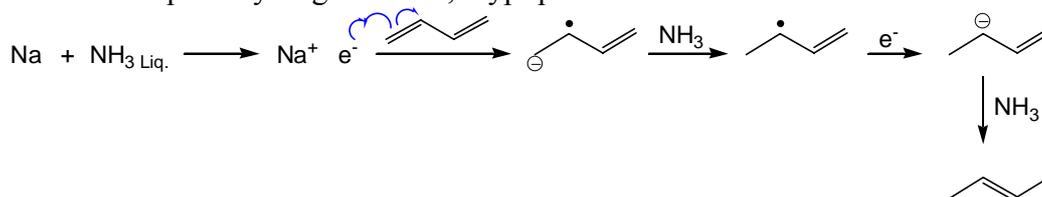


Mécanisme de la formation du cyclopropane :



### Diènes

- Réduction chimique : Hydrogénation 1,4 typique du butadiène



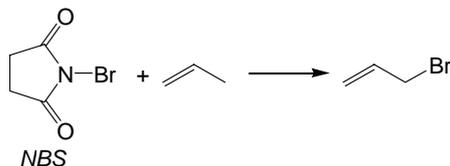
- Réduction par le nickel de Raney : lors de cette réduction du butadiène, on observe un mélange de

produits de réduction 1,4 et 1,2.

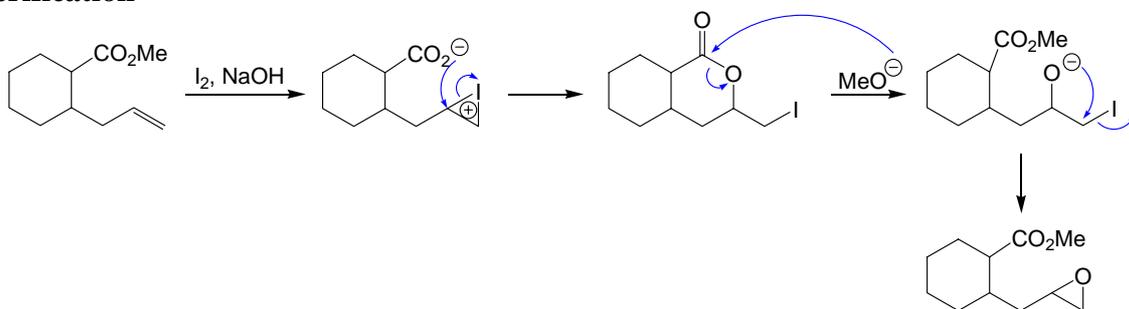


### Substitution

On parle ici de substitution en  $\alpha$  de la double liaison. Pour cela on utilise le NBS (*N*-BromoSuccinimide). On note aussi l'existence de composé tels que le NCS, ou le NIS, qui permettent d'introduire, respectivement, du chlore et de l'iode.



### Iodoéthérification

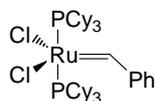


### Métathèse des oléfines

La métathèse est une réaction que l'on peut séparer en deux grandes parties :

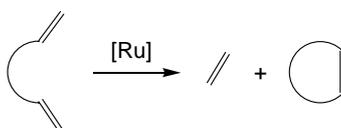
- RCM pour "*Ring Closing Metathesis*" ce qui signifie que la réaction de métathèse permet de "fermer" une chaîne carbonée. Dans ce cas, le composé de départ comporte deux insaturations. Attention, si les insaturations sont trop encombrées, la réaction de métathèse ne peut avoir lieu.
- ROM pour "*Ring Opening Metathesis*" ce qui signifie l'inverse c'est-à-dire qu'ici on ouvre une double liaison.

La réaction de métathèse se fait à partir d'un catalyseur spécifique (Ru, Mo, W, ...). Le plus répandu de ces catalyseurs est le catalyseur de Grubbs dont la formule est représenté ci dessous : (La notation 'Cy' représente un groupe cyclohexyle)

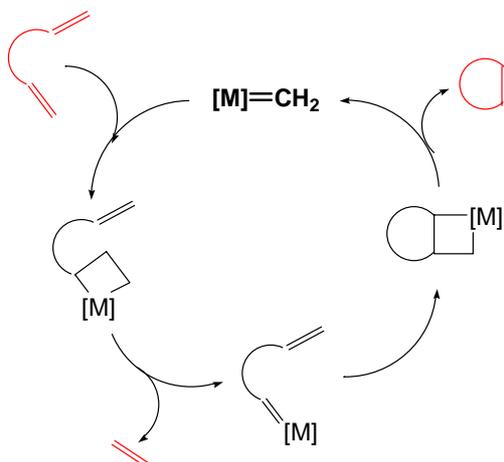


Exemple de réaction de métathèse (RCM) :

Assez souvent la réaction se fait au reflux du dichlorométhane. Lors de la réaction il y a dégagement d'éthylène. Certains auteurs utilisent le benzène comme solvant.

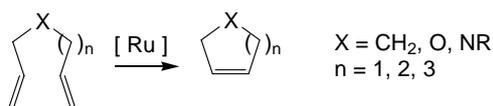


Mécanisme de la réaction :

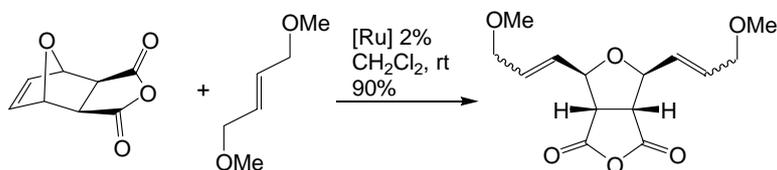


Cette réaction permet donc de former des cycles comportant une insaturation. On peut alors former des cycles à 5, 6, 7, ... ainsi que des "grands" cycles. Ceci dit, on note néanmoins quelques exceptions quant à la formation de ces cycles, mais nous ne rentrerons pas ici dans de tels détails.

Il est aussi possible de former des hétérocycles insaturés par cette méthode (là encore, il existe quelques exceptions): Grubbs, R. H. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 3800.



Exemple de réaction de métathèse (ROM) : Blechert, M. F. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 441.



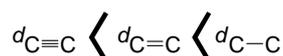


# Alcynes

## Généralités

Les alcynes, ou composés acétyléniques, sont des produits qui possèdent une triple liaison c'est-à-dire 1 liaison  $\sigma$  (sigma) et deux liaisons  $\pi$  (pi). Il sera donc possible de faire des réactions d'addition sur une, voir les deux, insaturations de ce type de composés.

Comme pour les alcènes, les deux atomes de carbone reliés par une triple liaison sont plus proches que pour un alcane, mais sont aussi plus proches que pour un alcène. On a donc, en terme de distances, la relation suivante :

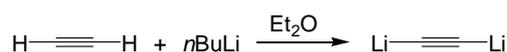


**Note importante** : En ce qui concerne les composés acétyléniques on utilise une nomenclature qui permet de connaître la position de la triple liaison, le long de la chaîne carbonée. On parle d'alcynes vrais dans le cas d'une triple liaison en bout de chaîne (les anglo-saxons utilisent le terme de *terminal alkynes*) Quand aux triples liaisons à l'intérieur d'une chaîne on utilise le terme d'alcynes disubstitués (les anglo-saxons parlent d'*internal alkynes*).

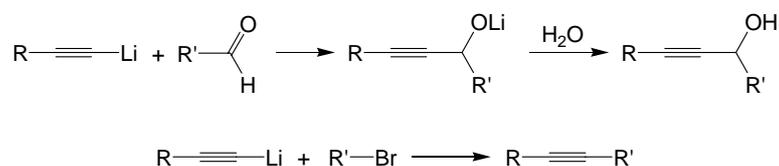
Alcynes vrais <i>Terminal alkynes</i>	Alcynes disubstitués <i>Internal alkynes</i>
$-C\equiv C-H$	$-C\equiv C-$

## Acidité

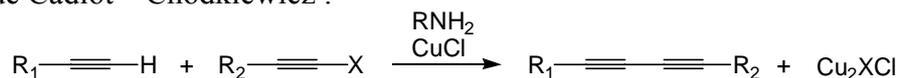
Le pKa, c'est-à-dire l'acidité, d'un proton acétylénique se situe aux environs de 25, ce qui explique sa forte réactivité face aux bases fortes comme le BuLi. L'action du BuLi sur l'acétylène (le plus simple des alcynes, de formule  $C_2H_2$ ), dans l'éther permet de déprotoner les deux hydrogènes de notre alcyne. Dans un autre solvant, le THF à  $-60^\circ C$  par exemple, les conditions sont moins favorables et l'on arrache qu'un seul hydrogène.



L'entité formée peut réagir sur divers composés pour former des produits contenant une triple liaison :

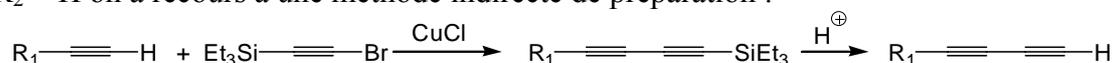


- Réaction de Cadiot – Chodkiewicz :



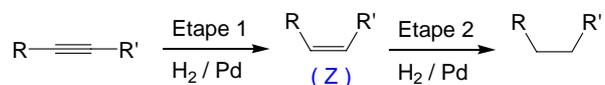
L'amine primaire permet de déprotoner l'acétylénique qui va alors réagir avec le cuivreux pour former un cuivreux acétylénique.

Lorsque  $R_2 = H$  on a recours à une méthode indirecte de préparation :

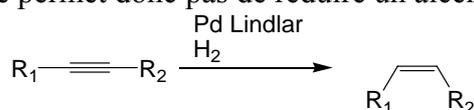


## Réduction

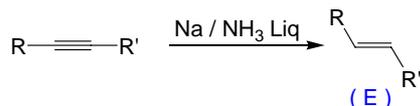
- Réduction catalytique : Lors d'une telle réduction, si on veut s'arrêter à l'alcène, il faut empoisonner le catalyseur. Pour cela il existe plusieurs méthodes telles que l'addition dans le milieu de quinoléine, de sulfate de baryum, ou bien encore d'acétate de plomb. L'étape 1 de cette réaction se fait avec de l'hydrogène et du Palladium. Lors d'une réaction catalytique, on forme l'alcène Z (*cf.* les alcènes). L'étape 2 est celle que l'on cherche à éviter en empoisonnant le catalyseur.



Le catalyseur de Lindlar permet quant à lui de réduire un alcyne en alcène de stéréochimie Z sans qu'il n'y ait de sur réduction et donc formation de l'alcane correspondant. Cette réduction se fait en présence d'hydrogène et du catalyseur au palladium empoisonné par du carbonate de calcium et de l'acétate de plomb. Le catalyseur de Lindlar ne permet donc pas de réduire un alcène en alcane.

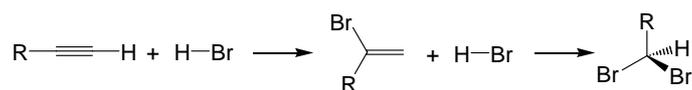


- Réduction chimique : La réduction chimique permet quant à elle de s'arrêter à l'alcène de configuration E. On peut la faire soit avec du Sodium dans l'ammoniaque (Na/NH<sub>3</sub> Liquide), soit avec du Lithium dans l'ammoniaque (Li/NH<sub>3</sub> Liquide). Ce qui nécessite de travailler à basse température, c'est-à-dire vers -40°C, de façon à ce que NH<sub>3</sub> qui est un gaz à température ambiante, se liquéfie.

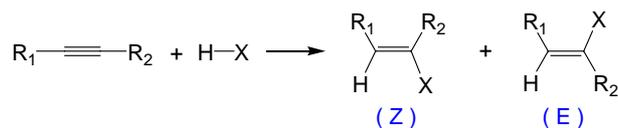


## Additions électrophiles

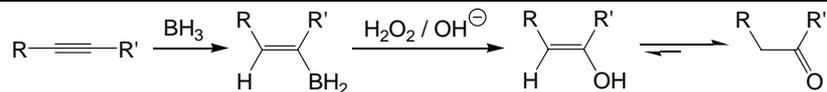
- Hydracide : Contrairement aux alcènes, sur les alcynes on peut ajouter 2 équivalents d'hydracide, de façon à obtenir le produit *gem*-dibromé (le préfixe *gem* signifie que les atomes de Brome sont sur le même carbone). La réaction répond à la règle de Markovnikov.



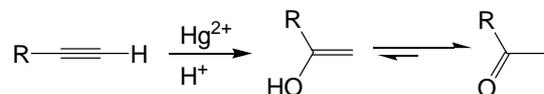
Ici on a fait l'addition sur un alcyne vrai, mais en faisant la même réaction sur un alcyne disubstitué, et en n'additionnant qu'un seul équivalent d'hydracide, on aboutit à un mélange d'alcènes Z et E. Les proportions sont variables, le composé E est favorisé pour des raisons thermodynamiques. (**Attention** : ici pour faire simple, exceptionnellement, on attribue la configuration Z et E en considérant que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont les groupements prioritaires).



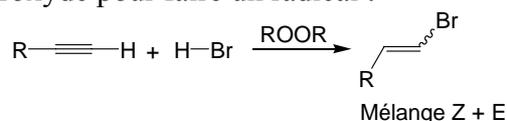
- Hydroboration : Là encore l'hydroboration se fait du côté le moins encombré, mais cette fois elle aboutit à la formation d'un énoïl dont la forme la plus stable est la forme cétone (voir la chimie des composés du Bore). **ATTENTION** : Ici, pour l'exemple, on utilise BH<sub>3</sub> mais il est préférable d'utiliser BR<sub>3</sub> avec un groupe R volumineux afin d'améliorer la régiosélectivité.



- Hydratation : L'hydratation se fait en présence de sels de mercure et donne un composé dont la forme énol aboutit à la fonction cétone qui est la plus stable. L'hydratation de l'acétylène (éthyne en nomenclature officielle) donne l'éthanal.

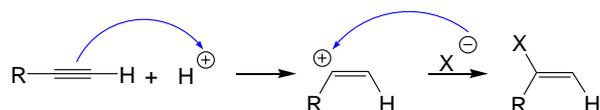


- Comme nous l'avons vu pour les alcènes, il est possible de faire une addition sur la triple liaison de façon à ce que cette addition soit de type anti-Markovnikov. Pour cela comme précédemment il faut travailler en présence d'un peroxyde pour faire un radical :

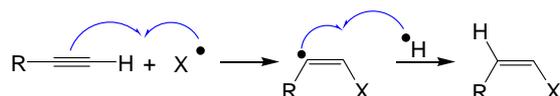


Séance de rattrapage pour ceux qui n'auraient pas bien suivi :

- Si on fait une addition d'hydracide sur une triple liaison, ou une double, et que cette addition répond à la règle de Markovnikov alors : Dans un premier temps on additionne  $\text{H}^+$  sur notre insaturation, il se forme donc un carbocation (qui bien sûr doit être le plus stable possible). Puis ensuite  $\text{Br}^-$  vient taper sur le carbocation de façon à donner le produit final.

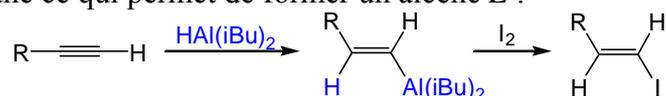


- Si on fait une addition d'hydracide sur une triple liaison, ou une double, et que cette addition est de type anti-Markovnikov, alors dans un premier temps, avec le peroxyde, on forme un radical  $\text{X}^\bullet$ , qui va venir taper sur l'insaturation. Donc notre radical doit être lui aussi le plus stable possible. Puis  $\text{H}^\bullet$  viendra se mettre sur notre radical de façon à donner le composé final.



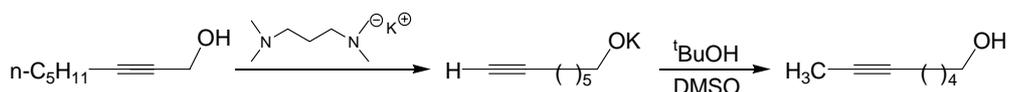
**Conclusion :** Dans un cas l'halogène "arrive en dernier" sur le substrat, alors que dans l'autre cas il "arrive en premier". Cette "légère" différence suffit à elle seule à expliquer la régiosélectivité de l'addition.

Le mieux pour éviter le mélange d'isomères *Z* et *E*, lors de cette réaction de type anti-Markovnikov, c'est encore de passer par un alane ce qui permet de former un alcène *E* :



### Isomérisation

Il est possible, au cours d'une réaction d'isomérisation, de passer d'un alcyne disubstitué à un alcyne vrai et réciproquement. Cette réaction d'isomérisation est rendue possible grâce à l'action de bases.





# Hydrocarbures Aromatiques

## Généralités

On parle de composés aromatiques lorsqu'une molécule répond à certains critères, chaque critère étant nécessaire mais pas suffisant. En effet, pour qu'un composé soit dit aromatique, il faut :

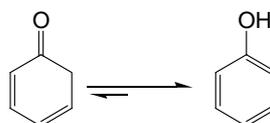
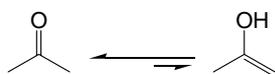
- qu'il possède  $4n + 2$  électrons  $\pi$  ( $\pi$ ) ( $n=0, 1, 2, \dots$ ). C'est la règle de Hückel.
- que tous les électrons  $\pi$  soient dans un même plan.

Si ces deux conditions sont respectées alors le composé est aromatique. Si un composé ne possède que  $4n$  électrons  $\pi$  alors on dit qu'il est anti-aromatique. Il existe donc trois catégories de composés : les aromatiques qui possèdent  $4n + 2$  électrons  $\pi$ , les anti-aromatiques qui ne possèdent que  $4n$  électrons  $\pi$ , et les composés non aromatiques qui ne sont ni anti-aromatique, ni aromatique.

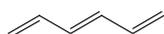
Avant de voir plus en détail la réactivité des composés aromatiques, nous allons apprendre à les reconnaître.

Il faut voir l'aromaticité comme une énergie de stabilisation. Si un composé a la possibilité, par une forme tautomère, de devenir aromatique alors c'est cette forme qui sera privilégiée car c'est celle qui donne la plus grande stabilité.

*Exemple :* Une cétone existe sous deux formes, la forme cétone (la plus abondante) et la forme énol (forme minoritaire). On a alors un équilibre entre les deux formes même si cet équilibre est fortement déplacé dans le sens de la forme cétone. Prenons un autre exemple (voir ci dessous), cette fois on a toujours une cétone, mais la forme majoritaire est la forme énol car dans ce cas on forme un dérivé aromatique donc il y a stabilisation par formation de l'aromaticité, la forme cétone est quasi-inexistante.

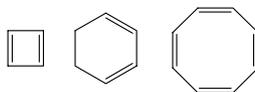


- Composés non aromatiques



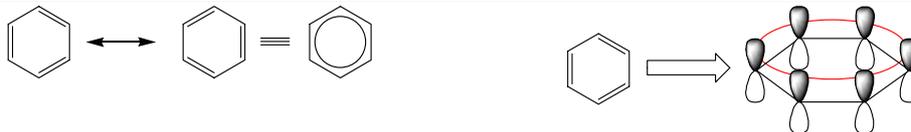
Ce composé n'est pas aromatique, c'est un triène (trois doubles liaisons) conjugué qui possède  $4n+2$  électrons  $\pi$  mais qui malheureusement ne sont pas dans un même plan.

- Composés anti-aromatiques : tout les composés représentés ci-dessous sont anti-aromatiques, ils possèdent tous  $4n$  électrons  $\pi$ .

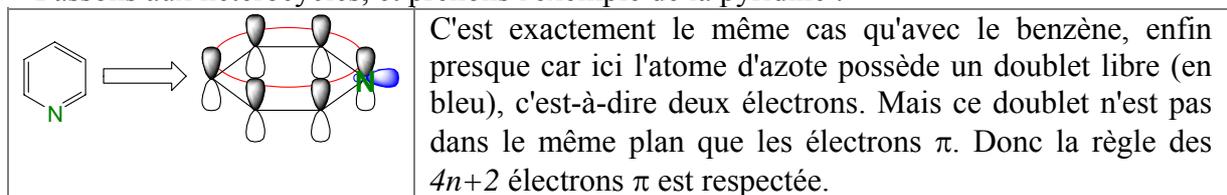


- Composés aromatiques :

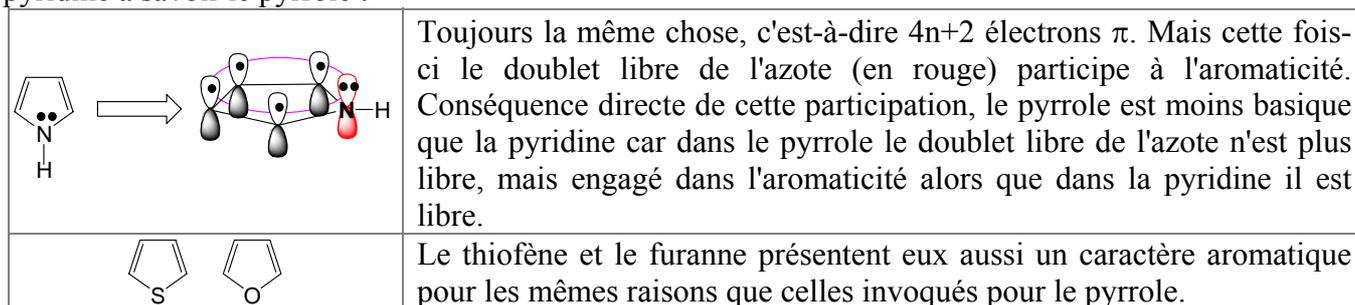
Le chef de file des composés aromatiques n'est autre que le benzène. Il possède bien  $4n+2$  électrons  $\pi$  avec  $n=1$  et de plus tous ses électrons  $\pi$  sont bien dans un même plan. Pour représenter le benzène il existe plusieurs notations. La première est la notation de *Kékulé*, cette notation permet de représenter les électrons  $\pi$  à l'aide de double liaisons. Il existe donc deux formes tautomères pour le benzène de *Kékulé*, tout dépend de la position des insaturations. Une autre notation consiste à représenter les électrons  $\pi$  à l'aide d'un 'cercle', ce qui met peut-être mieux en évidence le fait que les électrons  $\pi$  sont délocalisés sur tous les carbones.



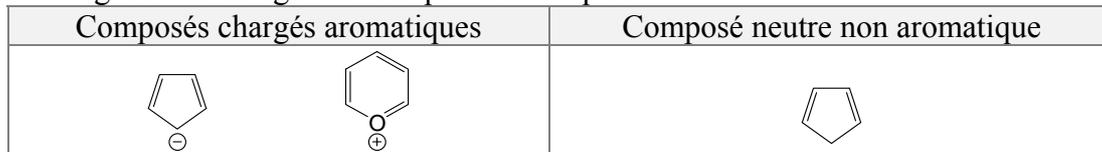
Passons aux hétérocycles, et prenons l'exemple de la pyridine :



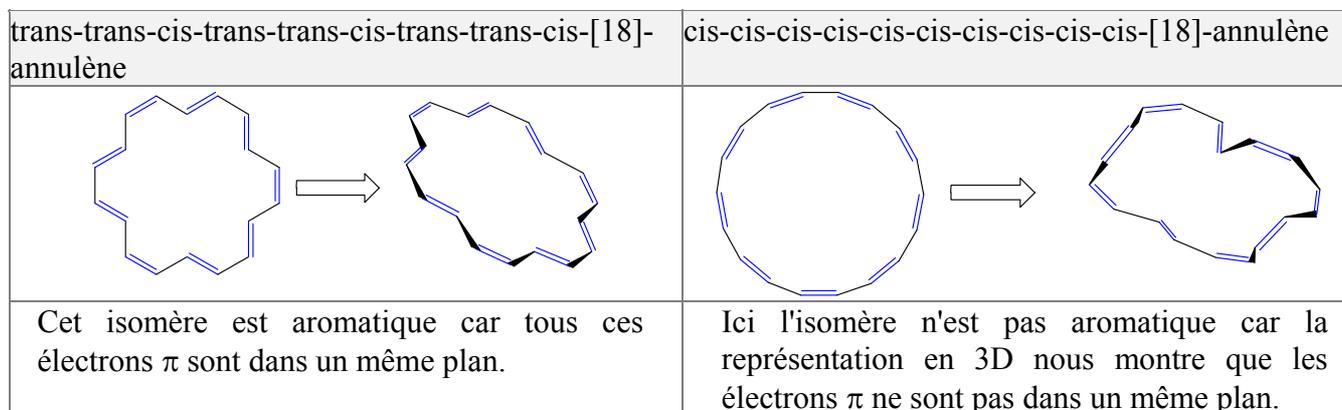
Prenons maintenant l'exemple des cycles à 5 chaînons, et notamment l'homologue inférieur de la pyridine à savoir le pyrrole :



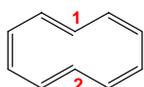
- Composés aromatiques chargés : Les composés chargés peuvent eux aussi être aromatiques, alors que leurs homologues non chargés ne sont pas aromatiques.



- Pour en finir avec ce sujet, voici un exemple "amusant", sauf le jour d'un examen ! Voici donc le [18]-annulène qui comporte 9 doubles liaisons soit au total 18 électrons  $\pi$ . Donc le [18]-annulène répond à la règle de Hückel des  $4n+2$  électrons  $\pi$  avec  $n=4$ . Mais attention ça n'est pas suffisant pour dire que le composé est aromatique. Pour cela il faut représenter la molécule en 3D et regarder si tous les électrons sont dans un même plan.



Autre exemple :

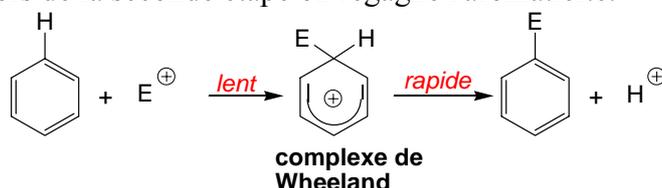


Ce composé n'est pas aromatique, car les deux protons sur les carbones 1 et 2 occupent le même espace ce qui déstabilise cette molécule et la rend non plane.

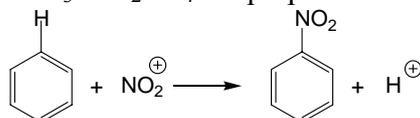
Conclusion : Pour qu'un composé soit aromatique il faut respecter les deux règles vues précédemment. Mais on remarque, de plus, que pour les macrocycles tels que le [18]-annulène, la stéréochimie des doubles liaisons a une grande importance.

### Substitutions électrophiles $S_EAr$

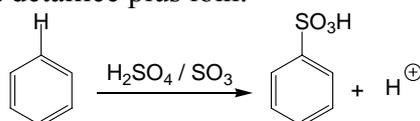
Mécanisme général de la réaction de substitution électrophile : Ici l'électrophile est noté  $E$ . La première étape est lente, alors que la seconde étape est rapide, l'intermédiaire réactionnel est appelé complexe de Wheeland. Lors de la seconde étape on regagne l'aromaticité.



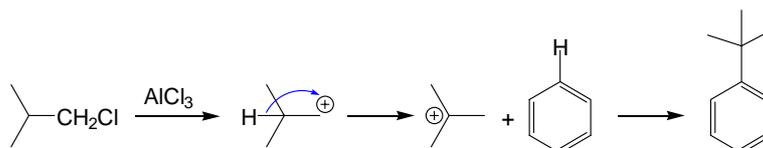
- Nitration : La réaction de nitration permet d'introduire le groupement  $\text{NO}_2$  sur un cycle aromatique. Pour cela on utilise un mélange  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$  ce qui permet de former l'entité électrophile  $\text{NO}_2^+$ .



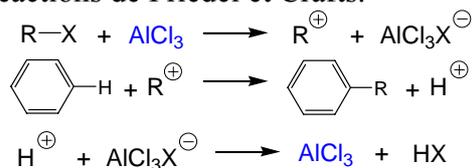
- Sulfonation : Pour faire une sulfonation on a besoin de former l'entité électrophile  $\text{HSO}_3^+$ , obtenue par le mélange de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  et de  $\text{SO}_3$ . Cette réaction est réversible ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$  catalytique,  $100^\circ\text{C}$ ) l'utilité d'une telle réaction réversible est détaillée plus loin.



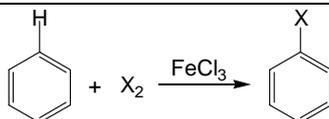
- Alkylation : La réaction d'alkylation sur un noyau aromatique est plus connue sous le nom de réaction de Friedel et Crafts. Lors de cette réaction l'entité électrophile formée est un carbocation, qui peut donc se réarranger afin d'augmenter sa stabilité. C'est le cas de notre exemple, le carbocation primaire se réarrange en un carbocation tertiaire.



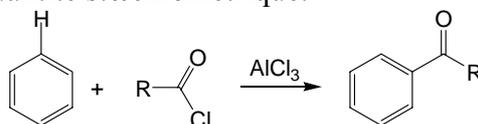
Mécanisme général de la réaction de Friedel et Crafts : L'acide de Lewis (en bleu) est introduit en quantité catalytique car comme on le voit il est régénéré au cours de la réaction. Cet acide permet de générer le carbocation. Ici on a pris le cas de  $\text{AlCl}_3$  mais il existe bon nombre d'autres acides de Lewis qui permettent eux aussi de faire des réactions de Friedel et Crafts.



- Halogénéation : Les halogènes ne sont pas assez électrophiles pour pouvoir "rompre" l'aromaticité (voir le mécanisme général de la substitution électrophile). On rajoute donc dans le milieu un acide de Lewis ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ , ...) qui rend l'halogène plus électrophile.



- **Acylation** : Cette réaction permet d'introduire un groupement acyle. Dans toutes ces réactions, on introduit un composé en quantité catalytique ( $\text{AlCl}_3$ ). Ici c'est différent, on doit introduire  $\text{AlCl}_3$  en **quantité stœchiométrique** car il va se complexer avec le produit formé et ne réagira plus. D'où l'obligation d'introduire une quantité stœchiométrique.



- **Polysubstitutions** : La polysubstitution respecte les règles de Holleman, ces règles sont empiriques. D'après ces règles, on sait que lorsque l'on désire substituer un groupement R sur un noyau aromatique contenant déjà des groupements, ce sont ces derniers qui définissent l'orientation de R.

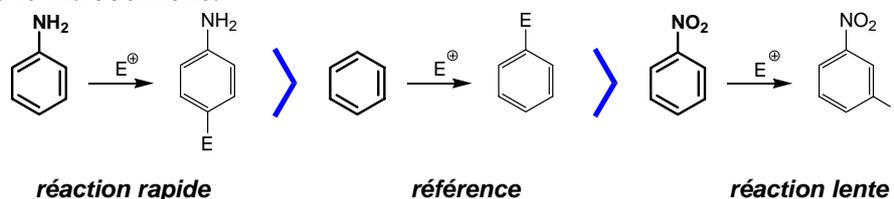
#### Groupements *ortho* et *para* directeurs :

- Activants fort :  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$
- Activants faible : Alkyl, phényle
- Désactivants faible :  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$

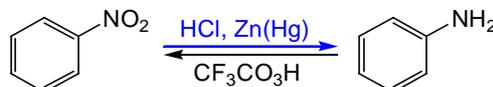
#### Groupements *méta* directeurs :

- Désactivants fort :  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{NR}_3^+$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}$ ,  $-\text{COR}$  (cétone),  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CN}$

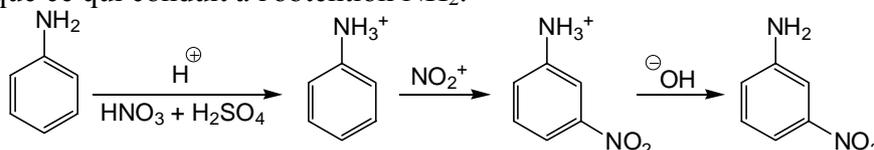
Que signifient les termes "activant" et "désactivant" ? Ces termes permettent de comparer la réactivité entre le benzène et un composé monosubstitué, vis-à-vis d'une substitution électrophile aromatique. Ainsi  $\text{NH}_2$ , un activant fort, et  $\text{NO}_2$ , un désactivant fort, vont réagir de façon différente vis-à-vis d'une  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . L'aniline sera plus réactive que le benzène qui sera lui-même plus réactif que le nitrobenzène.



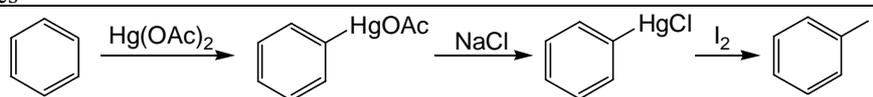
**Modification du "pouvoir directeur"** : La réaction suivante montre comment il est possible de modifier le pouvoir directeur d'un groupement fonctionnel afin de diriger la seconde substitution sur un cycle aromatique.



**Cas particulier** : Le cas suivant est celui de la nitration de l'aniline par substitution nucléophile aromatique  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . Dans ce cas on va introduire  $\text{NO}_2^+$  comme électrophile. Or pour cela on va générer cet électrophile à l'aide du mélange  $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$ , bref un mélange bien acide. Ceci va donc conduire à la protonation de l'aniline qui une fois protonée n'est plus *ortho* et *para* directeur, mais devient *méta* directeur ( $\text{NH}_2$  est *ortho* et *para* directeur, alors que  $\text{NH}_3^+$  est *méta* directeur). En fin de réaction on fait un traitement basique ce qui conduit à l'obtention  $\text{NH}_2$ .

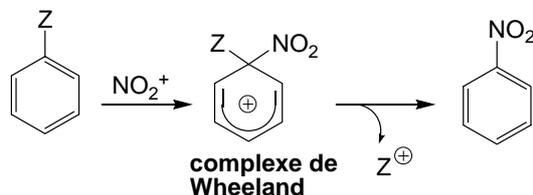


- Action des sels de mercure :

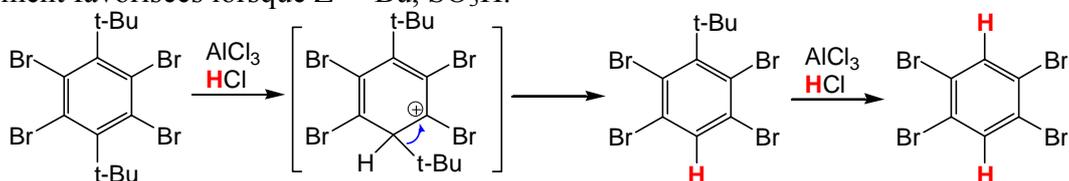


### Substitutions Ipsos

On a vu dans les substitutions électrophile  $S_{EAr}$  que celles-ci pouvaient avoir lieu en *ortho*, *méta*, ou *para* d'un groupement déjà présent sur le cycle aromatique. Cependant, la substitution ipso est possible, c'est-à-dire là où il y a déjà un groupement sur l'aromatique. L'exemple suivant illustre bien cette réaction :



La substitution ipso est donc une  $S_{EAr}$ . Bien sûr, cet exemple ne fait qu'illustrer cette réaction, mais il se forme aussi d'autres produits aromatique disubstitués par Z et  $NO_2$ . Ces substitutions ipso sont particulièrement favorisées lorsque  $Z = tBu, SO_3H$ .

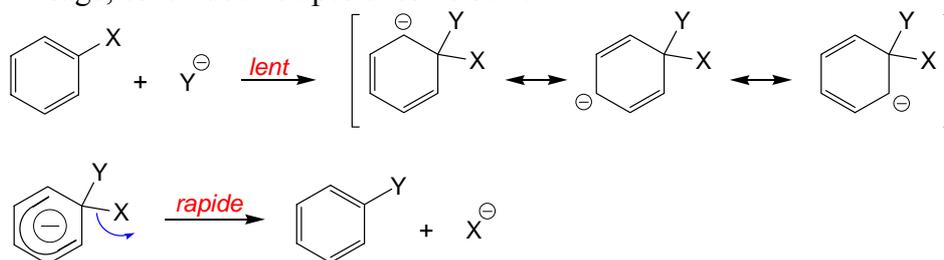


### Substitutions nucléophiles aromatiques $S_{NAr}$

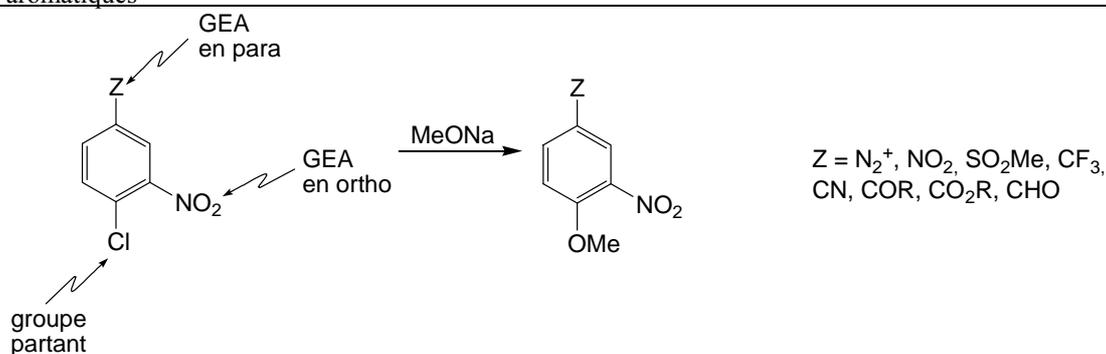
La réaction de substitution nucléophile aromatique  $S_{NAr}$  est moins répandue que la  $S_{EAr}$  et nécessite des conditions particulières :

1. Réaction activé par la présence d'un groupement électroattracteur en positions *ortho* et *para*, par rapport au groupe partant.
2. Réaction catalysée par action d'une base très forte et qui se produit *via* le passage par un aryne intermédiaire.
3. Réaction initiée par un donneur d'électrons.
4. Réaction dans laquelle l'azote d'un sel de diazonium est remplacé par un nucléophile.

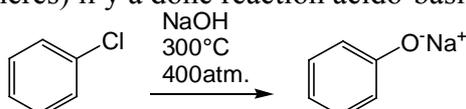
Le mécanisme envisagé, est en deux étapes et est le suivant :



Exemples :



Plus concrètement l'exemple suivant illustre cette réaction en synthèse. Le nucléophile est ici OH<sup>-</sup>, c'est donc lui que l'on va introduire sur le cycle aromatique. Cependant, comme travail en milieu basique (NaOH à 300°C, sous 400 atmosphères) il y a donc réaction acido-basique entre le phénol et la soude.



Concernant les groupes partant, on peut établir le classement suivant : F > NO<sub>2</sub> > OTs > SO<sub>2</sub>Ph > Cl, Br, I > N<sub>3</sub> > NR<sub>3</sub><sup>+</sup> > OAr, OR, SR, NH<sub>2</sub>. Alors qu'en série aliphatique NO<sub>2</sub>, OR, OH, SO<sub>2</sub>R, SR, sont de très mauvais groupes partant, lorsqu'ils sont liés à un aromatique, ils deviennent de très bons nucléophiles.

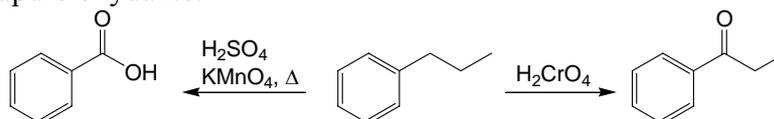
Concernant les nucléophiles, on peut établir le classement suivant : NH<sub>2</sub><sup>-</sup> > Ph<sub>3</sub>C<sup>-</sup> > PhNH<sup>-</sup> > ArS<sup>-</sup> > RO<sup>-</sup> > R<sub>2</sub>NH > ArO<sup>-</sup> > OH<sup>-</sup> > ArNH<sub>2</sub> > NH<sub>3</sub> > I<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup> > H<sub>2</sub>O > ROH. Curieusement CN<sup>-</sup> qui est un bon nucléophile en version aliphatique devient un très mauvais nucléophile en série aromatique.

## Oxydations

- Oxydation du cycle aromatique :

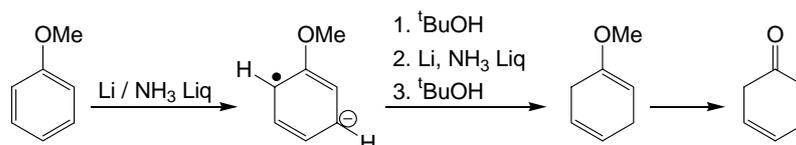


- Oxydation d'une chaîne latérale : Une méthode douce oxyde en alpha du cycle, une méthode plus brutale fait une coupure oxydante.



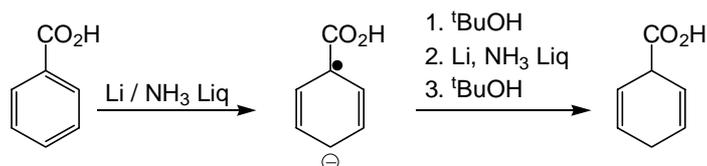
## Réductions

La réduction d'un cycle aromatique peut se faire avec de l'hydrogène en utilisant un catalyseur au platine sous une pression de 600 atmosphères, mais ce sont des conditions très rudes. Il est préférable d'utiliser la réduction chimique de Birch. Le résultat de cette réduction dépend du constituant déjà présent sur le cycle. Si le constituant a un effet donneur alors on a :



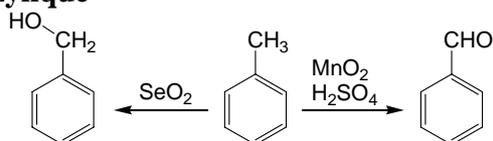
Il est à noter aussi qu'au lieu d'utiliser un mélange Li/NH<sub>3</sub>Liq on aurait très bien pu prendre Na/NH<sub>3</sub>Liq. Ici on a mis deux équivalents de Li/NH<sub>3</sub>Liq, dans certains cas il faut trois équivalents c'est notamment le cas des composés contenant un H mobile. On remarque que dans la dernière étape on a utilisé l'acide oxalique qui est un acide faible, si on utilise un acide fort tel que l'acide sulfurique on

obtient alors la cétone conjuguée. Si le substituant à un effet accepteur alors on a :



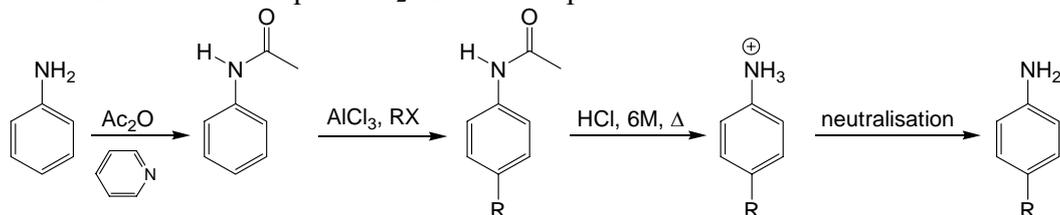
Dans ce cas on a mis 3 équivalents de Li/NH<sub>3</sub>Liq car on a un H mobile.

### Action sur le H en position benzylique



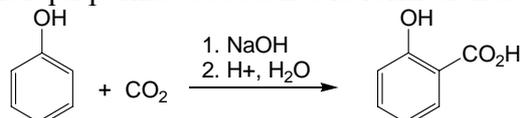
### Protection de l'aniline

La protection de l'aniline est nécessaire quand on travaille en milieu acide, car on forme l'entité -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> qui est méta directeur alors que -NH<sub>2</sub> est ortho et para directeur.



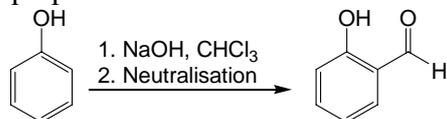
### Réaction de Kolbe

Réaction typique du phénol qui permet d'aboutir à la formation de l'acide salicylique.



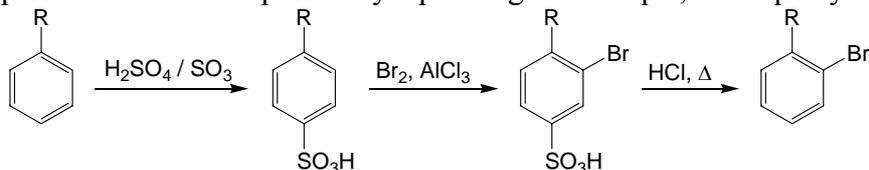
### Réaction de Reimer Teiman

Réaction typique du phénol qui permet d'aboutir à la formation de l'aldéhyde salicylique.



### Protection de la position para

On protège la position para pour pouvoir faire une substitution en ortho qui n'est pas favorisée lorsque la position para est libre car en para il n'y a pas de gêne stérique, alors qu'il y en a en ortho.



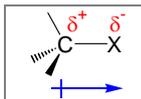


# Dérivés Halogénés

## Généralités

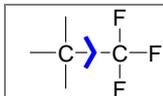
Les dérivés halogénés sont des composés qui possèdent une liaison carbone-halogène. L'halogène pouvant être le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Plus on descend dans la classification périodique et plus l'atome d'halogène est gros. Plus l'atome d'halogène est gros et plus la liaison carbone-halogène est faible et donc facile à rompre.

- La liaison carbone-halogène est polarisée selon :



Il est à noter que de façon générale, en chimie organique, la lettre X représente un halogène quelconque à savoir le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Les composés bromés et chlorés sont largement utilisés pour préparer des magnésiens (voir le chapitre sur les organométalliques). Quant au fluor on l'utilise sous la forme du groupe  $-CF_3$  qui présente des propriétés électroniques particulières. En effet, dans le cas de  $-CF_3$ , on note un effet inductif attracteur particulièrement important.

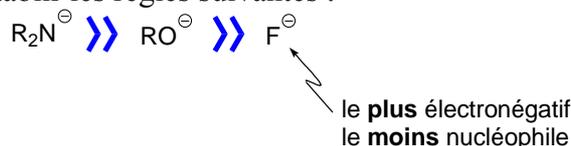


Conséquence pratique sur l'acidité :  $CF_3SO_3H$  est plus acide que son homologue  $CH_3SO_3H$  à cause de cet effet inductif attracteur.

## Nucléophile et nucléophilie

La nucléophilie est reliée à l'énergie de l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) d'une base. Ainsi,  $RSH$  est plus nucléophile que  $RNH_2$ , plus nucléophile que  $ROH$ . Cependant,  $RO^-$  est plus basique que  $RS^-$ .

La nucléophilie baisse suivant l'augmentation de l'électronégativité de l'atome qui attaque l'électrophile. Ainsi, on peut établir les règles suivantes :



Dans une même colonne de la classification on a : (O est plus électronégatif que S [ $X_O = 3.5 > X_S = 2.5$ ]), il est donc moins nucléophile)



La nucléophilie d'un hétéroatome atome augmente si il est attaché à un hétéroatome identique, c'est ce que l'on appelle l'effet  $\alpha$  (du au chevauchement des orbitales autour du centre nucléophile et de l'atome voisin qui possède lui aussi des paires d'électrons libres) :



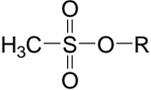
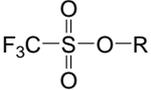
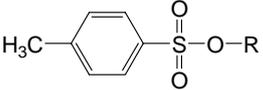
## Substitutions nucléophiles

Les dérivés halogénés sont des espèces capable de réagir avec des entités possédant une paire d'électrons non liant (un anion ou une molécule neutre possédant un doublet libre, comme un atome d'azote par exemple) de façon à éliminer l'halogène en le remplaçant par cette nouvelle entité. C'est ce que l'on appelle une substitution nucléophile : il en existe de plusieurs sortes qui sont décrite ci-après. En chimie organique, on note le nucléophile par l'abréviation 'Nu'. Un nucléophile est aussi une base de Lewis, c'est-à-dire une entité qui possède une paire libre d'électrons.

La réaction de substitution nécessite quelques explications quant au vocabulaire utilisé. On a vu que le nucléophile est l'espèce entrante. L'halogène qui va partir est quant à lui appelé nucléofuge ou plus simplement groupe partant (*Leaving Group*, pour les anglo-saxons). Les nucléophiles sont classés par "force" et il en va de même pour les groupes partant. Ainsi, pour qu'une réaction de substitution ait lieu dans les meilleures conditions, il faut un très bon groupe partant et un très bon nucléophile.

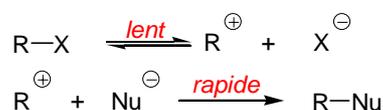
Pour qu'un groupe partant soit le meilleur possible, il faut que la liaison carbone-groupe partant soit la plus faible possible. Cette liaison est la plus faible pour  $X = I > Br > Cl > F$  (Plus l'halogène est gros et plus la liaison est faible).

Les halogènes ne sont pas les seuls bons groupes partant, d'autres groupes tels que les mésylates, tosylates et autres sulfonates sont de très bons groupes partant :

		
Le groupe mésylate que l'on représente souvent avec l'abréviation 'Ms'.	Le groupe triflate abrégé par 'Tf'. Dire que le groupe triflate est un bon groupe partant n'étonnera personne car on a dit, plus haut, qu'à cause de l'effet inductif attracteur lié au fluor, la liaison O-R est d'énergie plus faible.	Le groupe Tosylate abrégé par 'Ts'.

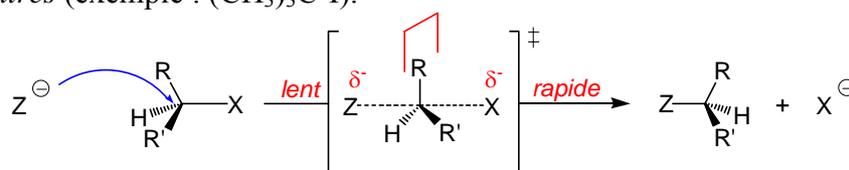
On peut donc classer les groupes partant de la façon suivante : OTs > I > Br ~ H<sub>2</sub>O > Cl >> F.

- Type S<sub>N</sub>1 : Lors de cette substitution, le dérivé halogéné est séparé en deux espèces. D'une part un carbocation, qui va réagir avec le nucléophile pour former le produit que l'on veut, d'autre part un ion halogène. Dans ce type de réaction il n'y a pas de conservation de stéréochimie possible car on passe par un carbocation. Donc si on fait la substitution sur un carbone asymétrique, on forme un mélange racémique. Les meilleurs solvants sont protiques car ils permettent de solvater l'ion halogène par liaisons hydrogènes.



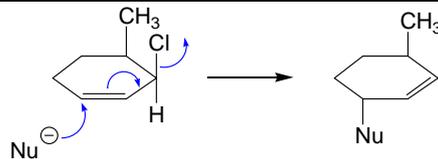
L'étude cinétique, nous montre que la réaction de S<sub>N</sub>1 est d'ordre globale 1 :  $v = k [RNu]$ .

- Type S<sub>N</sub>2 : Dans ce cas le nucléophile approche du côté opposé au groupe partant, et passe par un état de transition comme représenté ci-dessous. Il y a alors ce que l'on appelle une inversion de Walden. Donc si d'après les règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog, la numérotation des groupements entrant et sortant est la même, alors on aura inversion de configuration. La réaction de type S<sub>N</sub>2 se fait le plus facilement sur un groupe méthyle (exemple : CH<sub>3</sub>-I), que sur un dérivé halogéné primaire (exemple : CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-I), que sur un secondaire (exemple : (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-I). En revanche pour des raisons d'encombrement stérique, la réaction ne peut pas avoir lieu sur des dérivés halogénés tertiaires (exemple : (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-I).

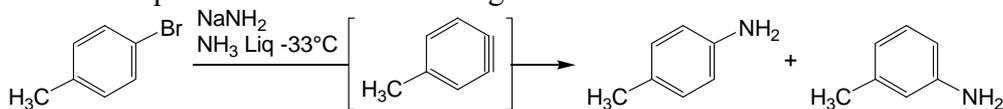


L'étude cinétique nous montre que la réaction de S<sub>N</sub>2 est d'ordre globale 2 :  $v = k [RNu][X^-]$ .

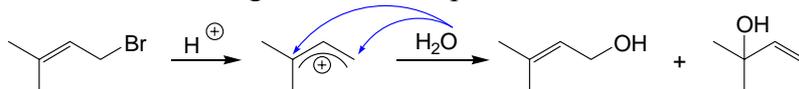
- Type S<sub>N</sub>2' : Substitution pour les systèmes allyliques.



- Aromatique : On peut aussi faire des substitutions sur des cycles aromatiques, avec formation d'arynes intermédiaires. Ces espèces sont réactives et réagissent immédiatement avec le milieu.



- Allylique : Lors de ces réactions il se forme un carbocation qui va se réarranger grâce à la double liaison. On va donc obtenir un mélange de deux composés.



- Sur les systèmes vinyliques, on remarque que la substitution de type S<sub>N</sub>2 n'est pas possible. Quand à la S<sub>N</sub>1 elle n'est elle aussi pas possible car elle nécessite le passage par un cation trop élevé en énergie.



#### Cas particulier :



Dans ce cas la S<sub>N</sub>1 est impossible car elle impliquerait le passage par un carbocation pyramidal, or un carbocation, c'est plan.

La S<sub>N</sub>2 n'est pas possible non plus car le substrat est trop encombré pour espérer une quelconque inversion de Walden.

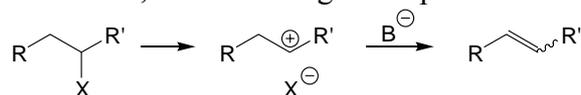
Conclusion : sur ce dérivé halogéné, il n'y a pas de S<sub>N</sub>1 ni de S<sub>N</sub>2 possible.

#### Eliminations

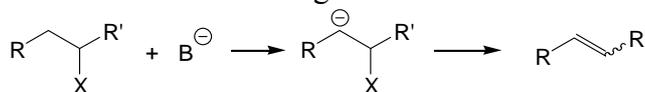
Les réactions d'élimination et de substitution sont compétitives. En règle générale, on obtient, en fonction des conditions opératoires, la réaction d'élimination (ou de substitution) avec en plus un produit issu de la réaction de substitution (ou d'élimination).

Les bases fortes favorisent un mécanisme de type E<sub>2</sub> par rapport à un mécanisme de type E<sub>1</sub>, mais elles favorisent aussi l'élimination par rapport à la substitution. Dans un solvant non ionisant, avec une forte concentration en base forte les mécanismes bimoléculaires de type E<sub>2</sub> prédominent par rapport au mécanisme S<sub>N</sub>2. A faibles concentrations en bases ou en l'absence de base, et dans un solvant ionique c'est un mécanisme de type unimoléculaire qui est favorisé, la S<sub>N</sub>1 prédomine par rapport à la E<sub>1</sub>.

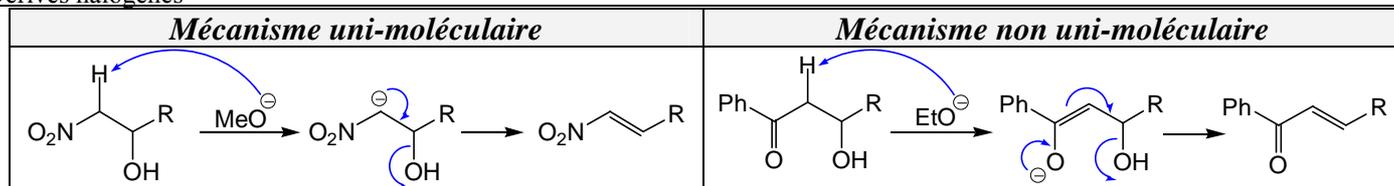
- Type E<sub>1</sub> : Passage par un carbocation, donc réarrangement possible.



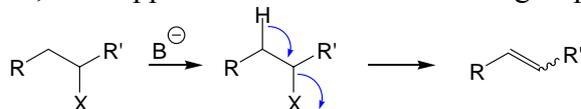
- Type E<sub>1cb</sub> : Passage par un carbanion. Le meilleur exemple d'élimination selon un mécanisme E<sub>1cb</sub> est la dernière étape lors de la réaction de Knoevenagel.



Pour cette réaction deux mécanismes sont possibles :

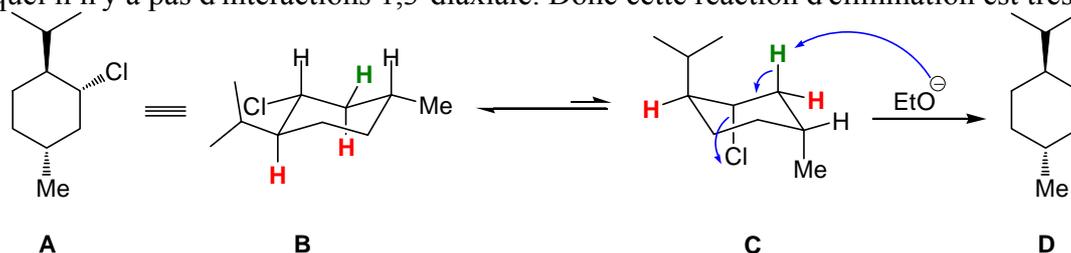


- Type E<sub>2</sub> : Réaction concertée, avec approche de la base en anti du groupement partant -X.

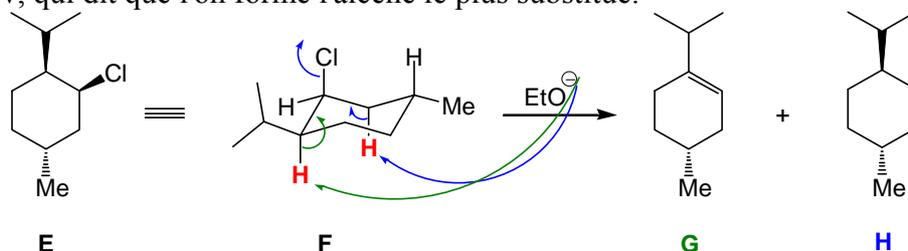


Élimination sur les systèmes cycliques : On a vu que l'élimination E<sub>2</sub> se fait selon un mécanisme *anti*. C'est-à-dire que la base vient arracher un proton en position *anti périplanaire* par rapport au groupe partant. Ce qui veut dire que le **proton arraché par la base doit se trouver dans le même plan que le groupe partant**. Le cas des cyclohexanes illustre bien cette élimination.

- Le chloré cyclohexanique **A** existe sous la forme de deux conformères chaise **B** et **C**. Le conformère **B** est le plus stable car c'est celui dans lequel les groupements les plus volumineux sont en position équatoriale. Cependant, dans le conformère **B**, ni les protons en rouge, ni même le proton en vert, ne sont en position *anti périplanaire* par rapport au groupement partant (l'atome de chlore). L'élimination ne peut donc pas avoir lieu directement. En revanche sur le conformère chaise inverse **C**, le proton en vert devient en position *anti périplanaire* par rapport au groupement partant, donc l'élimination peut avoir lieu pour donner l'alcène **D**. Le problème c'est que l'équilibre entre les deux conformères **B** et **C** est déplacé en faveur du conformère **B** dans lequel il n'y a pas d'interactions 1,3-diaxiale. Donc cette réaction d'élimination est très difficile.

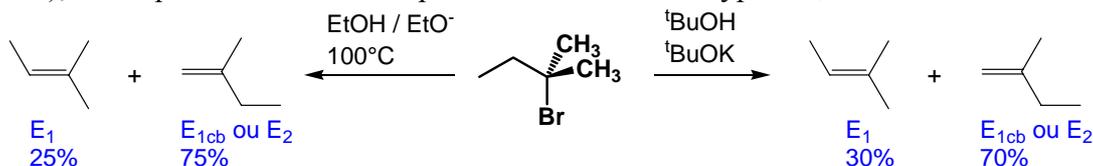


- Concernant le chloré cyclohexanique **E** la situation est quelque peu différente. En effet, dans ce composé, seul le conformère **F** est le plus stable (l'autre n'est pas représenté). Sur ce conformère deux protons en rouge sont en position *anti périplanaire* par rapport au groupement partant. Conclusion, la base peut venir au choix arracher l'un ou l'autre de ces deux protons. Dans un cas cela conduira au composé **G** (75%) et dans l'autre cas au composé **H** (25%). Il y a donc toujours un mélange d'alcènes. L'alcène **G** étant formé majoritairement et ceci en conformité avec la règle de Zaitsev, qui dit que l'on forme l'alcène le plus substitué.

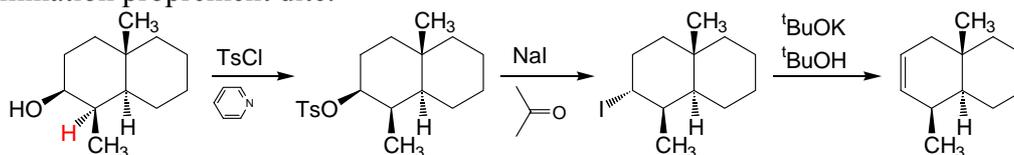


Enfin, d'un point de vue expérimentale, on constate que la réaction d'élimination sur le chloré **E** est 200 fois plus rapide que sur le chloré **A** et ceci simplement parce que dans le cas de **E**, le conformère **F** possède deux protons en position *anti périplanaire*, alors que dans le cas du chloré **A** il faut passer par la forme chaise inverse afin de trouver un proton en position *anti périplanaire* et dans ce cas on a le conformère **D** qui n'est pas favorisé pour des raisons d'interaction 1,3-diaxiale.

- Exemple : Selon les conditions opératoires, on observe une différence de proportion. Car dans chaque cas la force de la base n'est pas la même. Donc le mécanisme de l'élimination n'est pas le même. Dans un cas on passe par un mécanisme  $E_1$  (formation d'un carbocation et donc la réaction répond à la règle de Zaitsev), alors que dans l'autre c'est plus un mécanisme de type  $E_{1cb}$  ou  $E_2$ .



- Exemple d'élimination régiosélective : Une élimination se fait en *anti*. Or si on désire que l'élimination se fasse de façon régiosélective il faut contrôler la stéréochimie du groupe partant, pour cela il peut être nécessaire de faire quelques modifications sur la molécule avant de procéder à l'élimination proprement dite.



Dans la première étape on transforme la fonction hydroxyle en groupe tosylate qui est un meilleur groupe partant. Puis on fait, dans la seconde étape, une  $S_N2$ . Pour finir par une élimination en *anti*. Le proton (en rouge) au pied du groupe méthyle n'est plus en *anti* du groupe partant, on a donc fait une élimination régiosélective.



En conclusion de tout cela, on constate qu'il y a toujours une compétition entre la réaction de substitution et la réaction d'élimination. En effet, lors d'une élimination par un alcoolate, on a certes une base qui va permettre une élimination, mais on a aussi un bon nucléophile, qui va pouvoir se substituer au nucléofuge.

Le tableau ci-dessous résume, en fonction du substrat halogéné et du nucléophile, le type de réaction qui va avoir lieu de façon privilégiée.

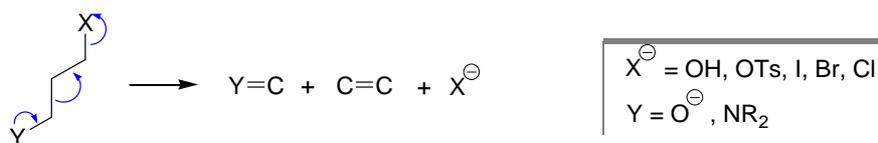
Halogénure	$S_N1$	$S_N2$	$E_1$	$E_2$
<b>R-CH<sub>2</sub>-X</b> (primaire)	<b>Pas de <math>S_N1</math></b> car on aurait un carbocation primaire, donc instable.	<b>Très favorisée</b> , car halogénure peu encombré. Nucléophiles : $I^-$ , $Br^-$ , $RS^-$ , $NH_3$ , $CN^-$ .	<b>Pas de <math>E_1</math>.</b>	<b>Seulement si</b> on utilise une base forte comme $RO^-$ .
<b>R<sub>2</sub>CH-X</b> (secondaire)	<b>Peut avoir lieu.</b>	<b>Compétition</b> entre $S_N2$ et $E_2$ . <b>Favorisée</b> si on a un <b>bon nucléophile</b>	<b>Peut avoir lieu.</b>	<b>Compétition</b> entre $S_N2$ et $E_2$ . <b>Favorisée</b> si on a une <b>bonne base</b> .
<b>R<sub>3</sub>C-X</b> (tertiaire)	<b>Favorisée</b> dans les solvants protiques.	<b>Pas de <math>S_N2</math>.</b>	<b>Compétition</b> entre $E_1$ et $S_N1$	<b>Favorisée</b> si on utilise une <b>base forte</b> .



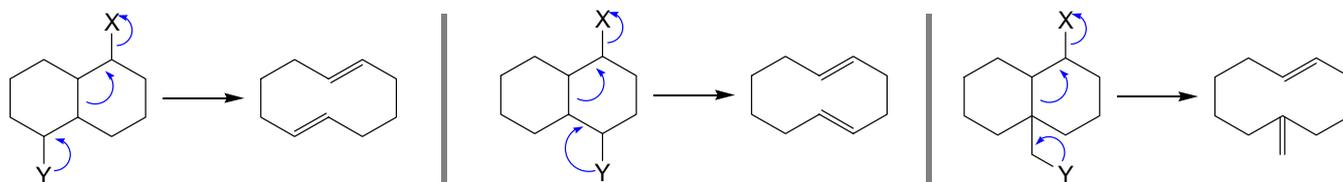
Les solvants protiques sont des solvants tels que l'acide acétique, le cyclohexanol, l'éthanol, l'eau, et autres alcools. Ces solvants sont capables de former des liaisons hydrogène, de protoner des anions, mais surtout ils sont très ionisants ce qui convient bien à la réaction de  $S_N1$ . Les solvants protiques assistent le départ du nucléofuge par formation de pont hydrogène.

## Fragmentation de Grob

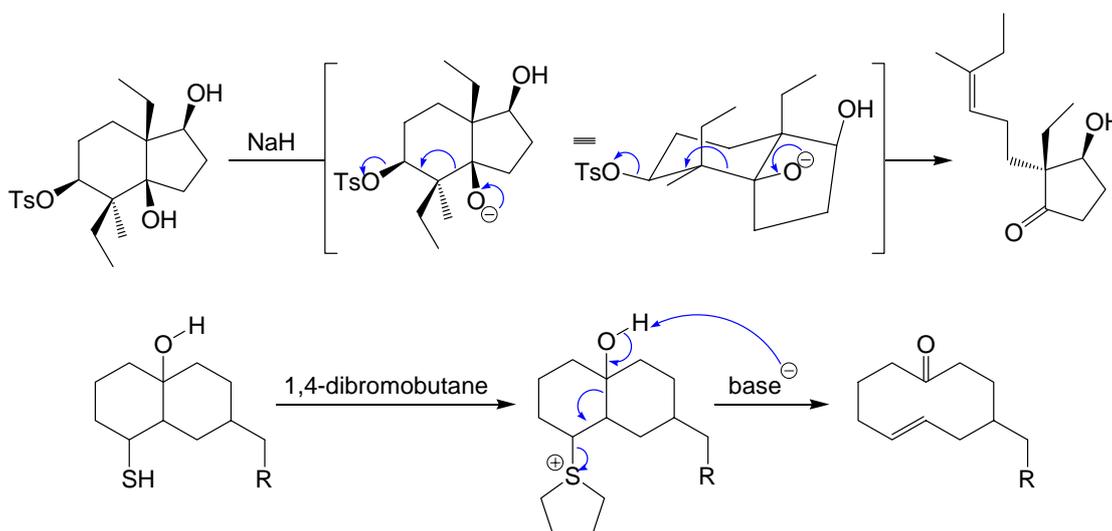
Cette fragmentation de Grob est un cas particulier d'élimination, par rupture d'une liaison carbone-carbone *via* un mécanisme concerté (Grob *Helv. Chim. Acta.* **1955**, 38, 594).



- Concrètement :

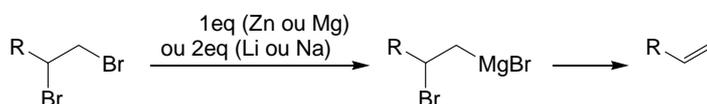


Exemples en synthèse : (Pour d'autres exemples voir entre autre Schreiber *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6163).



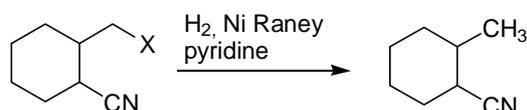
## Dérivés dihalogénés

Un dérivé dihalogéné possédant deux halogènes vicinaux (voisins) peut réagir avec du Magnésium ou du Zinc pour donner l'organométallique intermédiaire qui va se réarranger par une réaction d'élimination.

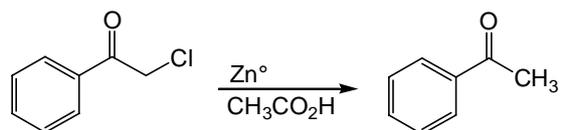


## Réduction des dérivés halogénés

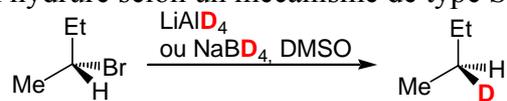
- La réduction par le nickel de Raney permet de faire une réduction chimiosélective entre un dérivé chloré et une fonction nitrile. Par ailleurs, on remarque que cette réaction de réduction est plus facile avec  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ .



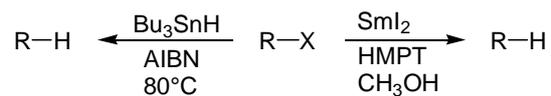
- Réduction par le Zinc :



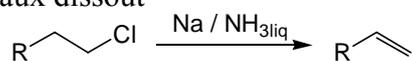
- Réduction par action d'un hydruure selon un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  :



- Réduction radicalaire



- Réduction par action des métaux dissout





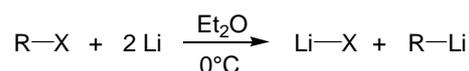
# Organométalliques

## Généralités

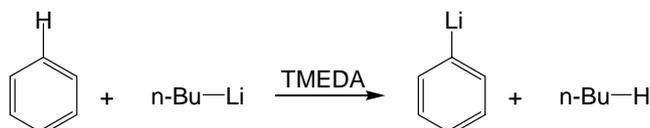
Les organométalliques sont des molécules organiques sur lesquelles on a placé un métal. Nous n'étudierons ici que le cas du lithium, du magnésium et du cuivre, mais il existe bien d'autres organométalliques tels que les organozinciques, organopotassiques et bien d'autres encore. Les composés organométalliques sont représentés sous la forme suivante :  $R-M$  ( $M$  est le métal). La liaison  $R-M$  est polarisée de la façon suivante :  $R^{\delta-}-M^{\delta+}$  (la liaison  $R-Li$  est ionique à 40%, la liaison  $R-Mg$  est ionique à 35%). Un dérivé halogéné est quand à lui polarisé de la façon suivante :  $R^{\delta+}-X^{\delta-}$ . Donc, les entités de signes opposés vont s'attirer et l'on aura la formation du composé  $R-R'$ . On remarque alors que la préparation d'un lithien ou d'un magnésien à partir d'un dérivé halogéné nécessite un changement de polarité du groupe  $R$ .

## Lithiens

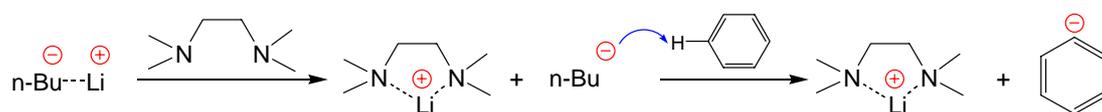
Préparation des organolithiens : On prend au départ du lithium et un dérivé halogéné, le solvant de la réaction ne doit surtout pas contenir d'eau sinon le lithien ne pourra pas se former.



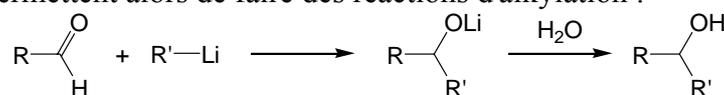
Les organolithiens peuvent réagir sur d'autres composés comportant notamment des H acides. Ils formeront donc un nouveau composé lithié capable de réagir sur un autre produit. Dans notre exemple, le solvant de la réaction est la TMEDA (TétraMéthylEthylèneDiamine). Le but de la TMEDA est de complexer le Lithium et donc de rendre l'anion plus "Nu", la base ainsi créée est plus réactive.



Mécanisme : L'équation suivante résume ce qui se passe. La liaison  $nBu-Li$  est ionique à 40% comme on l'a vu précédemment. Donc le lithium peut se dissocier du groupe  $nBu$ . Le lithium est piégé par la TMEDA, il reste donc dans le milieu le groupe  $nBu$ , chargé négativement, *sans* contre ion. L'anion est donc plus réactif, et donc arrache plus facilement un hydrogène.

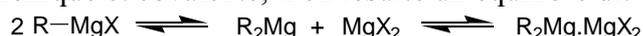


Nous venons d'illustrer les propriétés acido-basiques des organolithiens, mais ce sont aussi de très bons nucléophiles : ils permettent alors de faire des réactions d'alkylation :

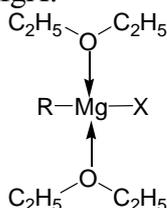


**Magnésiens**

- Tout le monde sait, pour l'avoir appris, qu'un magnésien est une espèce très réactive, et qu'il doit être généré et utilisé dans un milieu ne contenant pas d'eau, c'est-à-dire dans un solvant anhydre. En effet, l'eau aurait comme action de détruire le magnésien, par réaction acido-basique. Donc, comme solvant anhydre, on utilise de l'éther fraîchement distillé (éther + sodium + benzophénone = solution bleue, signe que l'éther qui se distille est anhydre). La question que l'on se pose est : "Pourquoi utiliser l'éther et non pas un autre solvant ?" Deux réponses à cela :
  - D'abord, le solvant à utiliser ne doit pas contenir de protons acide qui serait susceptible de réagir avec le magnésien et donc de le détruire.
  - Ensuite, l'éther coordine le magnésien le rendant ainsi plus stable. En effet, la liaison carbone magnésium est à la fois ionique et covalente, il en résulte un équilibre dit "Équilibre de Schlenk"



Donc si l'éther coordine le magnésien, celui-ci ne suit plus l'équilibre de Schlenk. On conserve donc dans le milieu le magnésien sous la forme  $\text{RMgX}$ .



**Application :**  $\text{ArMgX}$  est la forme prédominante dans l'éther, par contre on la trouve en très faible proportion quand le THF est le solvant.

**En conclusion,** on remarque que c'est le choix du solvant qui détermine la position de l'équilibre de Schlenk. Notons que certains magnésiens peuvent être fait dans la triéthylamine.

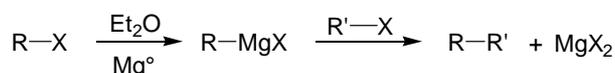
- Mise en garde :



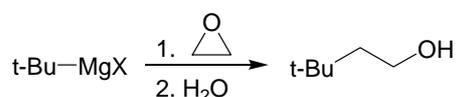
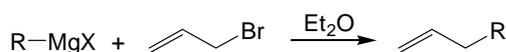
Avant d'être des nucléophiles, les magnésiens sont des bases. Ils peuvent arracher facilement des protons, ce qui explique qu'ils ne réagissent pas sur les composés possédant un H acide (alcools, amines, acides carboxyliques, ...).

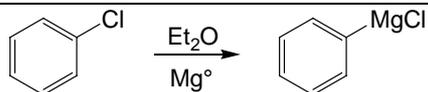


- Synthèse de Würtz : Cette réaction se produit lorsqu'un magnésien est en contact avec un dérivé halogéné. On peut donc provoquer la réaction exprès, ou bien elle peut se faire d'elle même notamment lorsque que l'on fait un magnésien. Ceci dit, cette réaction n'est favorisée qu'en présence de sels métalliques tels que le Nickel.

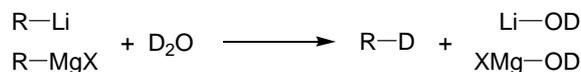


- Exemples : Les magnésiens sont des nucléophiles très réactifs et permettent de faire beaucoup de réactions, avec les composés allyliques, les époxydes, ou les cycles aromatiques pour la préparation du magnésien, ....



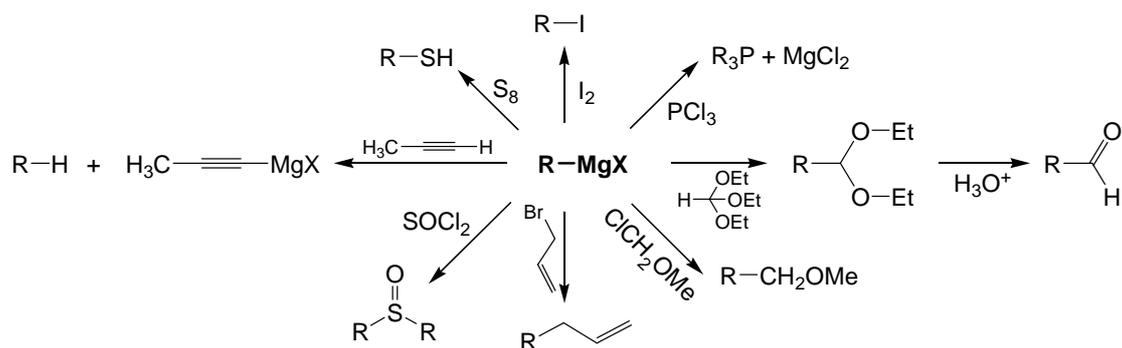


- Les composés organométalliques tels que R-Li et R-MgX peuvent s'avérer très utile pour deutérer une molécule en effet D<sub>2</sub>O et H<sub>2</sub>O ont le même comportement vis-à-vis d'un organométallique, puisque tous les deux contiennent des protons acides.



### Caractère nucléophile des magnésiens

(voir *Chem. Rev.* **1975**, 75, 521; *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 272)



### Tableau des réactions avec un réactif de Grignard (R-MgX)

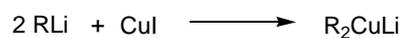
Réactif	Produit
Dérivés halogénés (R'-X)	R-R'
Alcools	Réaction acido-basique, déprotonation
Acides Carboxyliques	Réaction acido-basique, déprotonation
Esters	Alcool tertiaire
Amines	Réaction acido-basique
Aldéhydes	Alcool secondaire
Cétones	Alcool tertiaire
Eau	Alcane (R-H)
Alcènes	Pas de réaction sur la triple liaison
Alcyne disubstitués	Pas de réaction sur la triple liaison
Alcyne vrais	Réaction acido-basique, déprotonation
Dioxyde de carbone (CO <sub>2</sub> )	Acide carboxylique
Monoxyde de carbone (CO)	Aldéhyde
1. Nitriles 2. Acide - Eau	Cétone
Epoxydes	Alcool

**Organocuprates**

Les organocuprates sont utilisés lorsque R-Li et R-MgX ne sont pas assez réactifs sur le substrat. C'est le cas notamment lorsque R est un vinyle.



La préparation de ces dérivés se fait à partir de deux équivalents d'organométallique et d'un équivalent de iodure cuivreux.

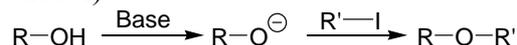


En conclusion : des composés halogénés vinyliques sont non réactif en substitution nucléophile, néanmoins en les transformant en organométalliques ils leur est alors possible de subir une réaction de couplage.

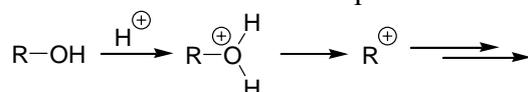
# Alcools et Phénols

## Propriétés des alcools

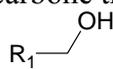
Les alcools sont des composés amphotères, c'est-à-dire qu'ils sont à la fois acide et base. En d'autres termes, ils peuvent être protonés par action d'un acide ou déprotonés par action d'une base. Dans le cas de cette déprotonation il sera possible de faire une *O*-alkylation, et donc d'obtenir un éther. (Voir exemple ci-dessous, à noter que dans ce cas la base peut être NaH ou le LDA ou encore une autre base assez forte pour déprotoner notre alcool).



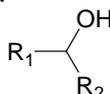
Dans le cas de la protonation, on fait un ion oxonium qui conduira à un carbocation qui pourra subir un réarrangement de façon à donner le carbocation le plus stable.



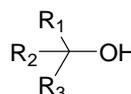
On note trois classes d'alcools. Les alcools primaires pour lesquels la fonction hydroxyle est reliée à un carbone ne comportant qu'une seule substitution. Les alcools secondaires pour lesquels la fonction hydroxyle est reliée à un carbone comportant deux substitutions. Enfin les alcools tertiaires où la fonction hydroxyle est fixée sur un carbone trisubstituée.



**alcool  
primaire**



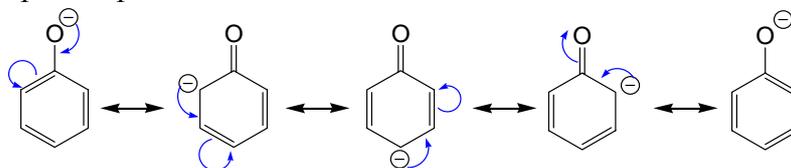
**alcool  
secondaire**



**alcool  
tertiaire**

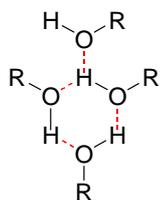
## Propriétés des phénols

Les phénols sont plus acides que les alcools, ce qui est dû au noyau aromatique qui permet une délocalisation de la charge négative de l'anion phénolate. En conclusion, si la charge négative d'un ion phénolate est stabilisée (par résonance) alors le phénol correspondant est "acide". Il est donc possible de substituer le noyau de façon à y introduire des groupements plus ou moins stabilisants et qui par conséquent rendront le phénol plus ou moins acide.



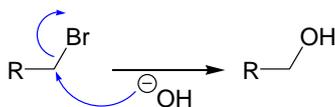
## Liaisons hydrogènes

Les alcools ont des points d'ébullitions plus élevés que les alcanes correspondants, pourquoi ? Toute l'explication réside dans les liaisons hydrogène. En effet pour avoir ébullition, il faut apporter l'énergie nécessaire pour que le composé passe de l'état liquide vers l'état gazeux. Mais dans le calcul de cette énergie il faut aussi compter l'énergie nécessaire à rompre les liaisons hydrogène : l'énergie d'une telle liaison est de 5 à 6 kcal/mol (beaucoup moins que pour une liaison O-H covalente dont l'énergie est de 104 kcal/mol). Notons que dans les alcanes, halogéno-alcanes, ainsi que dans les éthers, ces liaisons n'existent pas et donc les points d'ébullitions sont moins élevés. Ici les liaisons hydrogènes sont représentés en rouge.

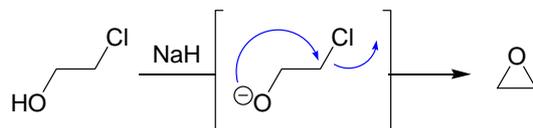


**Halogéno-alcanes**

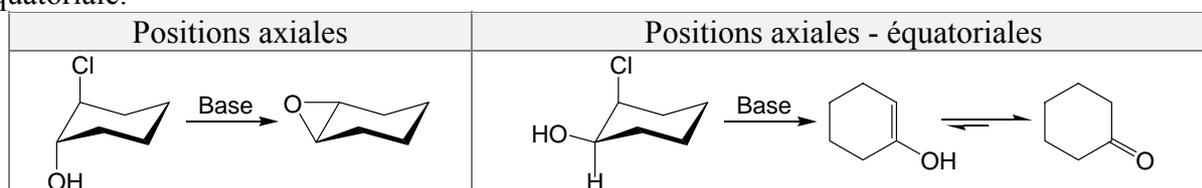
- Synthèse des alcools à partir d'un dérivé halogéné par substitution nucléophile. Ici le nucléophile (c'est-à-dire le groupe *entrant*) est le groupe hydroxyle -OH, le nucléofuge (c'est-à-dire le groupe qui *part*) est le brome.



- Linéaires : En faisant agir une base sur ce composé on fait une réaction d'élimination, avec formation d'un époxyde.



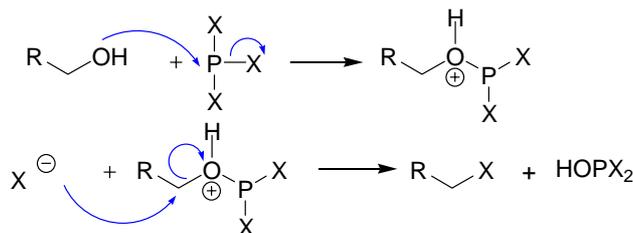
- Cycliques : Dans le cas de composés cycliques, tels les cyclohexanes, la situation est différente, car il faut prendre en compte la position relative des deux groupements. En effet, si les deux groupements sont en positions axiales le résultat ne sera pas le même que si l'un est en axiale et l'autre en équatoriale.

**Halogénéation des alcools**

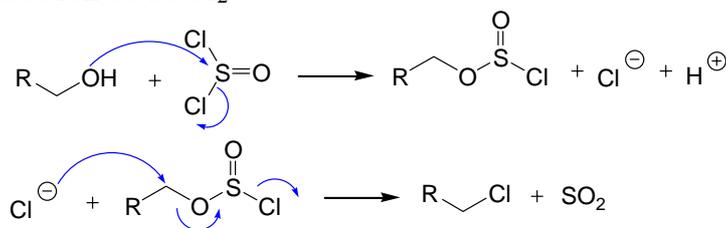
L'halogénéation permet de remplacer la fonction hydroxyle (-OH) par une fonction halogénée (-Cl, -Br, -I, -F). Les agents d'halogénéation sont :

- Agents de chloration :  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ , ... Agent de bromation :  $\text{PBr}_3$ .

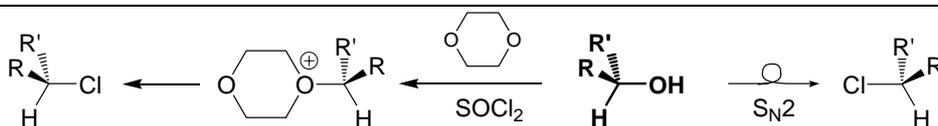
Exemple de mécanisme d'halogénéation par  $\text{PX}_3$  : C'est un mécanisme en deux étapes ; dans la seconde étape, l'ion  $\text{X}^-$  formé au cours de la première étape agit comme nucléophile, aidé par  $\text{HOPX}_2$  qui est un excellent groupe partant :



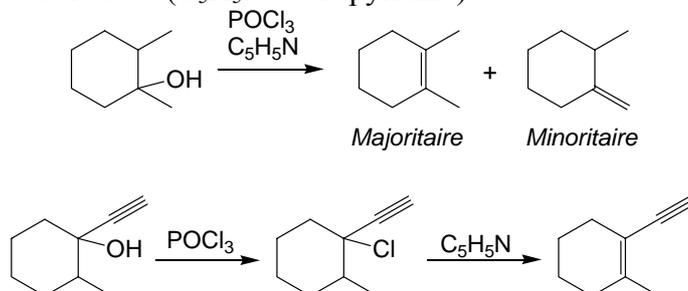
Exemple de mécanisme d'action de  $\text{SOCl}_2$  :



Exemple de chloration d'un alcool sur un centre asymétrique : Dans un cas on fait une  $\text{S}_{\text{N}}2$  classique avec inversion de configuration (attention à l'ordre de priorité pour la détermination de la configuration *R* ou *S*). Dans l'autre cas le solvant intervient dans la réaction et permet de faire une *réétention de configuration*.

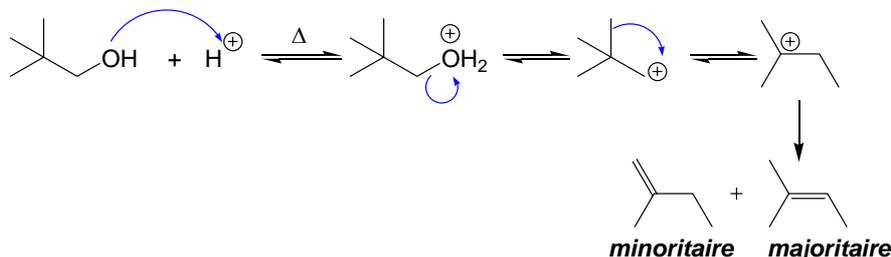


- Chloration - Elimination : Lors de la chloration, il se forme en général HCl, cette molécule est neutralisée par addition d'une base dans le milieu. Mais le dérivé halogéné formé peut subir une élimination en présence de la base (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N est la pyridine).

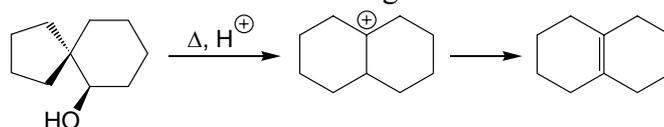


### Déshydratation des alcools

Un alcool peut facilement être déshydraté en présence d'acide (160°C ou AlCl<sub>3</sub>, 400°C). Il y aura alors formation d'un carbocation (qui peut se réarranger) et on obtiendra alors un alcène : c'est une déshydratation intramoléculaire. Dans certaines conditions (AlCl<sub>3</sub>, 250°C ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 140°C) deux molécules d'alcool peuvent se déshydrater afin de former une fonction éther : on parle alors de déshydratation intermoléculaire. On note qu'une déshydratation intermoléculaire nécessite des conditions plus douces.

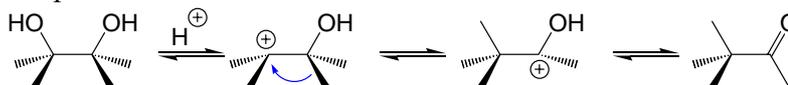


- Spiranes : Cas où le carbocation formé se réarrange.

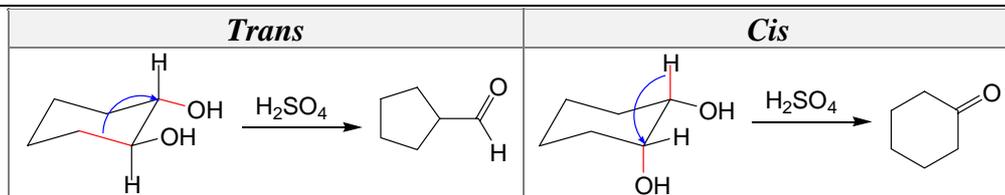


- Cas des diols :

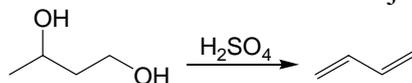
- Transposition pinacolique : le carbocation formé se réarrange de façon à être le plus stable possible. En général, l'ordre de migration des groupements est le suivant : -Ph > -R > -H, le groupe phényle ayant une bonne aptitude à la migration. Mais de tout façon, il faut retenir que dans tous les cas on forme le carbocation le plus stable.



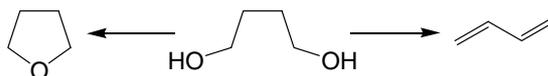
Cas du cyclohexane diol : Tout dépend de la position relative des deux groupements OH l'un par rapport à l'autre. En présence de H<sup>+</sup>, on forme l'ion oxonium. Puis il y a migration d'un hydrogène dans le cas du composé cis, alors que dans le cas du composé trans, on observe la migration de la chaîne alkyle.



- Diols linéaires : Dans ce cas il ne peut pas y avoir formation d'un allène, car ça coûte trop cher en énergie de former un allène. On forme donc un diène conjugué.

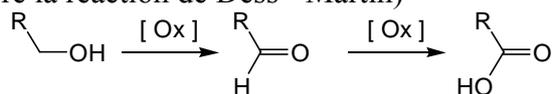


- Glycols (1,4) :

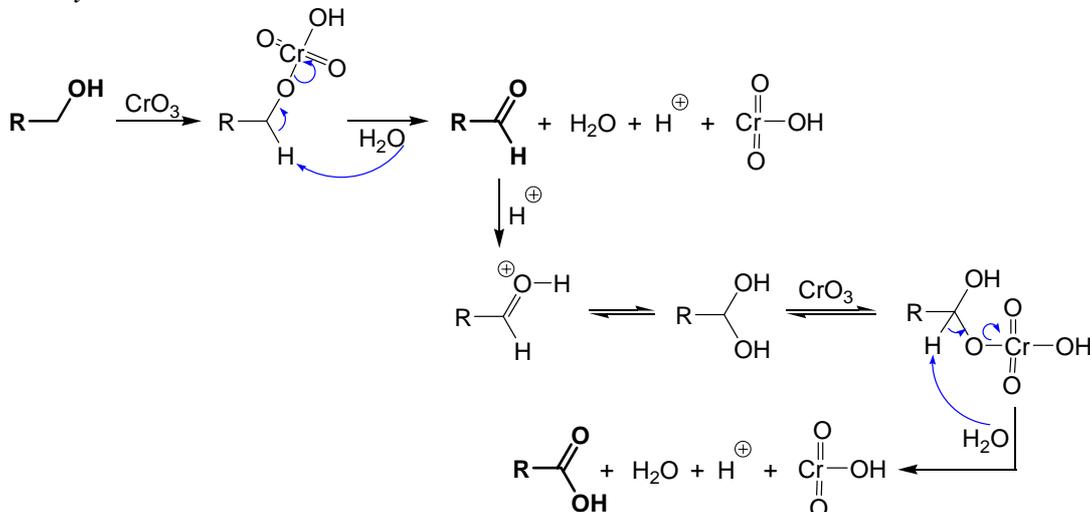


### Oxydation des alcools et glycols

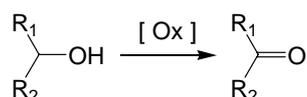
- Les alcools primaires s'oxydent (Conditions de Jones : Acétone,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) en aldéhydes, puis facilement ils s'oxydent en acides carboxyliques. Pour éviter de former l'acide carboxylique, on utilise des conditions opératoires plus douces (Réactif de Collins :  $\text{CrO}_3$ , Pyridine). Il existe de nombreuses autres méthodes pour oxyder un alcool en aldéhyde (voir la réaction de Swern dans le chapitre sur les dérivés soufrés ou bien encore la réaction de Dess - Martin)



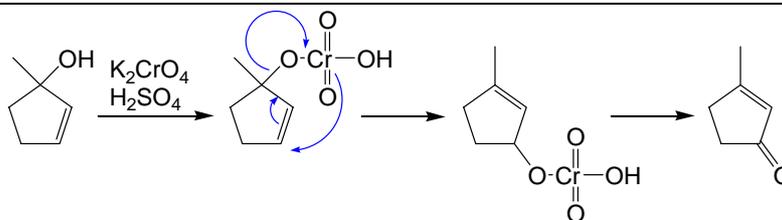
Mécanisme d'oxydation au chrome :



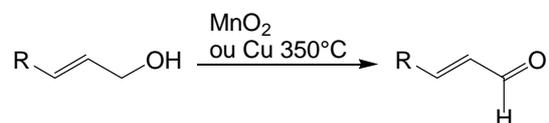
Dans les mêmes conditions (Acétone,  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), les alcools secondaires s'oxydent en fonction cétone.



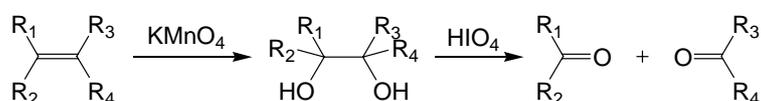
**Les alcools tertiaires ne s'oxydent pas.** Néanmoins dans le cas suivant il y a oxydation car on a un alcool allylique, seule l'étude plus précise du mécanisme peut nous montrer que l'oxydation est possible.



L'oxydation des alcools allyliques requiert des conditions plus douces, et il est plus facile de s'arrêter à l'aldéhyde.

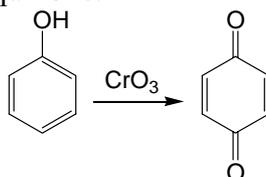


L'oxydation des alcools vicinaux par le periodate de sodium (ou l'acide periodique) a pour but de faire une coupure oxydante. C'est-à-dire que la liaison entre les deux fonctions alcools est coupée et il se forme deux composés carbonylés (aldéhyde et/ou cétone, tout dépend de la nature des groupements R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>).



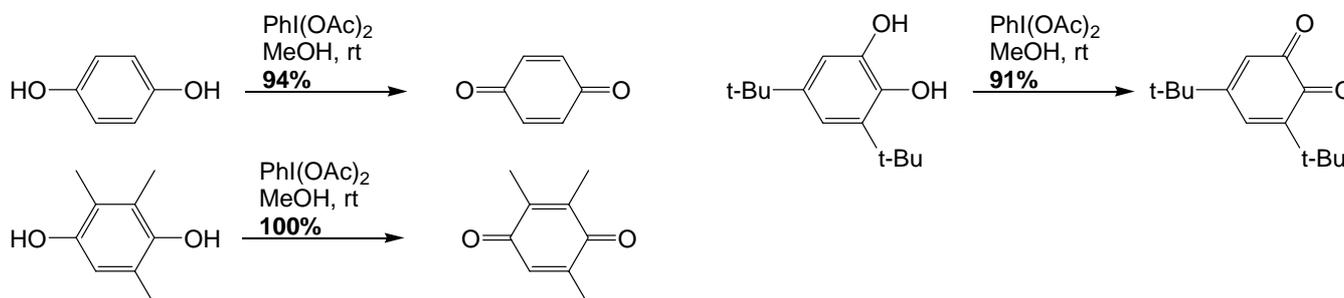
### Réactions particulières aux phénols

- Oxydation : formation de la parabenzoquinone.

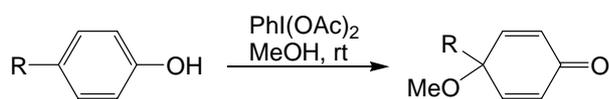


D'autres techniques permettent d'oxyder les composés phénoliques : ces techniques sont décrites par Pelter et Elgender *Tetrahedron Lett.* **1988**, 28, 677. Le mécanisme de cette oxydation reste encore inconnu.

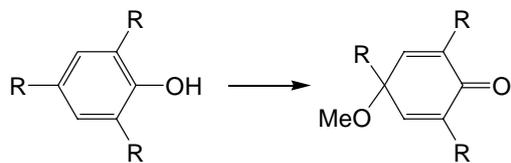
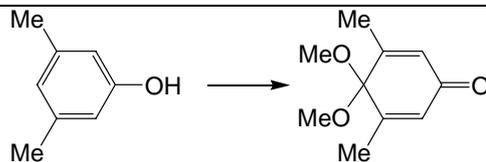
- Oxydation des hydroxyphénols substitués : Plusieurs agent d'oxydation ont été étudiés (Me<sub>2</sub>S/NCS, Ph<sub>2</sub>S/NCS, PhI(OH)OTs) et seul PhI(OAc)<sub>2</sub> semble montré une réelle efficacité dans tous les cas. L'utilisation d'autres agents s'avère moins efficace.



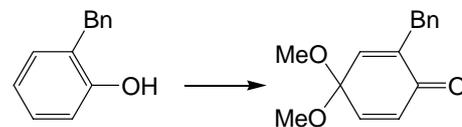
- Oxydations des phénols substitués : Voici le résultat obtenu sur plusieurs aromatiques monohydroxylés. Ces expériences sont réalisées dans les mêmes conditions que précédemment.



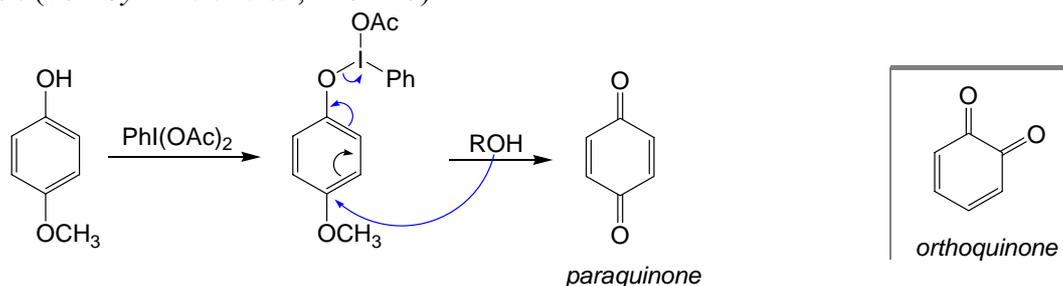
R = Bn, MeO, BnO



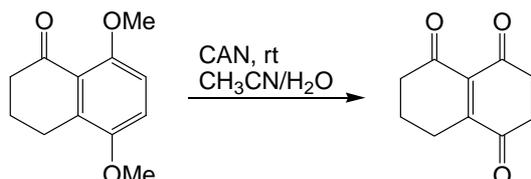
R = t-Bu, Me



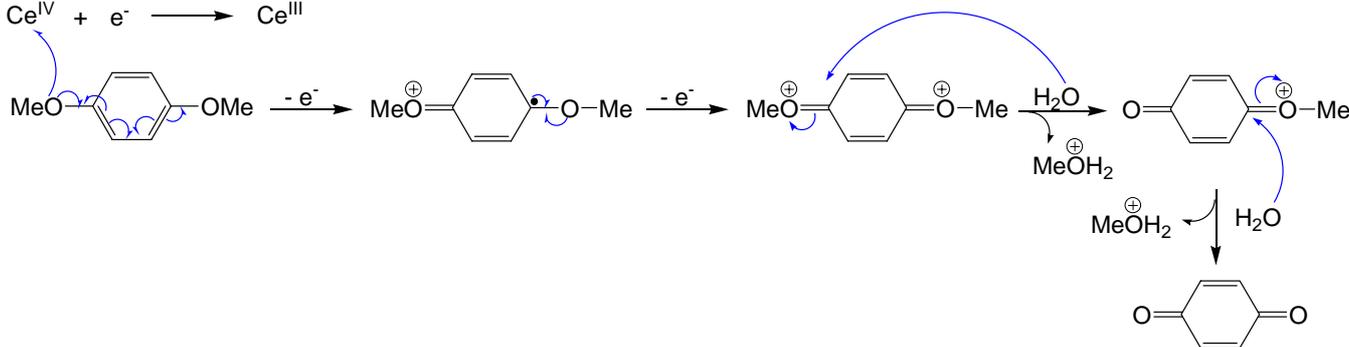
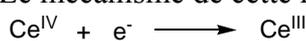
mécanisme : (voir *Synthesis* **1989**, 126-127)



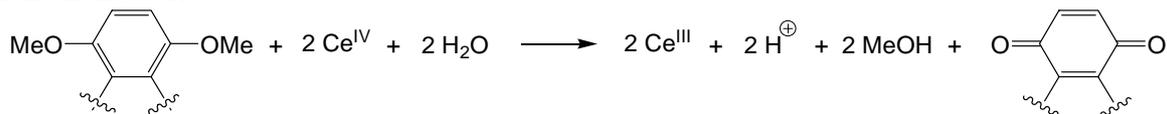
De la même façon, les méthoxyphénols peuvent être oxydés par le nitrate d'ammonium et de cérium (CAN) pour former une paraquinone.



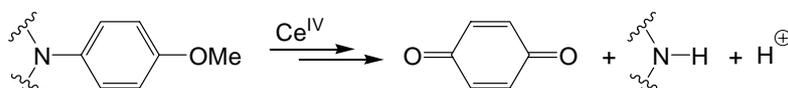
Le mécanisme de cette réaction est un mécanisme rédox :



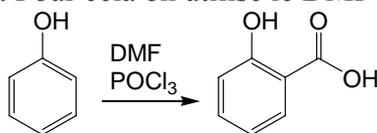
L'équation bilan s'écrit :



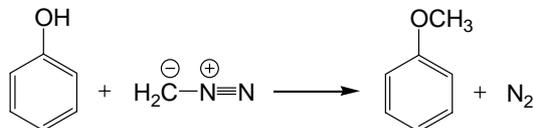
Le même mécanisme est appliqué dans le cas de la déprotection, par le CAN, d'un groupement PMB sur l'azote.



- Réaction de Vilsmeier Haack, qui permet de former l'acide salicylique, avec un meilleur rendement que la réaction de Reimer Tiemann. Pour cela on utilise le DMF (**DiMéthylFormamide**).

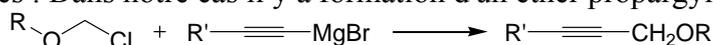


- Méthylation : Formation de l'anisol.

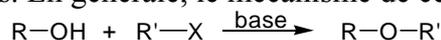


### Ether oxydes

- Ethers  $\alpha$ -halogénés : Dans notre cas il y a formation d'un éther propargylique.



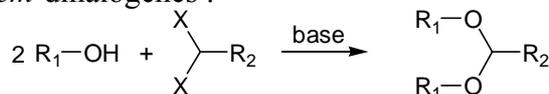
- Synthèse de Williamson : Cette synthèse permet de préparer des éthers oxydes par des réactions de substitutions nucléophiles. En générale, le mécanisme de cette réaction est un mécanisme S<sub>N</sub>2.



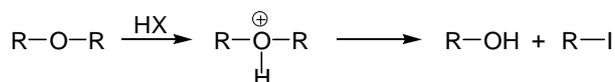
Ainsi pour préparer l'éther suivant <sup>t</sup>BuOMe il existe deux méthodes de synthèse :

	Cette voie de synthèse donne de mauvais rendements et seul le produit d'élimination est obtenu.
	Cette voie de synthèse permet quant à elle de préparer convenablement, avec un bon rendement, l'éther désiré.

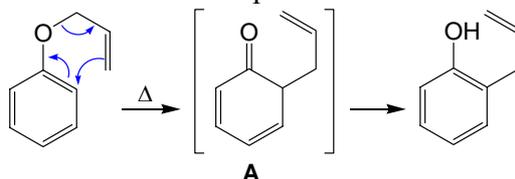
Cas particulier des composés *gem*-dihalogénés :



- Rupture de la liaisons C-O dans les éthers : la réaction marche mieux lorsqu'on utilise HI > HBr > HCl.

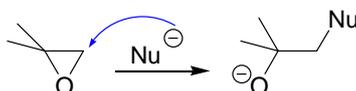


- Réarrangement de Claisen : C'est une sigmatropie, c'est-à-dire la migration d'une liaison  $\sigma$  le long d'un système  $\pi$ . Formation de l'intermédiaire **A** qui est le plus stable sous la forme énol car de cette façon on retrouve un caractère aromatique.

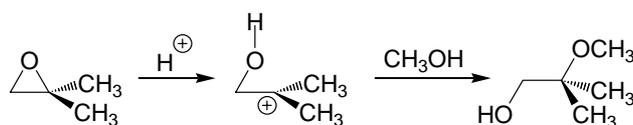


### Epoxydes-Oxiranes

Les époxydes sont fragiles et peuvent facilement être ouverts par un nucléophile :

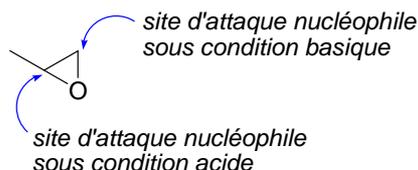


L'ouverture est aussi possible en milieu acide, avec formation d'un carbocation, qui se réarrange de façon à être le plus stable possible :

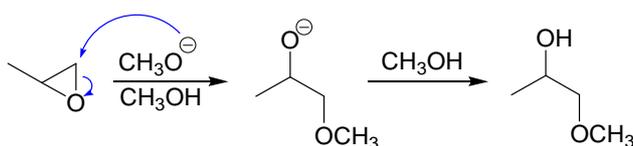


**ATTENTION** : Ici la stéréochimie n'est mise que pour préciser les positions des groupes dans l'espace car dans notre exemple il n'y a pas de centre stéréogène (carbone asymétrique).

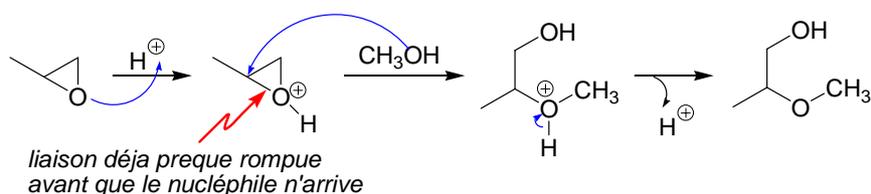
En résumé, pour l'ouverture des époxydes on a :



Lorsqu'un nucléophile attaque un époxyde non protoné la réaction qui est lieu est une pure  $S_N2$ . le nucléophile attaque sur le carbone le moins encombré



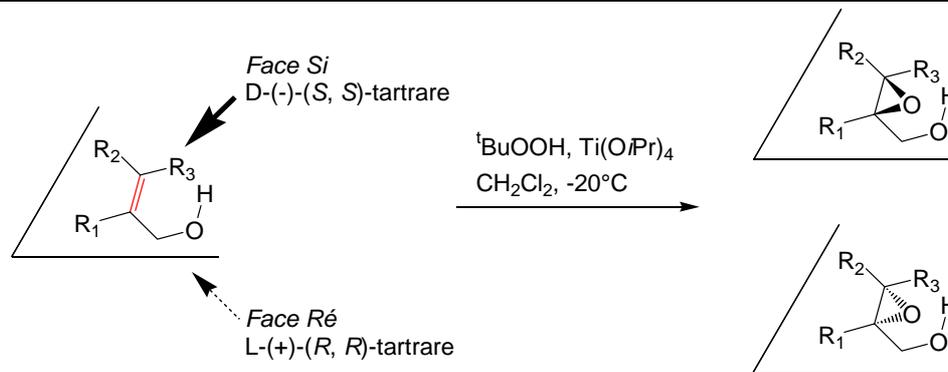
En revanche en milieu acide, il y a passage par un carbocation (voir plus haut). En fait, l'oxygène est protoné et donc le carbone le plus substitué devient le plus riche en électrons donc le plus apte à recevoir l'attaque d'un nucléophile. C'est une réaction comparable à une  $S_N1$ .



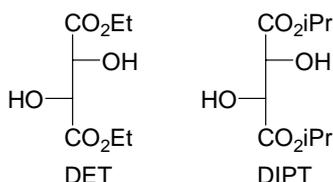
### Epoxydation de Sharpless

L'époxydation de Sharpless permet, sur un alcool allylique, d'époxyder la double liaison éthylénique de façon stéréosélective. Nous avons déjà vu (voir le chapitre sur les alcènes) qu'il était possible de faire des époxydations sur une insaturation, l'époxyde ainsi formé pouvant être ouvert en *anti* par action d'une base ou d'un acide. Malheureusement cette époxydation n'était pas stéréosélective.

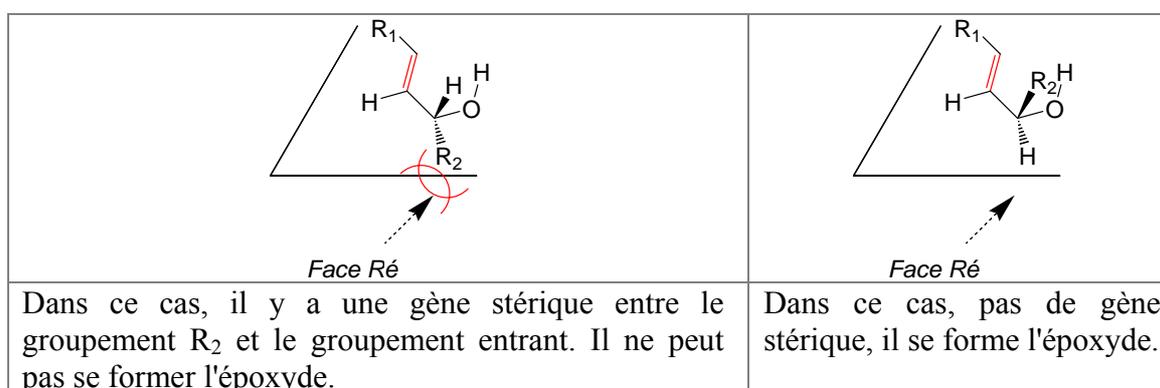
Pour l'époxydation de Sharpless, on prend l'alcool allylique que l'on écrit sous la forme représentée ci-dessous (Il est important de noter que si l'alcool allylique n'est pas représenté sous cette forme, alors la méthode que nous allons décrire ici ne donnera pas la bonne configuration pour les centres stéréogènes de l'époxyde ainsi formé) : *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 5974.



On note donc, que pour cette époxydation de Sharpless, il est nécessaire d'utiliser un inducteur chiral, dans ce cas on utilise un tartrate le DET (**Di**Et**Hy**l**Tar**trate) ou le DIPT (**Di**Is**o**Pr**o**py**l**Tartrate).

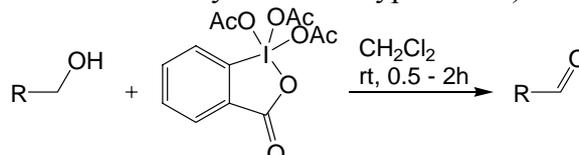


Cette méthode d'époxydation présente un très grand intérêt car elle permet de faire de la *résolution cinétique*. C'est-à-dire qu'à partir d'un mélange racémique on peut faire une séparation. D'un côté un des deux alcools allyliques va réagir de façon à former l'époxyde, et de l'autre il n'y aura pas de réaction à cause de la gêne stérique.



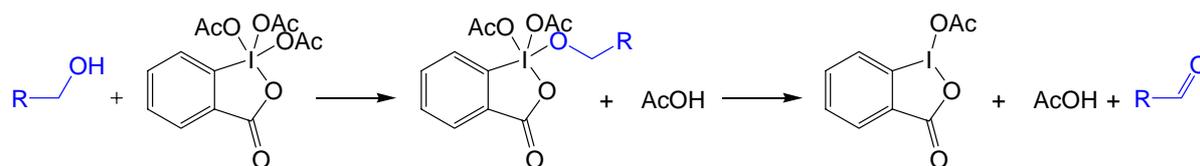
### Oxydation par le réactif de Dess – Martin

Grâce au réactif de messieurs Dess et Martin, décrit au début des années 80, il est possible d'oxyder des alcools primaires en aldéhydes, mais aussi des alcools secondaires en cétones. Alors bien sûr, des oxydants qui font le même travail, y en a plein. Mais celui ci possède l'avantage d'être très efficace, de s'utiliser même sur des substrats fragiles (époxyde en  $\alpha$  de l'alcool, par exemple), à l'ambiante, non odorant (contrairement aux oxydations de type Swern).



La réaction se fait à température ambiante après addition de 1 équivalent de réactif de Dess-Martin. Il est cependant à noter que selon l'état du réactif (à préparer soi-même à partir de l'acide ortho iodobenzoïque) il peut être nécessaire de mettre plus d'un équivalent. Néanmoins, la réaction se fait très vite, en quelques heures, et à température ambiante. Le mécanisme de la réaction est quant à lui peu

connu mais on pense qu'il se rapproche de celui présenté ci-dessous.



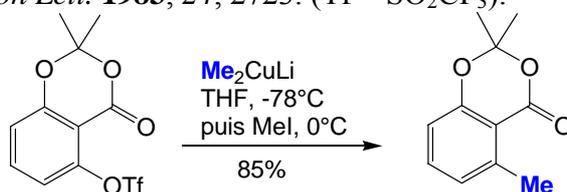
### Références bibliographiques :

Préparation du réactif de Dess - Martin : *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156.

Préparation et mécanisme d'action du réaction de Dess - Martin : *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277-7287.

### Réactions spécifiques aux phénols

- Synthèse d'arènes depuis des phénols, par couplage d'aryltriflates avec des organocuprates. Mac Murry *et al. Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2723. (Tf = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>).



Le radical R introduit (dans notre cas un méthyle) peut être aussi : *n*Bu, *s*Bu, *t*Bu, Vinyl, Ph et dépend du cuprate utilisé. MeI est ajouté pour augmenter le réactivité de la réaction.

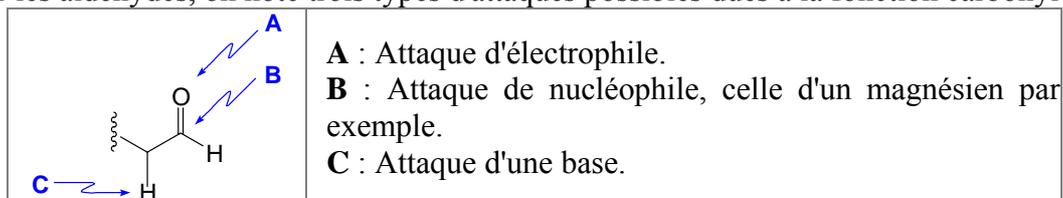
# Aldéhydes et Cétones

## Généralités

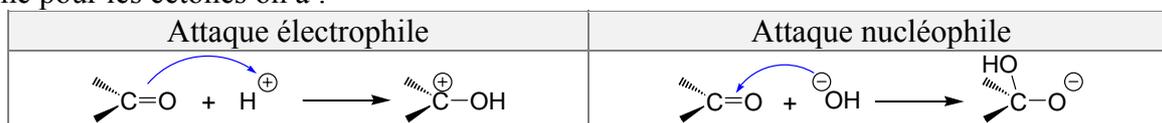
Sous le nom de dérivés carbonyles sont regroupés les aldéhydes et les cétones. Comme les dérivés halogénés, les dérivés carbonyles possèdent un moment dipolaire, représenté ci-dessous :



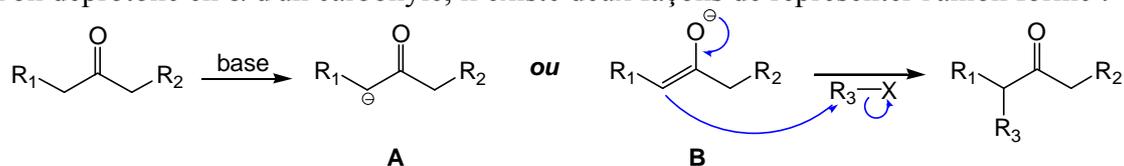
Pour les aldéhydes, on note trois types d'attaques possibles dues à la fonction carbonyle :



De même pour les cétones on a :



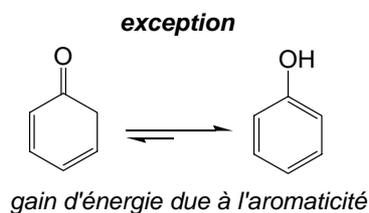
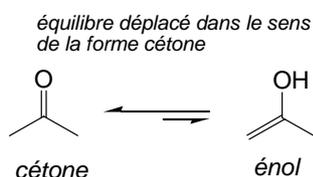
Lorsque l'on déprotone en  $\alpha$  d'un carbonyle, il existe deux façons de représenter l'anion formé :



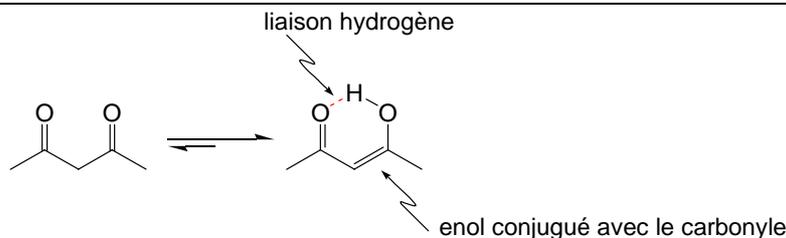
De ces deux façons possibles de représenter l'anion, la forme **B** est la forme privilégiée, c'est-à-dire la forme sur laquelle la charge négative est présente sur l'atome d'oxygène (c'est-à-dire l'atome le plus électronégatif) et non l'atome de carbone.

- Forme tautomère : équilibre céto-énolique

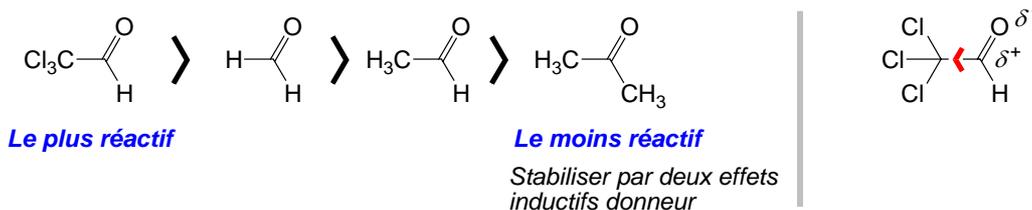
Les cétones existent sous deux formes : la forme cétone et la forme énol, on note un équilibre entre ces deux formes c'est l'équilibre céto-énolique. Celui-ci est fortement déplacé dans le sens de la formation de la cétone. On peut d'ailleurs vérifier l'absence de forme énol par étude IR (absence de bande O-H).



Pour les dérivés 1,3-dicarbonylés, un des deux carbonyles est sous forme énol et l'on observe une liaison hydrogène entre cette forme énol et l'autre carbonyle.

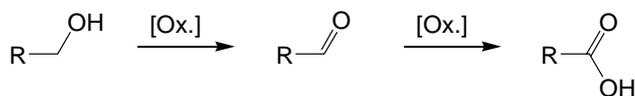
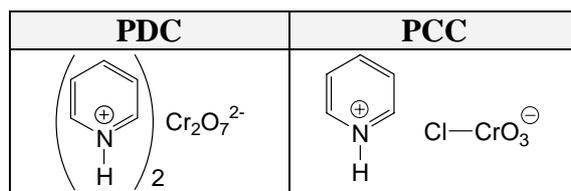


- **Ordre de réactivité :** Etude la réactivité des dérivés carbonylés vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile. Plus le carbone du carbonyle est électropositif et plus l'attaque d'un nucléophile, sur ce carbone, est facile. Ainsi tous les groupes attracteurs d'électrons (par effets mésomères, ou inductif attracteur) rendront le carbone encore plus électrophile et donc plus réactif. Alors que les groupements électrodonneurs le rendront moins électropositif et donc moins réactif vis-à-vis d'un nucléophile.

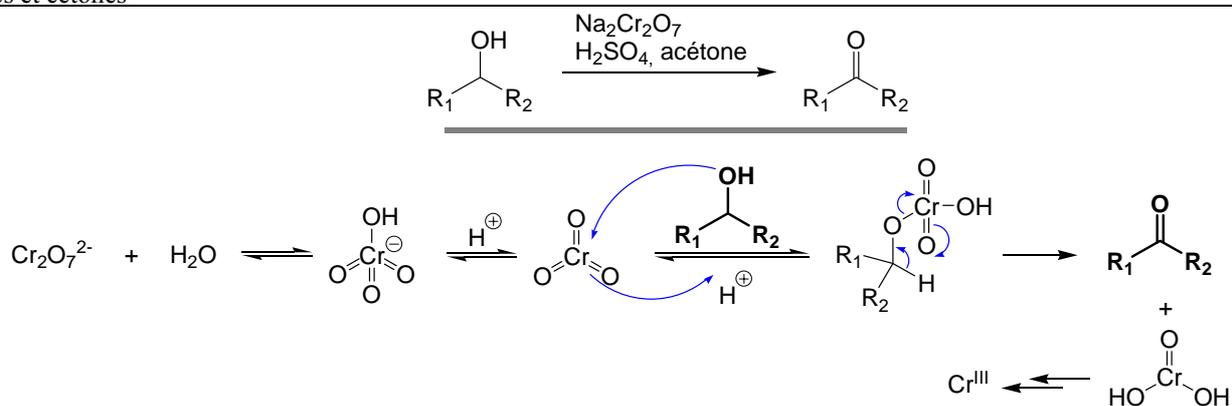


### Formation des dérivés carbonylés

- Par oxydation des alcools :
  - les alcools primaires sont oxydés en aldéhydes, qui peuvent ensuite être facilement oxydés en acide carboxylique. Il est alors nécessaire d'utiliser des méthodes d'oxydation qui permettent de s'arrêter à l'aldéhyde (Ne pas utiliser le réactif de Jones  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{acétone}$ , car sinon on va directement oxyder en acide carboxylique). Pour éviter la suroxydation il faut éviter la présence d'eau. Le réactif de Collins ( $\text{CrO}_3$ , pyridine) permet l'oxydation en aldéhyde, de même que le PCC (pyridinium chlorochromate) dans le DCM, et le PDC (pyridinium dichromate) dans le DCM.

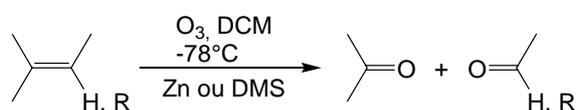


- Les alcools secondaires sont oxydés en cétones, sans suroxydation possible. Attention, l'utilisation du réactif de Jones, nécessite que le composé à oxyder ne contienne pas de fonction sensible en milieu acide. Pour oxyder on peut utiliser le PCC.

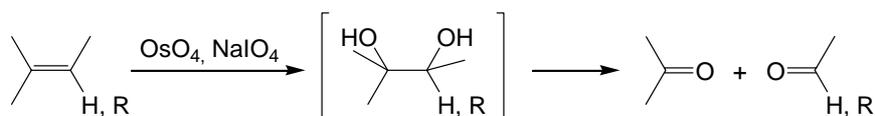


○ Les alcools tertiaires ne sont pas oxydables.

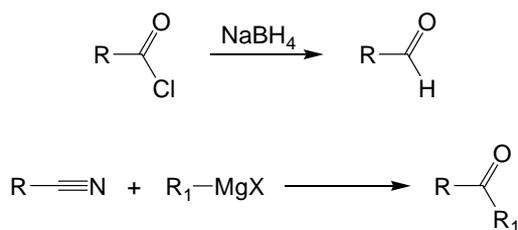
• Par coupure oxydante de la double liaison, deux approches sont possibles :  
 Soit on fait une coupure oxydante à partir d'un alcène par action de l'ozone et à ce moment là il est nécessaire d'utiliser un réducteur dans le milieu ( $\text{Zn}^0$ , DMS), pour éviter l'oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique.



Soit on utilise une méthode qui permet de couper une double liaison *via* un diol par action de tétraoxyde d'osmium en quantité catalytique, et régénéré par  $\text{NaIO}_4$ .

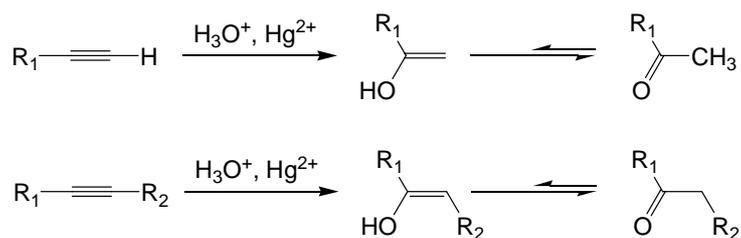


• Par réduction des dérivés d'acides carboxyliques



Pour plus de détails sur cette dernière réaction voir la cours sur les acides carboxyliques.

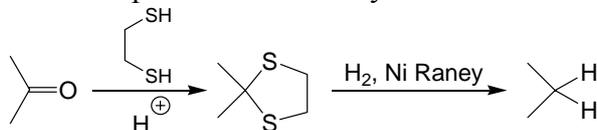
• Hydratation des alcynes: Par hydratation des alcynes vrais, ou disubstitués il est possible d'obtenir des cétones uniquement (sauf dans le cas de l'éthyne qui donne l'éthanal) .



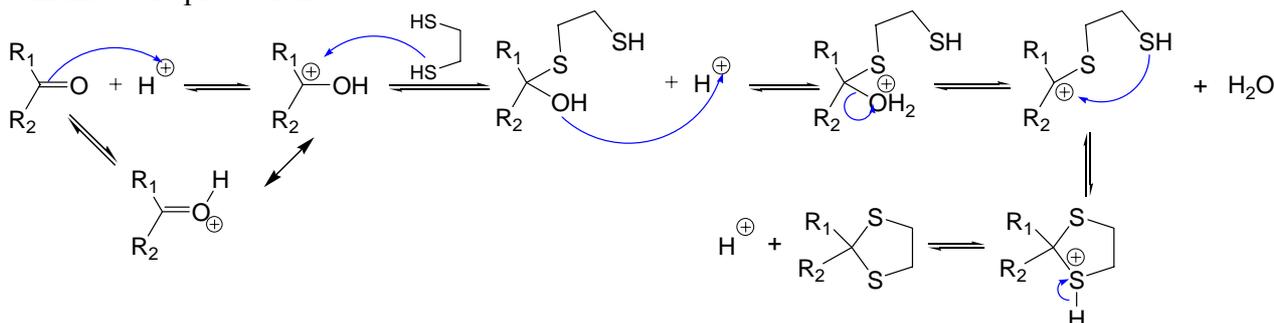
## Protection des dérivés carbonylés

Un composé carbonylé peut être protégé en fonction acétal, ou hémiacétal, ou bien d'autres encore. Une fois la fonction carbonyle protégée, on peut faire *certaines* réactions c'est-à-dire des réactions qui ne vont pas détruire la protection, puis il suffira de déprotéger la fonction carbonyle. (Pour plus d'informations, voir le chapitre sur les protections).

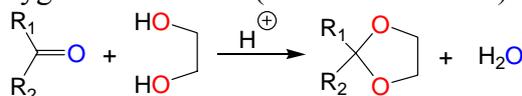
Exemple de protection : La fonction carbonyle est protégée en thioacétal, puis le thioacétal est réduit en alcane. Cette technique permet donc de passer d'un carbonyle à un alcane.



Mécanisme de la protection :



Cette réaction est intéressante car on constate que dans le mécanisme H<sup>+</sup> permet de générer un ion oxonium ce qui entraîne une perte d'eau. De façon générale, on remarque que lorsque l'on protège un carbonyle par un diol, les deux oxygènes de l'acétal (ou de l'hémiacétal) formé proviennent du diol.

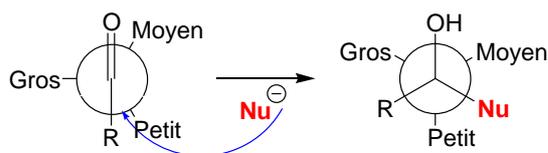


## Réactivité des dérivés carbonylés

On ne discutera pas ici des résultats obtenus à l'aide d'un modèle chélaté. On va étudier l'attaque d'un nucléophile sur un dérivé carbonylé. Pour cela il existe deux modèles, les deux nécessitent de représenter le carbonyle suivant la méthodologie décrite par Newman.

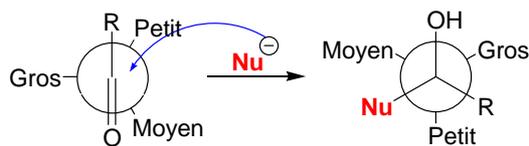
- Modèle de Cram (Modèle empirique)

Le modèle de Cram, de même que le modèle de Felkin, permet de définir la stéréosélectivité de l'attaque d'un nucléophile sur un dérivé carbonylé. Dans ce modèle, Le groupement **gros** est le plus éloigné, le **petit** est proche de **R** pour minimiser la gêne stérique, et le nucléophile arrive du côté du groupe **petit**. Bien sûr, on forme toujours un peu de produit dit 'anti-Cram', c'est-à-dire lorsque le nucléophile arrive du côté du **moyen**. Ce produit 'anti Cram' peut être très faible dans le cas d'un groupement **R** très encombré (**R** = <sup>t</sup>Bu par exemple).

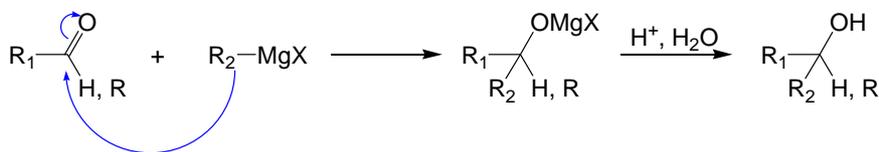


- Modèle de Felkin (Modèle basé sur le calcul)

L'approche du **nucléophile**, se fait par un angle de 109° avec le carbonyle, c'est ce que l'on appelle l'angle de Burgi-Dunitz. Le résultat reste le même, que pour le modèle de Cram. Le groupement **Gros**, n'est pas forcément le plus gros en terme de taille, mais peut aussi être le plus électronégatif. Ainsi un groupe CF<sub>3</sub> pourra être mis à la place d'un groupe plus volumineux.

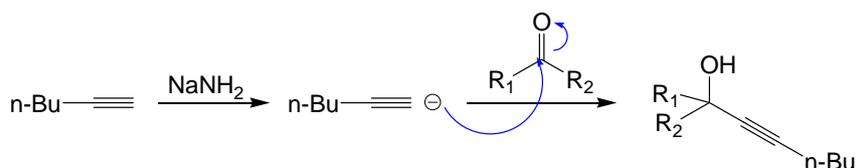


- Addition nucléophile :
  - Addition du réactif de Grignard :

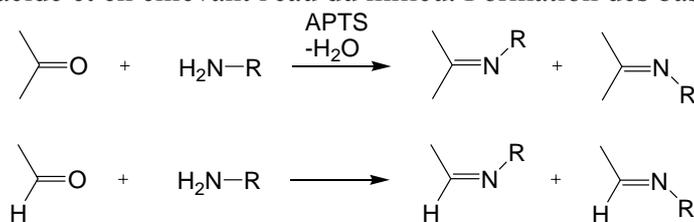


**En conclusion** : à partir du méthanal on obtient un alcool primaire, à partir d'un aldéhyde on obtient un alcool secondaire, et à partir d'une cétone on obtient un alcool tertiaire.

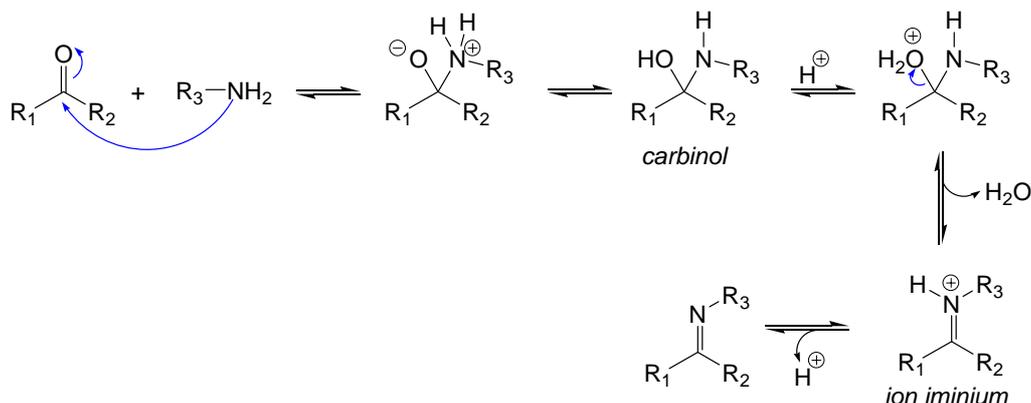
- Addition d'un alcynure : l'addition est seulement possible à partir d'un alcynure vrai. C'est le même type de réaction que dans le cas de l'action d'un organomagnésien.



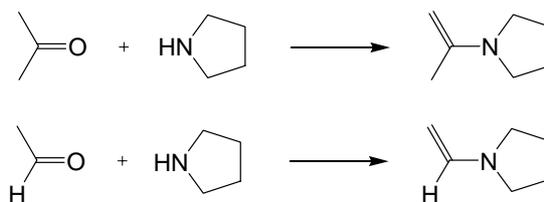
- Réaction avec les amines :
  - Amines I : formation d'une imine (attention à la stéréochimie de l'imine *Z* ou *E*). La réaction se fait avec catalyse acide et en enlevant l'eau du milieu. Formation des bases de Schiff.



mécanisme :



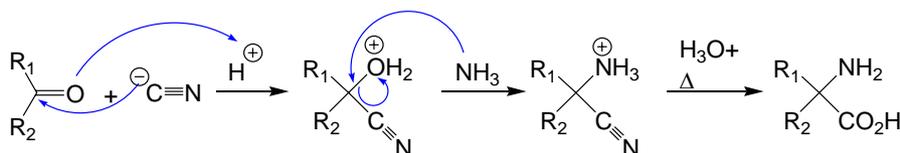
- Amines II : formation d'une énamine (la encore attention à la stéréochimie de la double liaison *Z*



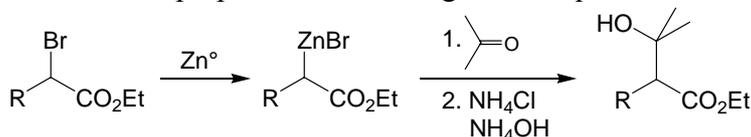
Même mécanisme que précédemment mais ici il y a un équilibre entre la forme iminium et l'énamine, cette dernière étant prédominante.



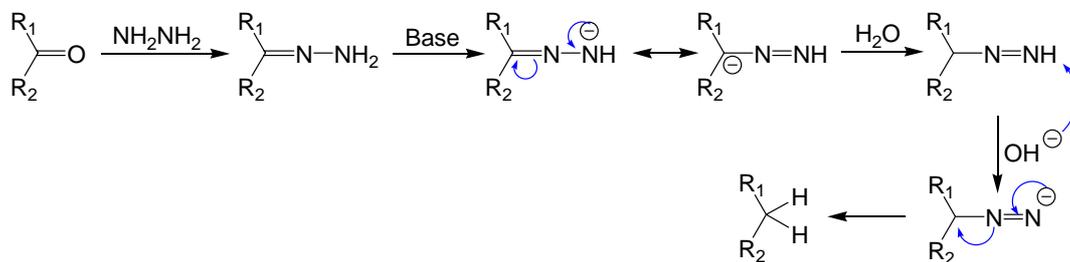
- Amines III : Pas de réactions possible.
- Réaction de Strecker : Cette réaction permet de former un  $\alpha$ -aminoacide à partir d'un dérivé carbonylé. La réaction peut être faite à partir de  $\text{HCN} + \text{NH}_3$  ou bien  $\text{NaCN} + \text{NH}_4\text{Cl}$ . Les sels d'amines primaire  $\text{RNH}_3^+$  et d'amines secondaires  $\text{R}_2\text{NH}^+$  peuvent être utilisés à la place de  $\text{NH}_4^+$  ainsi on obtiendra des produits *N*-substitué ou *N,N*-disubstitué.



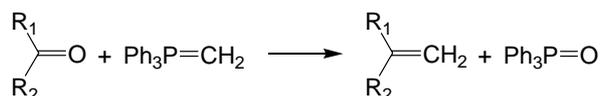
- Réaction de Réformatski : La première étape de la réaction consiste à former un organozincique (une sorte d'organomagnésien). Les organozinciques sont en générale moins réactifs que leurs homologues organomagnésiens et lithiens. La préparation de cet organozincique demande d'utiliser du zinc activé.



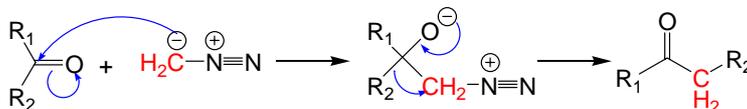
- Réaction de Wolf Kishner : La réaction suivante permet de passer d'un dérivé carbonylé, à l'alcane. La base employée peut être :  $(\text{KOH} / \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH})$  ou  $(^t\text{BuOK} / \text{DMSO} / \text{H}_2\text{O})$ . La première étape de la réaction permet de former une hydrazone.



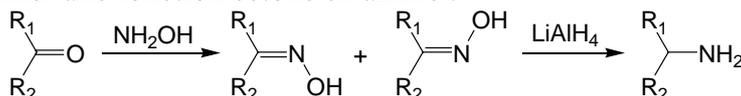
- Réaction de Wittig : Cette réaction permet de transformer un dérivé carbonylé en un alcène, pour cela on utilise le réactif de Wittig ( $\text{Ph}_3\text{P}=\text{R}$ ). Pour de plus amples informations sur la réaction de Wittig voir le chapitre sur les organophosphorés.



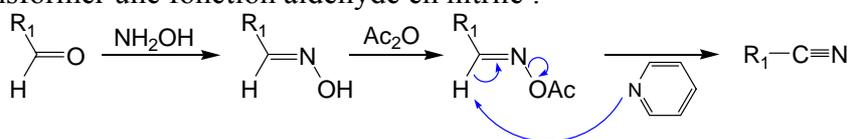
- Action du diazométhane : Permet d'insérer un  $-\text{CH}_2-$  sur une cétone, cette réaction est particulièrement intéressante dans le cas de cétones cycliques, où l'on peut agrandir le cycle d'un carbone. Le groupement qui migre est celui qui est le plus riche en électrons. Dans notre exemple, on va considérer que  $\text{R}_2$  est plus riche en électrons que  $\text{R}_1$ , donc un groupe tertiaire doit migrer plus facilement qu'un secondaire, qui migre lui-même plus facilement qu'un groupement primaire.



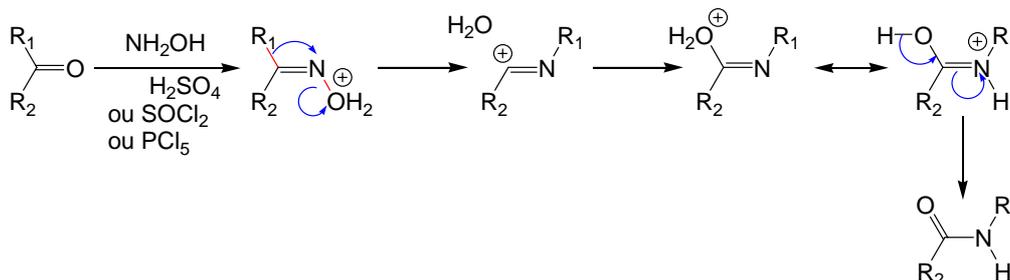
- Action de l'hydroxylamine ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ):
  - permet de transformer une fonction cétone en amine :



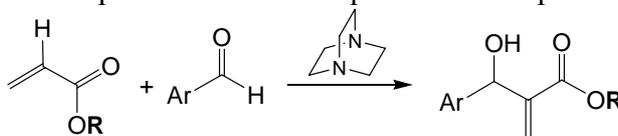
- permet de transformer une fonction aldéhyde en nitrile :



- Transposition de Beckmann : Cette réaction se fait avec rétention de stéréochimie et migration du groupe en trans. La même réaction peut avoir lieu sur les cycles. La migration du groupe R se fait avec rétention de stéréochimie.



- Réaction de Baylis-Hillman : Cette réaction permet d'ajouter des esters acryliques sur les carbonyles. Alors que la réaction marche bien dans le cas des aldéhydes, concernant les cétones cette réaction nécessite des conditions particulières telles que des hautes pressions :

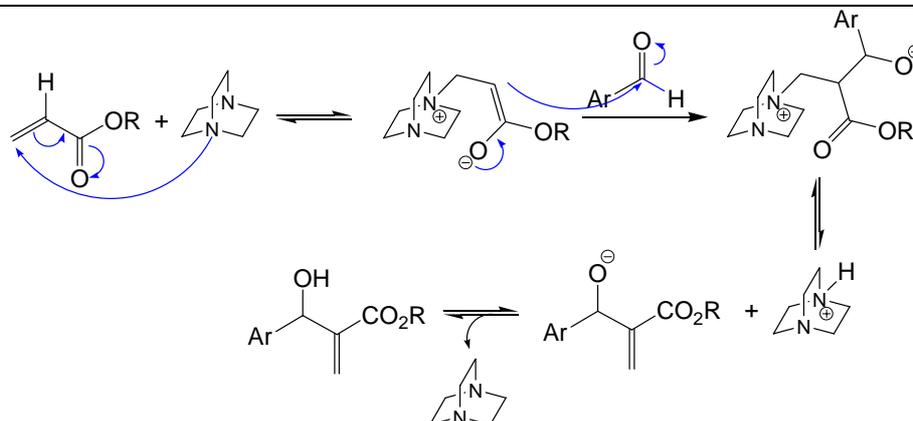


La réaction marche mieux pour les aldéhydes aromatiques, cependant dans le cas de certains aldéhydes aliphatiques et dans des conditions poussées (long temps de réaction) on observe aussi cette réaction avec les aldéhydes aliphatiques. Par ailleurs, pour l'ester acrylique, si R est un aromatique, alors si l'aromatique possède en *ortho* et *para* des groupes attracteurs d'électrons alors la réactivité est diminuée. Dans le cas d'un groupe R aliphatique alors les rendements chutent par utilisation d'un aliphatique encombré.

La réaction de Baylis-Hillman c'est très vite étendue à d'autres groupements électroattracteurs que la fonction ester. Ainsi on note des réactions avec les groupements  $\text{COR}$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}_2$ .

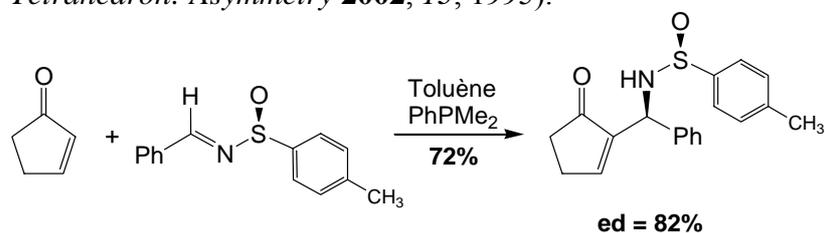
Bibliographie : Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3049; Fort *et al. Tetrahedron* **1992**, 48, 6371; E. L. M. van Rozendaal *et al., Tetrahedron* **1993**, 49, 6931.

Mécanisme :

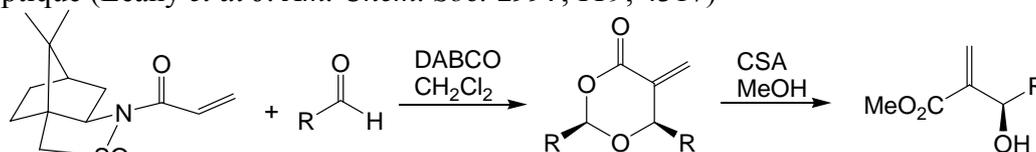


Version Asymétrique : S. E. Drewes *et al.*, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1215. Les exemples suivants décrivent la version asymétrique de la réaction de Baylis-Hillman :

- Dans le cas où l'aldéhyde est remplacé par une imine possédant un sulfoxyde optiquement actif (Shi *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1995).

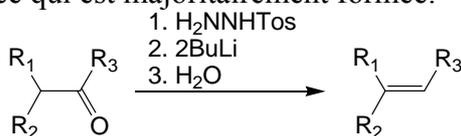


- Un autre exemple exploite un sultame comme source de chiralité, pour induire la pureté optique (Leahy *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317)

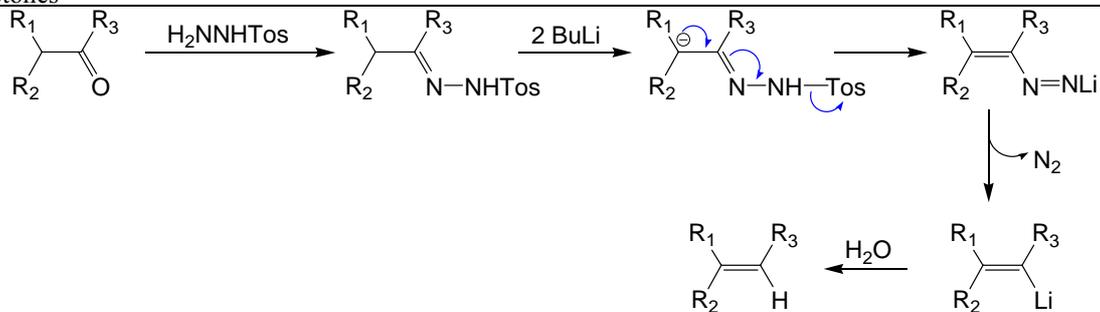


R	Rdt. (%)	ee (%)
Me	85	>99
Et	98	>99
<i>i</i> -Pr	33	>99
Ph	0	-

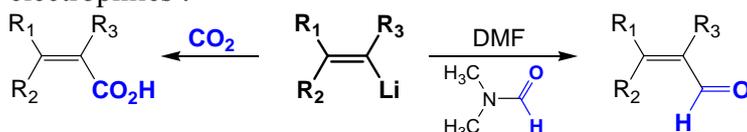
- Réaction de Shapiro : Shapiro *et al.* *Org. React.* **1976**, 23, 405 et *Tetrahedron Lett.* **1975**, 25, 1811. Cette réaction permet de transformer une cétone ou un aldéhyde en oléfine. Lors de cette réaction, c'est l'oléfine la moins substituée qui est majoritairement formée.



Mécanisme de la réaction : La première étape consiste à former l'hydrazone à partir du carbonyle. A noter que pour cette réaction on utilise deux équivalents de *n*BuLi qui peuvent aussi être deux équivalents de LDA. Le premier équivalent déprotone l'hydrazine (NH), quand au second il déprotone en  $\alpha$  de l'hydrazine.

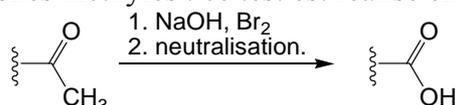


Les solvants de choix pour cette réaction sont l'heptane et l'éther, et bien sûr la réaction s'effectue à basse température. Lorsque l'on réalise la réaction à basse température en utilisant la TétraméthyléthylèneDiamine (TMEDA) comme solvant, il est possible d'isoler le vinylolithien, celui-ci pouvant réagir avec des électrophiles :

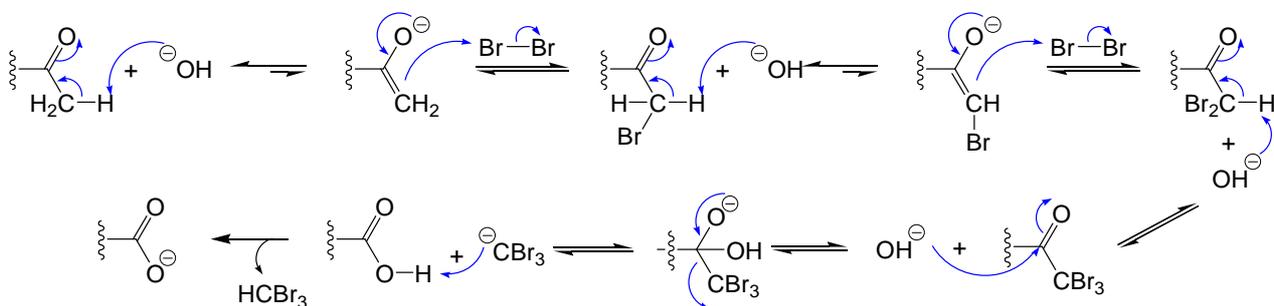


### Tests caractéristiques des dérivés carbonylés

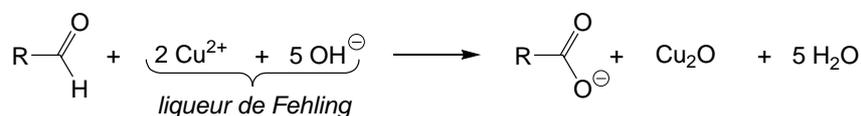
- Test caractéristique des cétones méthylés : ce test est réalisé en présence d'iode ou de brome.



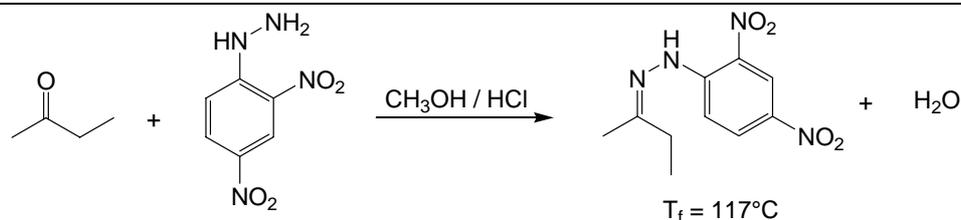
Mécanisme :



- Test caractéristique des aldéhydes : L'utilisation de la liqueur de Fehling ( $\text{CuSO}_4 + \text{NH}_3$ ) permet de caractériser une fonction aldéhyde lorsque la solution vire du bleu au rouge.

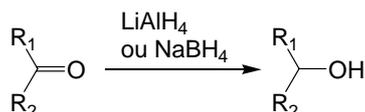


- Test caractéristique des carbonylés : Le test à la 2,4-dinitrophénylhydrazine (aussi appelé 2,4-DNP) est un test qui s'applique aussi bien aux aldéhydes qu'aux cétones et fournit les 2,4-dinitrophénylhydrazones qui précipite dans un mélange alcool / eau et donne un solide cristallin orange rouge dont il est possible de prendre le point de fusion, celui-ci étant caractéristique d'un carbonyle précis.

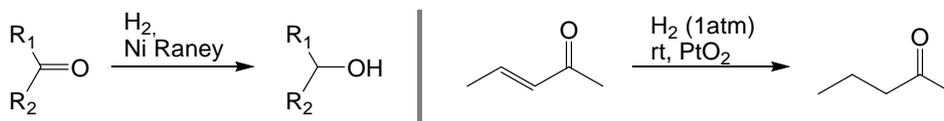


### Réduction et Oxydation des carbonylés

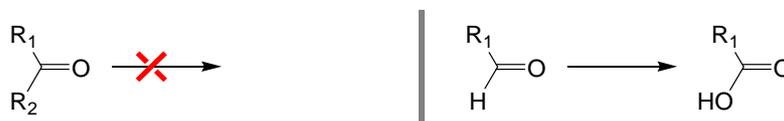
- Hydruure double : Dans un premier temps, on utilise un hydruure que l'on peut noter  $\text{H}^-$ , puis ensuite quelque soit l'hydruure, on utilise de l'eau de façon à faire une hydrolyse et donc à récupérer un substrat neutre.



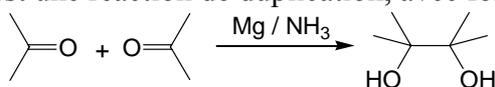
- Réduction catalytique : Réduction au Ni Raney sous atmosphère d'hydrogène. Selon la pression on hydrogéné partiellement ou pas des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Il est plus facile de réduire la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  que la  $\text{C}=\text{O}$  par  $\text{H}_2$  catalytique. Il faudra alors des conditions poussées.



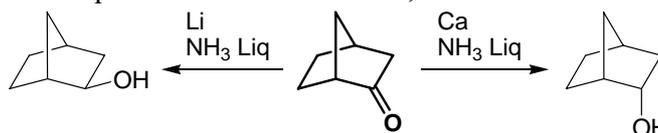
- Oxydation : Pas d'oxydation possible des cétones, en revanche les aldéhydes sont facilement oxydable en acide carboxylique, par  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CrO}_3$ .



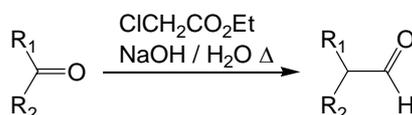
- Réduction par les métaux : C'est une réaction de duplication, avec formation d'un diol.



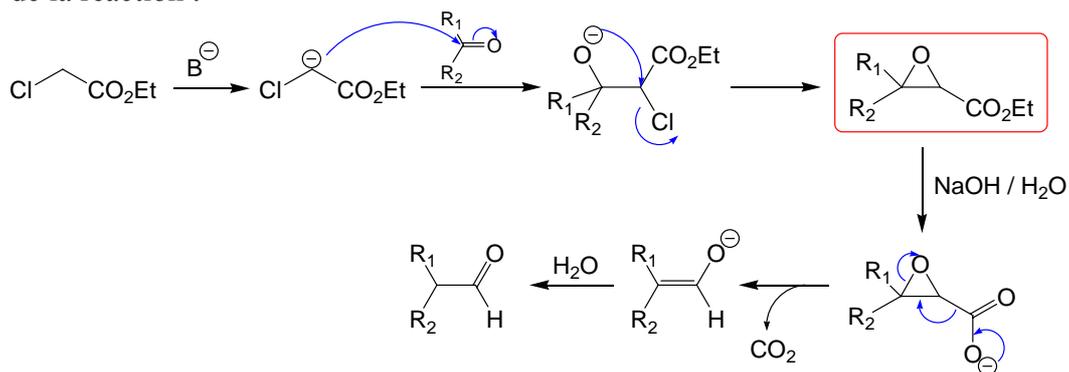
- Réduction d'un système cyclique ponté : On sait que les métaux dissous peuvent réduire les fonctions carbonyles, mais il est intéressant de noter que suivant le métal utilisé le résultat obtenu n'est pas le même. Ainsi dans l'exemple suivant, en utilisant du calcium dans l'ammoniaque liquide on obtient l'alcool en position *endo* alors qu'en utilisant du lithium, on obtient l'alcool en position *exo*.



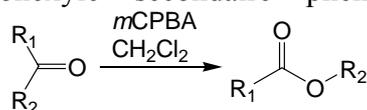
- Réaction de Darzens : Cette réaction permet de transformer une cétone en un aldéhyde contenant un carbone en plus. Dans un premier temps, on forme un ester glycidique qui va réagir avec la soude pour donner l'aldéhyde



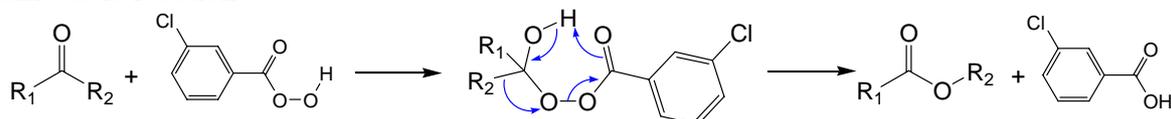
Mécanisme de la réaction :



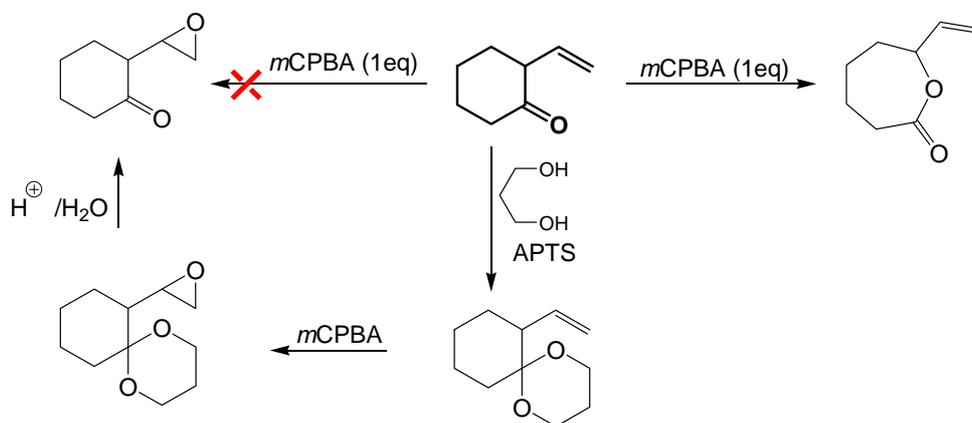
- Oxydation de Baeyer Villiger : Cette réaction forme un ester et c'est le groupement le plus riche en électrons qui migre (tertiaire > cyclohexyle > secondaire > phényle > primaire > méthyle).



Mécanisme de la réaction :

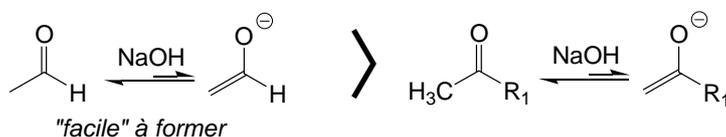


De façon générale, la réaction de Baeyer Villiger est plus rapide que la réaction d'époxydation de la double liaison. Cependant dans le cas particulier de double liaison activé on peut avoir époxydation sans Baeyer Villiger (cas non traité dans ce chapitre). Pour éviter la Baeyer Villiger il est possible de protéger la cétone sous forme d'acétal puis d'époxyder, et de déprotéger.



## Alkylation

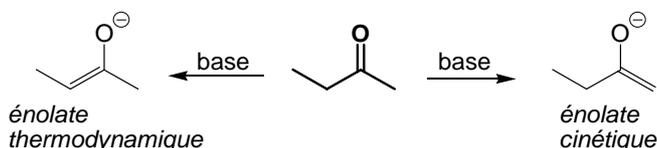
La réaction d'aldolisation - crotonisation est une réaction d'autocondensation qui permet la formation d'une liaison carbone-carbone. Les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones et la forme énol de l'aldéhyde (énolate) est donc plus facile à faire que celle de la cétone. Dans le cas d'une réaction entre un aldéhyde et une cétone, c'est donc l'énolate de l'aldéhyde qui réagira sur le carbonyle de la cétone



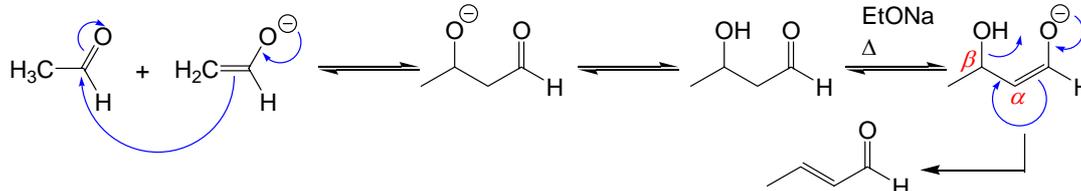


Une base faible telle que NaOH est suffisante pour formé l'aldol (Ba(OH)<sub>2</sub> est aussi suffisant). En revanche, si l'on utilise une base plus forte (EtONa) l'aldol est alors déshydraté pour donner le carbonyle insaturé correspondant.

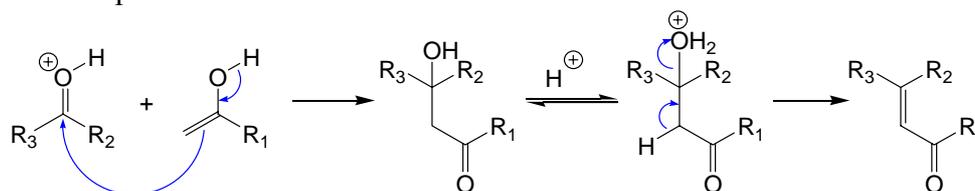
On note cependant qu'en milieu acide les aldolisations sont plus facile avec les cétones, alors que l'aldolisation est plus facile en milieu basique sur les aldéhydes. Sur les cétones, en milieu basique, il y a formation possible de deux énolates, un énolate cinétique, et un énolate thermodynamique :



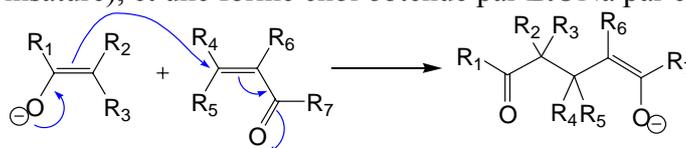
- Milieu basique : au cours de la réaction, on observe une  $\beta$ -élimination., si on utilise une base forte



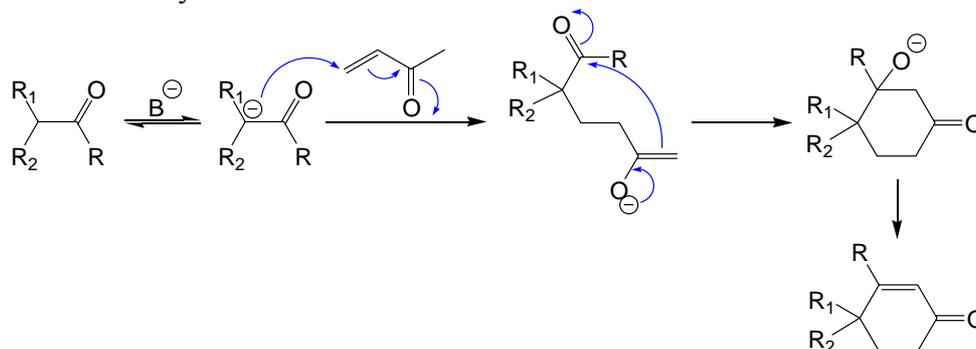
- Milieu acide : le premier composé formé est un aldol (fonctions alcool et aldéhyde, si R<sub>1</sub> = H), le composé final est le produit de crotonisation.



- Addition de Michael : L'addition de Michael est une réaction très important, elle se fait entre une cétone conjuguée ( $\alpha,\beta$ -insaturé), et une forme énol obtenue par EtONa par exemple.

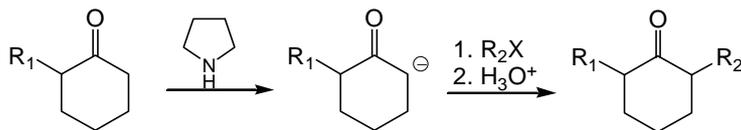


- Annélation de Robinson : L'annélation de Robinson est une variante de la réaction de Michael qui permet ici de former un cycle.

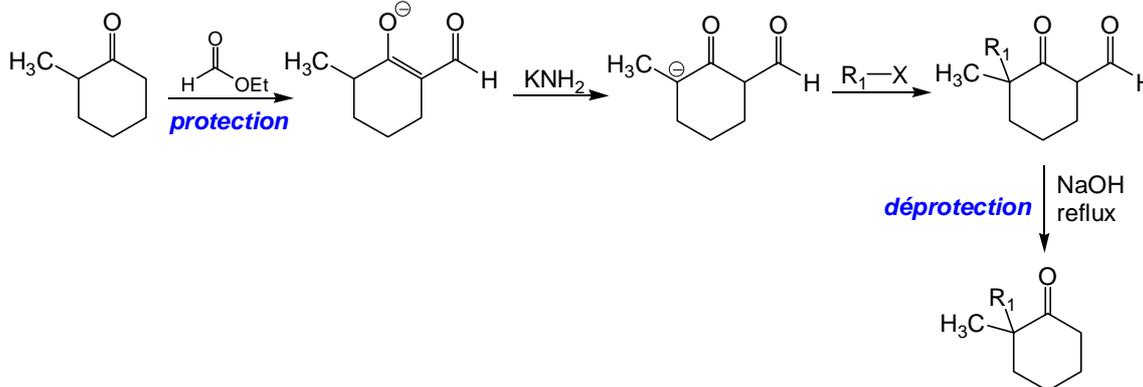


- Alkylation régiosélective en  $\alpha$  d'un carbonyle :
  - Alkylation régiosélective du côté le moins encombré : c'est l'alkylation la plus simple à réaliser

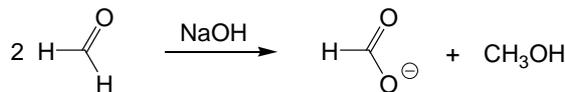
car il est facile d'arracher un proton du côté le moins substitué qui est donc aussi le moins encombré.



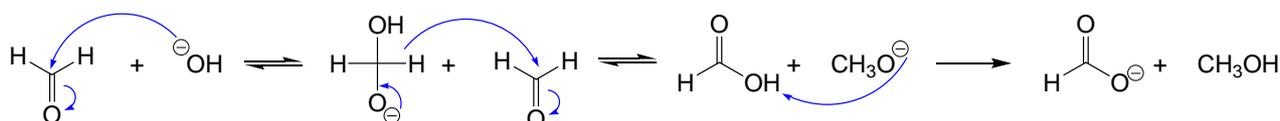
- Alkylation régiosélective du côté le plus encombré : Pour cela on va d'abord faire une alkylation du côté le moins encombré de façon à protéger ou bloquer cette position. Ainsi, il est alors possible de faire une déprotonation du côté le plus substitué et donc de faire l'alkylation. Ne reste plus ensuite qu'à faire une déprotection.



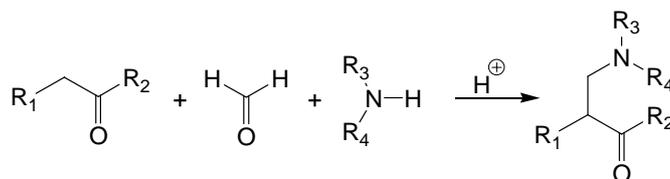
- Réaction de Cannizzaro : C'est une réaction en milieu basique qui n'a lieu que sur les aldéhydes qui ne possèdent pas d'hydrogènes en  $\alpha$  du carbonyle.



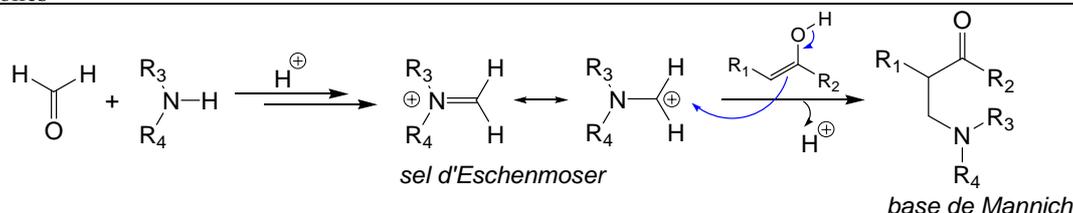
Mécanisme :



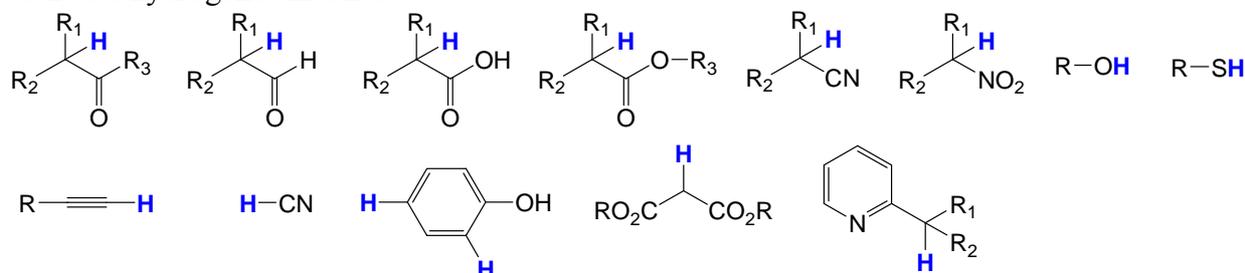
- Réaction de Mannich : C'est une réaction qui permet de faire des aminométhylation à partir de dérivés carbonyles et d'un sel d'Eschenmoser. Les produits obtenus sont appelés des bases de Mannich et sont largement utilisés ensuite en synthèse. La réaction peut avoir lieu, au choix en milieu acide ou basique (voir Mannich, C. Krosche, W. Arch. Pharm. **1912**, 250, 647).



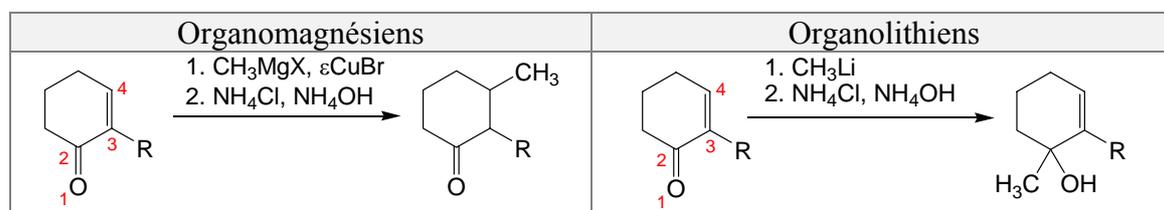
mécanisme :



Extension de la réaction à d'autres composés : Cette méthodologie est applicable à d'autres composés qui possèdent des hydrogènes mobiles.



## Action des Organométalliques



Pour expliquer ce résultat, et la différence de régiosélectivité entre un organomagnésien et un organolithien, il est nécessaire d'étudier la théorie HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*, en français dans le texte : Les acides et bases durs et mous). Nous allons développer quelques points de cette théorie afin de mieux comprendre ce résultat.

### Quelques définitions :

**Bases molles** : Ce sont des atomes de type donneur avec une faible électronégativité et une polarisabilité importante. Ce sont des atomes faciles à oxyder.

**Bases dures** : Ce sont des atomes de type donneur avec une électronégativité importante et une faible polarisabilité. Ce sont des atomes durs à oxyder.

**Acide mous** : Ce sont des atomes de type accepteur, volumineux, possédant une faible charge positive, qui contiennent une paire libre d'électrons (p ou d). Forte polarisabilité et faible électronégativité.

**Acide durs** : Ce sont des atomes de type accepteur, de petite taille avec une forte charge positive. Pas de paire libre d'électrons sur la couche de valence. Faible polarisabilité et électronégativité importante.

Pour les plus mathématiciens d'entre nous, sachez que la polarisabilité se calcule suivant la formule :

$$\eta = \frac{I - A}{2}$$

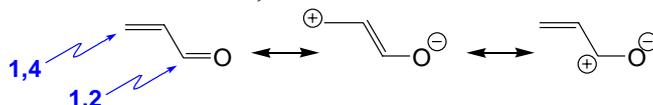
$\eta$  (éta) représente la dureté (en valeur absolue)  
 $I$  représente le potentiel d'ionisation  
 $A$  représente l'électronégativité.

Tout ceci nous mène directement à la classification des acides et des bases selon trois catégories : les durs, les mous et ceux qui sont à la frontière.

	<b>Dur</b>	<b>Frontière</b>	<b>Mou</b>
<b>BASE</b>	H <sub>2</sub> O, OH <sup>-</sup> , F <sup>-</sup> , Cl <sup>-</sup> , SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> , AcO <sup>-</sup> , CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> , NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ROH, R <sub>2</sub> O, NH <sub>3</sub> , RNH <sub>2</sub>	ArNH <sub>2</sub> , C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N, N <sub>3</sub> <sup>-</sup> , Br <sup>-</sup> , NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	R <sub>2</sub> S, RSH, RS <sup>-</sup> , I <sup>-</sup> , R <sub>3</sub> P, (RO) <sub>3</sub> P, CN <sup>-</sup> , RCN, CO, H <sup>-</sup> , R <sup>-</sup> , C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
<b>ACIDE</b>	H <sup>+</sup> , Li <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Al <sup>3+</sup> , Cr <sup>2+</sup> , Fe <sup>3+</sup> , BF <sub>3</sub> , AlMe <sub>3</sub> , AlCl <sub>3</sub> , AlH <sub>3</sub> , B(OR) <sub>3</sub> , SO <sub>3</sub> , CO <sub>2</sub> , RCO <sup>+</sup>	Fe <sup>2+</sup> , Co <sup>2+</sup> , Cu <sup>2+</sup> , Zn <sup>2+</sup> , Sn <sup>2+</sup> , Sb <sup>3+</sup> , Bi <sup>3+</sup> , SO <sub>2</sub> , BMe <sub>3</sub> , NO <sup>+</sup> , GaH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> , R <sub>3</sub> C <sup>+</sup>	Ag <sup>+</sup> , Cu <sup>+</sup> , Pd <sup>2+</sup> , Pt <sup>2+</sup> , Hg <sup>2+</sup> , BH <sub>3</sub> , GaCl <sub>3</sub> , I <sub>2</sub> , Cs <sup>2+</sup> , Carbène, CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> , Br <sub>2</sub>

Reste à voir la réactivité de ces entités. La règle est plutôt simple : *Les acides durs préfèrent former une liaison avec les bases dures, et les acides mous préfèrent former une liaison avec les bases molles (c'est la théorie HSAB).*

Revenons maintenant à notre problème : l'addition d'un organométallique sur une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Si l'on écrit les formes mésomères de cette cétone, on a :



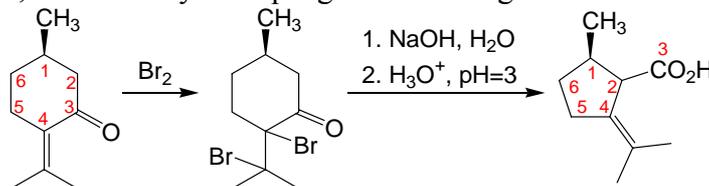
On a donc deux sites chargés positivement, donc deux sites acides prêts à recevoir une base :  
*une base molle attaquera en 1,4 sur le site mou*  
*une base dure attaquera en 1,2 sur le site dur*

Voyons maintenant nos organométalliques :

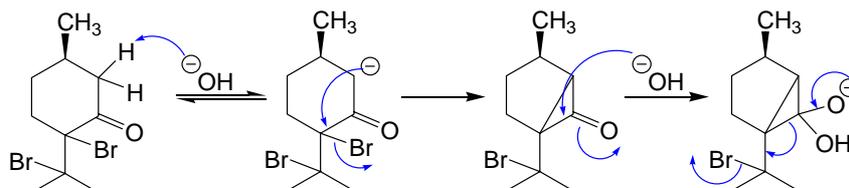
- R-Li : Li<sup>+</sup> est un cation dur donc R<sup>-</sup> est une base dure. Conclusion R-Li va réagir sur le site dur et donc faire une addition de type 1,2.
- R-MgX : Mg<sup>2+</sup> est un acide dur mais moins dur que Li<sup>+</sup> (3 unités de moins) donc R<sup>-</sup> est une base moins dure dans le cas de RMgX. On fait donc de l'addition 1,2 (sur le site dur) mais aussi de l'addition 1,4 (sur le site mou). De façon à avoir une réaction régiosélective on ajoute du cuivre I qui est un acide mou, et donc rend R<sup>-</sup> plus mou. Ainsi seule l'addition 1,4 est faite. L'action d'un cuprate ferait elle aussi de l'addition 1,4.

### Transposition de Favorsky

Dans cette réaction, le centre asymétrique garde sa configuration.



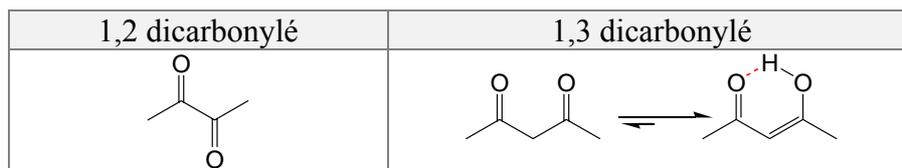
- Mécanisme :



### Dérivés dicarboxylés

Ce sont des dérivés possédant deux fonctions carbonyles. Il en existe de plusieurs formes, les 1,2 dicarboxylés, les 1,3 dicarboxylés (dont la forme énol est la plus importante à cause d'une liaison

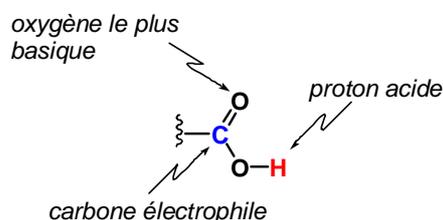
hydrogène intramoléculaire) puis les 1,4 et 1,5 dicarboxylés et bien d'autres encore...



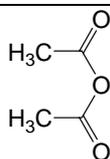
# Acides carboxyliques et dérivés d'acide

## Généralités

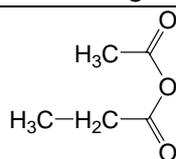
Les acides carboxyliques sont des composés comprenant un hydrogène mobile (c'est-à-dire un proton acide) et un carbone électrophile susceptible de recevoir des attaques de nucléophiles.



Pour faire certaines réactions, il est parfois préférable d'utiliser des dérivés des acides carboxyliques. Leur réactivité peut être plus grande.



Anhydride de l'acide éthanoïque. Ce composé ne contient pas de H mobile, contrairement à l'acide éthanoïque. L'action de l'eau sur cet anhydride conduit à la formation de deux molécules d'acide éthanoïque.



Anhydride mixte, ici composé des acides éthanoïque et propanoïque.



Chlorure d'acide, de façon générale on note qu'il est possible d'avoir accès à des halogénures d'acides. L'action de l'eau a pour effet de détruire le chlorure d'acide.

Comme les alcools et les amines, les acides carboxyliques forment des liaisons hydrogène. La conséquence directe de ces liaisons est une augmentation de la température d'ébullition par rapport à l'alcane correspondant.

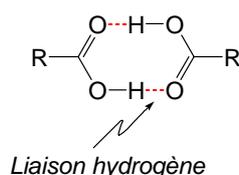


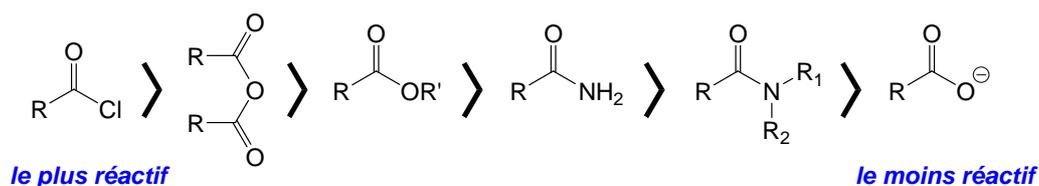
Tableau de comparaison des températures d'ébullition :

ALCANES		ALCOOLS		ACIDES CARBOXYLIQUES	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH <sub>4</sub>	-161.7	CH <sub>3</sub> -OH	65.0	HCOOH	100.6
CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-88.6	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	78.5	CH <sub>3</sub> -COOH	118.2
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-42.1	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	97.4	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	141.8

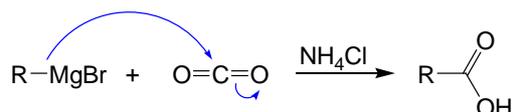
Les deux liaisons hydrogènes observés dans le cas des acides carboxyliques sont telles que la température d'ébullition est supérieure à celle des alcools.

Les effets de certains groupes sur l'acidité ne seront pas étudiés ici, pour cela se reporter au chapitre sur les effets électroniques dans la section généralités.

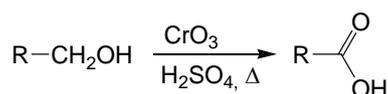
- Ordre de réactivité : Etude de la réactivité vis-à-vis d'un nucléophile. Plus le carbone du carbonyle est électropositif et plus l'espèce est réactive vis-à-vis d'un nucléophile.



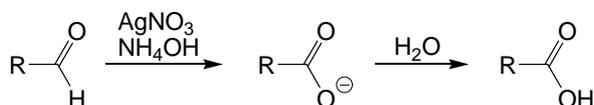
- Méthodes de préparation des acides carboxyliques :
  - Attaque d'un magnésien sur le dioxyde de carbone (gazeux ou carboglace), et hydrolyse en milieu acide ( $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ , ou  $\text{HCl}_{\text{aq}}$ , ou  $\text{H}_2\text{O}$ ), ce qui donne un acide homologué d'un carbone.



- Oxydation des alcools primaires : oxydation au réactif de Jones. On a vu au chapitre sur les dérivés carbonylés que les aldéhydes pouvaient eux aussi être oxydé en acide carboxylique à l'aide du réactif de Jones. Cependant, que se soit les alcools ou les aldéhydes dans les deux cas il faut que les substrats soient insensibles aux conditions acide.

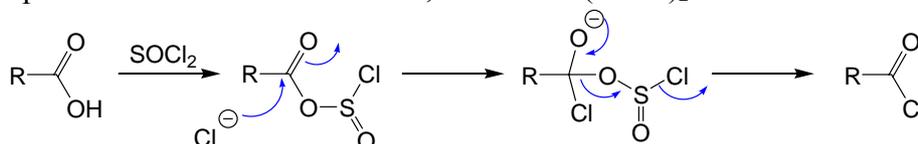


- Oxydation des aldéhydes :

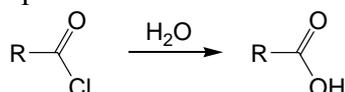


### Préparation des dérivés d'acides

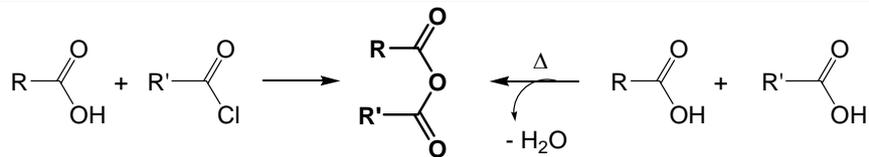
- Chlorures d'acides : Les chlorures d'acides sont des entités très réactives. Il faut éviter de les mettre dans un milieu contenant de l'eau car sinon ils dégagent de l'acide chlorhydrique et reforment l'acide carboxylique correspondant. Ils sont très intéressants car lorsqu'ils réagissent, ils ne forment pas d'eau, mais de l'acide chlorhydrique qui peut entrer en réaction avec le milieu, ce qui peut donc être intéressant, pour la formation de certains composés. Parmi les agents de chloration on retrouve  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$  qui permettent de chlorer un alcool, mais aussi  $(\text{COCl})_2$ .



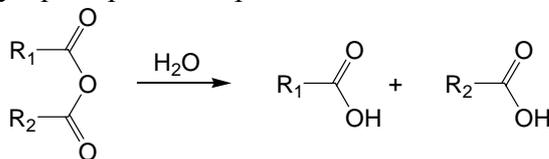
Les chlorures d'acides sont des composés sensibles en milieu aqueux, ils se décomposent pour redonner l'acide carboxylique correspondant :



- Anhydrides d'acides : Les anhydrides d'acide sont aussi très réactifs, et plus réactifs que l'acide lui-même. Cet anhydride est préparé à partir de deux molécules d'acide par déshydratation ou par action d'un acide carboxylique sur un chlorure d'acide.



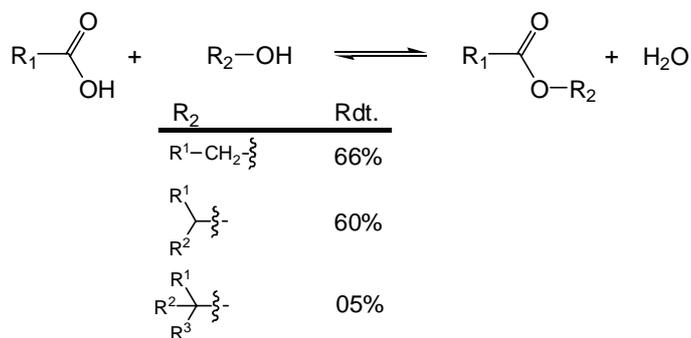
Les anhydrides d'acides sont des composés sensibles en milieu aqueux, ils se décomposent pour redonner les acides carboxyliques qui le compose :



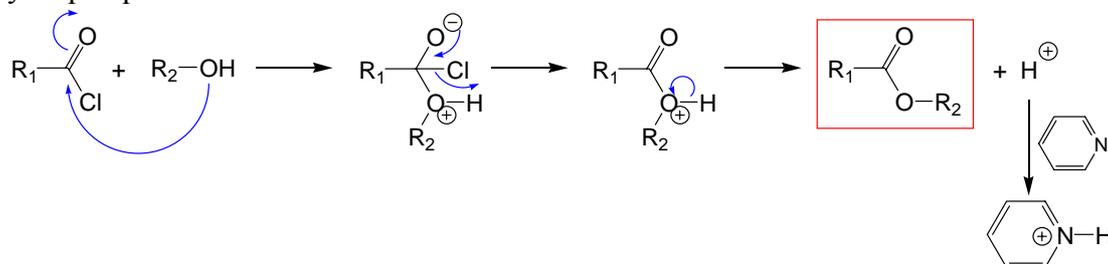
### Estérification

Les esters sont préparés par action d'une molécule d'acide carboxylique sur un alcool. Il est à noter que plutôt que d'utiliser de l'acide carboxylique on peut aussi prendre l'anhydride d'acide, ou le chlorure d'acide. Dans le cas d'une réaction acide - alcool, on a une réaction équilibrée. Il faut donc déplacer l'équilibre vers la formation de l'ester. Pour cela il existe plusieurs méthodes, dont une consiste à éliminer l'eau qui se forme au cours de la réaction à l'aide d'un appareil de Dean-Stark. Cependant, il est préférable de faire la réaction avec le chlorure d'acide, car la réaction est alors totale.

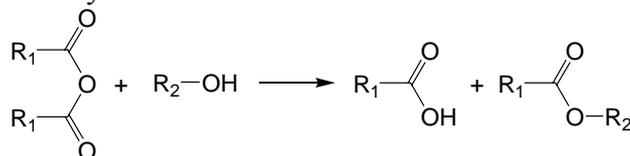
- Réaction d'estérification classique : La réaction d'estérification classique est celle que l'on fait lorsque l'on met en contact un alcool et un acide carboxylique sans chauffer, ni même mettre de catalyseur. On laisse alors le milieu réactionnel évoluer à sa guise et on attend que l'équilibre soit atteint. Les rendements maximums que l'on peut obtenir sont figurés ci-dessous, en fonction de la nature de l'alcool.



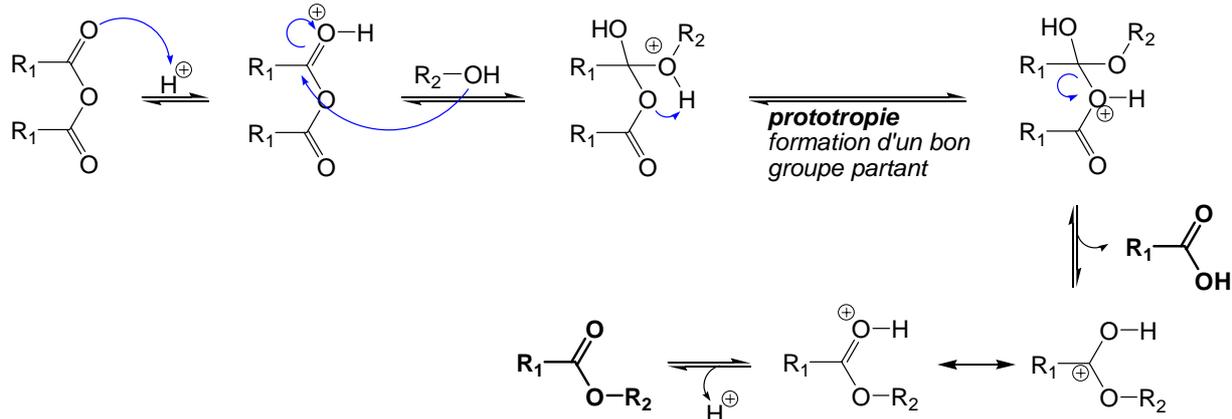
- Chlorure d'acide : ici dans le milieu réactionnel on introduit de la pyridine afin de piéger l'acide chlorhydrique qui se forme.



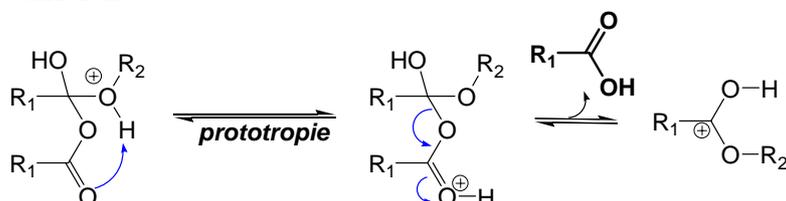
- Anhydride d'acide : Le mécanisme invoqué est du même type. Le nucléophile (ici l'alcool) attaque sur le carbone électrophile de l'anhydride.



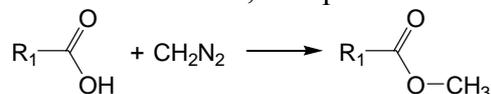
mécanisme :



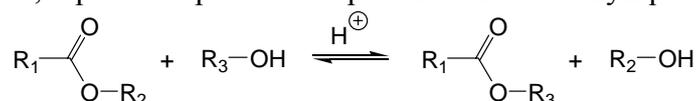
Attention, ici lors de la prototomie on considère que l'oxygène le plus basique n'est pas celui du carbonyle mais celui en  $\alpha$  du carbonyle. De cette façon on peut former un groupe partant, nécessaire à la prochaine étape du mécanisme. Par ailleurs, au niveau des pKa et vu le voisinage de cette oxygène il n'est pas sur que le pKa du carbonyle soit le plus basique (dans ce cas précis). On peut donc écrire un mécanisme légèrement différent :



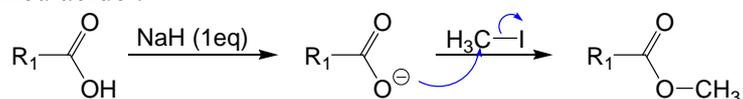
- Diazométhane : qui permet de faire uniquement l'ester méthylique. **ATTENTION** : sur le chlorure d'acide le diazométhane forme une autre réaction, voir plus loin.



- Transestérification : une transestérification permet de changer l'alcool présent dans l'ester par un autre alcool. Cette réaction marche bien pour les petits groupements tels que les groupements méthyle et éthyle. Ainsi, il peut être possible de passer d'un ester éthylique à un ester méthylique.



- Estérification en milieu acide :

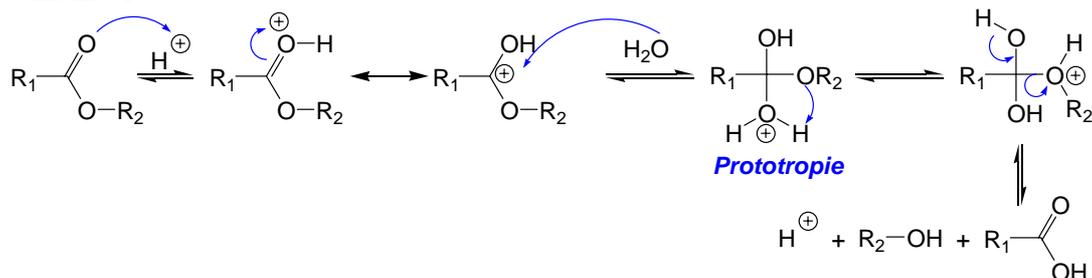


## Hydrolyse des esters

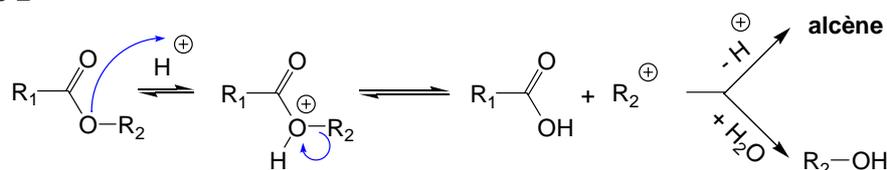
L'hydrolyse permet à partir de l'ester d'obtenir à nouveau l'acide carboxylique et l'alcool de départ. Pour cela il existe deux possibilités : soit on travaille en milieu acide, soit on travaille en milieu basique.

- Milieu acide (2 mécanismes admis)

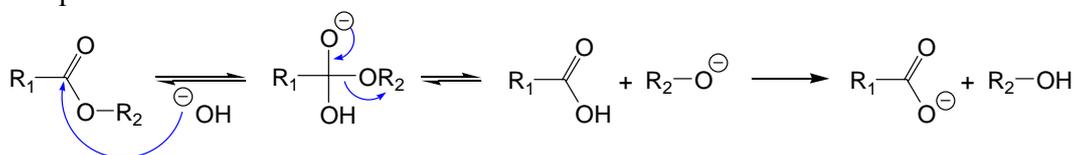
- Mécanisme 1



- Mécanisme 2

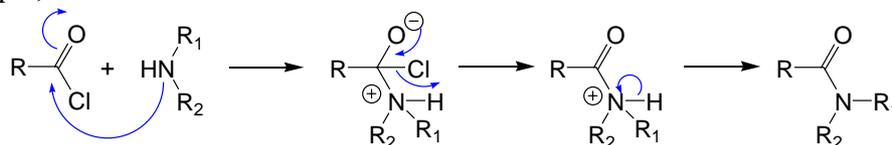


- Milieu basique

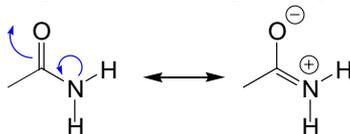


### Préparation des amides

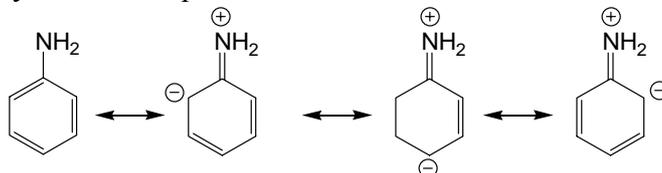
Les amides (secondaires ou tertiaires) sont obtenus à partir d'une amine (primaire ou secondaire) et d'un chlorure d'acide ou d'un anhydride d'acide, toujours selon le même mécanisme. C'est-à-dire que le doublet libre de l'azote (le nucléophile) vient taper sur le carbone du dérivé carbonyle (l'électrophile). Les amides primaires sont quant à eux obtenus à partir d'ammoniac. La réaction ne peut avoir lieu à partir d'acide carboxylique, car elle est réversible et redonne donc l'acide et l'amine.



Les amides sont peu basiques ( $pK_a = 17$  pour le couple  $RCONH_2/RCONH^-$ ) contrairement aux amines ( $pK_a = 35$  pour le couple  $RNH_2/RNH^-$ ). Cette faible basicité est due à la délocalisation de la paire libre d'électrons sur l'atome d'azote par recouvrement avec l'orbitale  $\pi$  du carbonyle voisin. La paire non liante du groupe  $NH_2$  est donc moins disponible pour former une liaison. En terme de résonance, les amides sont plus stables et moins réactifs que les amines parce qu'ils donnent des formes de résonance.

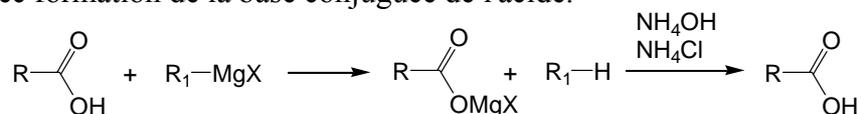


Toutes les amines n'ont pas un  $pK_a$  aussi élevé. Il existe une exception : c'est le cas de l'aniline ( $pK_a = 25$ ), car comme pour les amides, l'aniline présente des formes de résonance. Il y a donc délocalisation dans tout le cycle aromatique. Le doublet libre de l'azote est donc moins disponible.

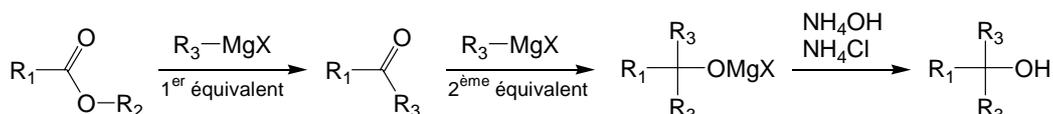


## Organométalliques

- Magnésiens : Les acides carboxyliques sont des composés comportant un proton mobile (un H acide), ils ne peuvent donc pas réagir sur le magnésien. La réaction que l'on observe est alors une réaction acide - base, avec formation de la base conjuguée de l'acide.

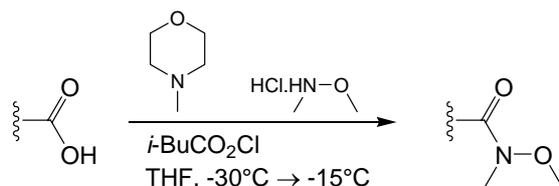


Lorsque 2 équivalents de magnésien réagissent sur une fonction ester, il se forme un alcool tertiaire. Si on ne met que 1 équivalent de magnésien, il se forme la même chose, mais la réaction n'est plus totale, il y a donc dans le milieu de l'alcool tertiaire ainsi que de l'ester qui n'a pas réagi.

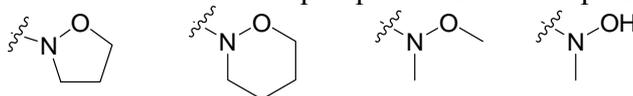


Si l'on veut vraiment former une cétone à partir d'un organomagnésien et d'un acide carboxylique, alors il est nécessaire de transformer l'acide carboxylique en amide de Weinreb. La première étape consiste à former l'amide de Weinreb, pour cela il existe de nombreuses méthodes.

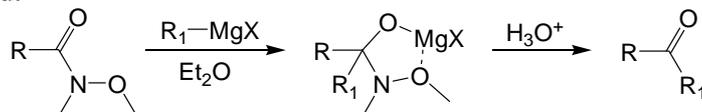
*Formation de l'amide :*



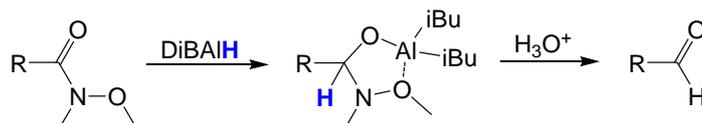
On note plusieurs types d'amides de Weinreb dont quelques un sont ici représentés :



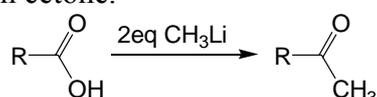
*Monoaddition d'un réactif de Grignard :* Il y a alors une chélation avec le métal ce qui empêche la disubstitution du Grignard.



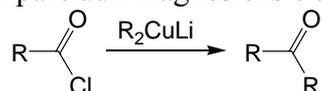
*Réduction des amides de Weinreb :* L'amide de Weinreb peut être réduit notamment par le DiBALH ce qui après réduction fournit l'aldéhyde. Là encore il y a chélation entre l'amide et le métal c'est-à-dire l'aluminium.



- Lithiens : La réaction avec les lithiens est différente. Lorsque l'on ajoute 2 équivalents de lithien, on observe la formation d'une fonction cétone.

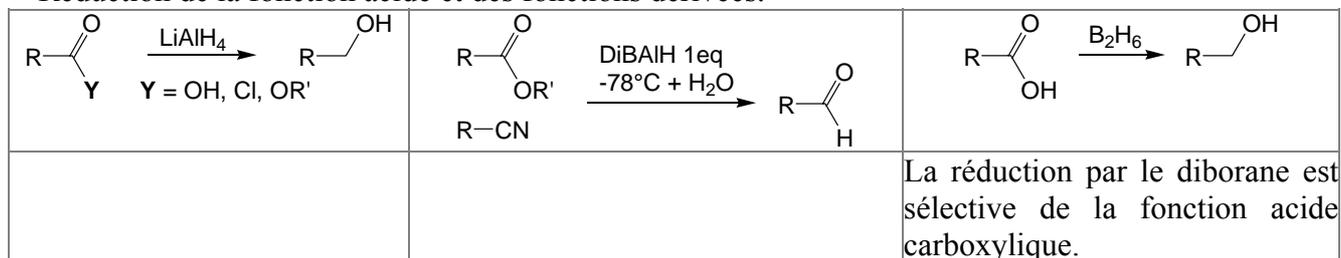


- Cuprates : L'avantage du cuprate comparé aux magnésiens c'est qu'ici on s'arrête à la fonction cétone.

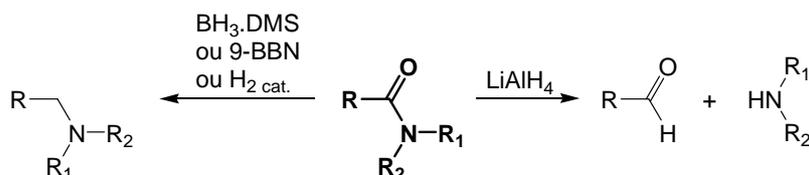


## Réductions

- Réduction de la fonction acide et des fonctions dérivées.



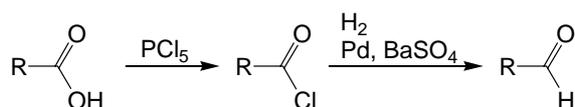
- Réduction des amides en amines. Alors que l'hydruure double de lithium et d'aluminium coupe la liaison entre le carbonyle et l'azote pour donner l'amine secondaire et un aldéhyde, d'autres réducteurs comme les composés à base de bore sont plus doux et permettent juste la réduction du carbonyle sans coupure de la liaison carbone-azote.



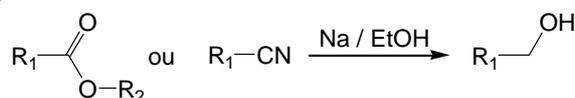
- Réduction sélective : On peut réduire de façon sélective une fonction acide dans une molécule contenant une fonction acide et une fonction ester, mais on peut aussi ne réduire que la fonction ester.



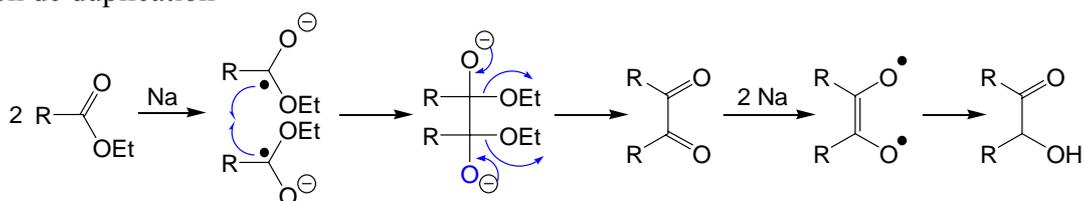
- Méthode de Rosemund



- Action des métaux dissous

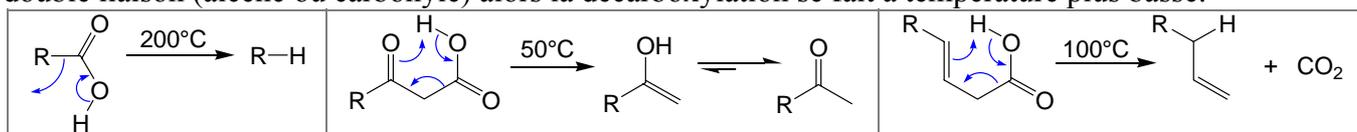


- Réaction de duplication

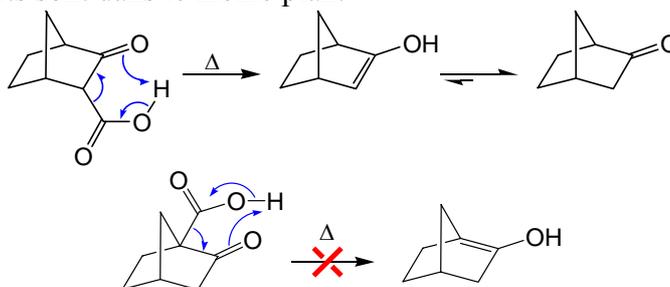


**Décarboxylation**

La décarboxylation se produit lorsque l'on chauffe un acide. Si en  $\beta$  de la fonction acide on a une double liaison (alcène ou carbonyle) alors la décarboxylation se fait à température plus basse.

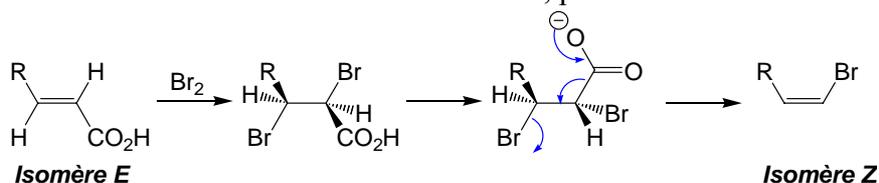


Lors de ces décarboxylations, il est important de faire attention au produit formé. En effet, dans certains cas la décarboxylation ne peut avoir lieu, car les quatre substituants (de la double liaison de la forme énol) ne serait pas dans le même plan. Or on sait que pour un alcène ces quatre substituants sont dans le même plan.

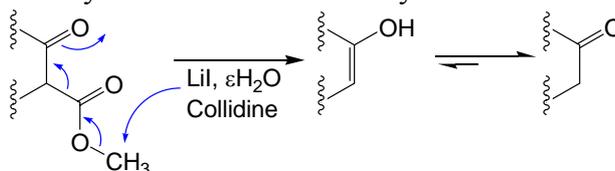


Dans ce dernier cas la décarboxylation ne peut avoir lieu. En effet, elle conduirait à la formation d'un énol dont les quatre substituants ne sont pas dans le même plan.

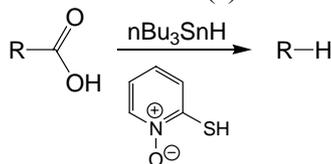
Passage d'une double liaison *E* à une double liaison *Z*, par une réaction de décarboxylation :



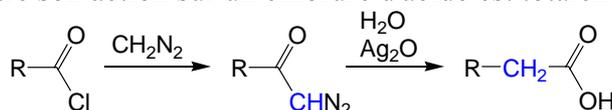
- Décarboxylation de Krapcho : La réaction de Krapcho, permet dans des conditions douces (c'est-à-dire sans chauffer) de décarboxyler une fonction carbonyle.



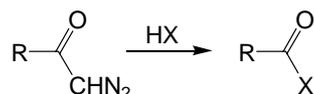
- Décarboxylation radicalaire : Pour de plus amples détails voir le chapitre sur la chimie radicalaire. Bien sûr, le substrat ne doit pas contenir de fonction(s) sensible aux radicaux.

**Action du diazométhane ou réaction de Arndt-Eistert**

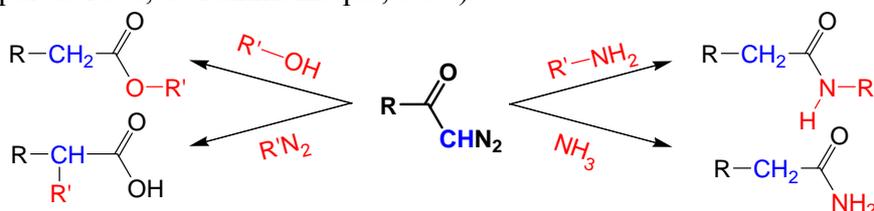
On a vu précédemment que le diazométhane pouvait réagir sur un acide carboxylique pour former un ester méthylique. Par contre son action sur un chlorure d'acide est totalement différente.



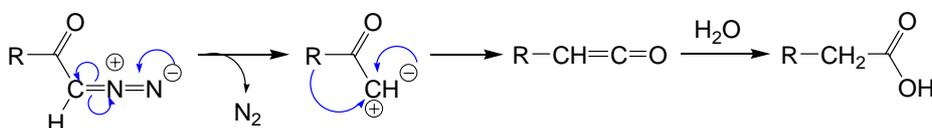
A noter que l'espèce formée au cours de la première étape peut réagir avec un acide HX pour former un tout autre produit.



Dans la réaction de Arndt-Eistert, la seconde étape fait intervenir un réarrangement de Wolff. Si à la place de mettre de l'eau, on utilise un alcool R'OH alors on isole directement l'ester (de même on peut remplacer l'alcool par de l'eau, de l'ammoniaque, etc...)



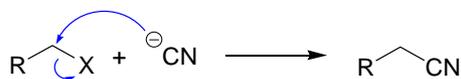
Le mécanisme de la réaction est classique, on passe par une fonction carbène qui se réarrange en fonction cétène:



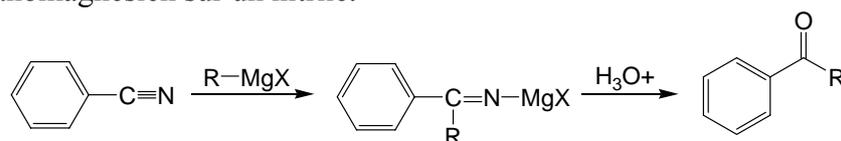
Il est à noter que le réarrangement de Wolff peut être facilité en présence d'un catalyseur au platine, au cuivre, en présence d'argent ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{PhCO}_2\text{Ag}$ ), ou par voie photochimique ( $h\nu$ )

### Amides et Nitriles

- Préparation des nitriles : par substitution nucléophile à partir des dérivés halogéné en utilisant l'ion cyanure comme espèce nucléophile.

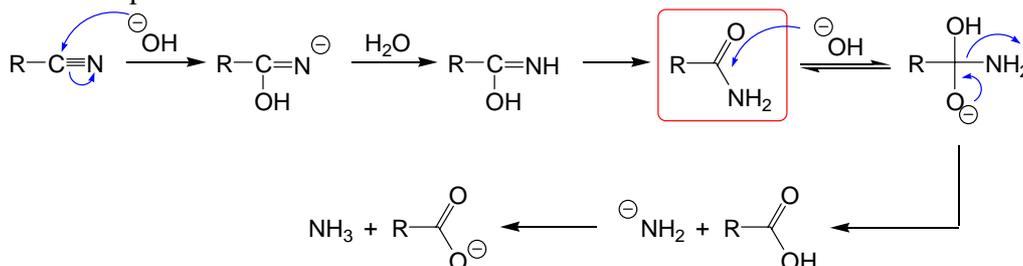


- Action d'un organomagnésien sur un nitrile.

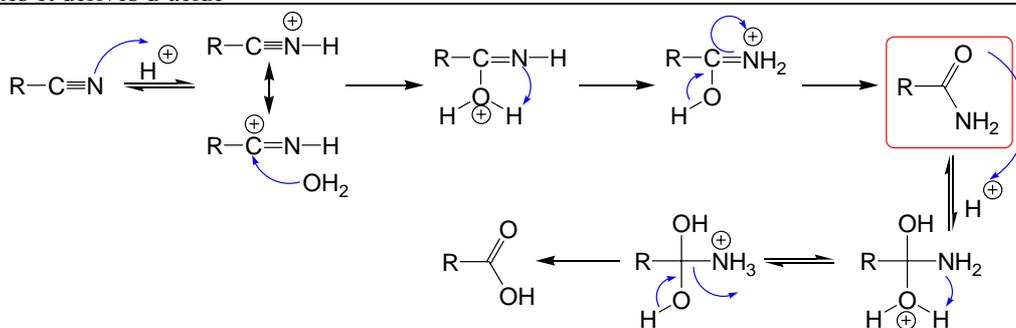


- Hydrolyse d'une fonction nitrile : Les nitriles s'hydrolysent en milieu acide et en milieu basique pour donner l'acide carboxylique correspondant. Mais dans ce mécanisme d'hydrolyse, on constate que les deux mécanismes (milieu acide ou basique) passent par la formation de la fonction amide.

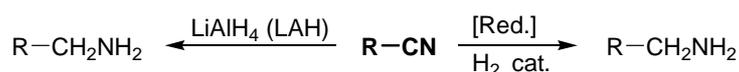
- milieu basique



- milieu acide

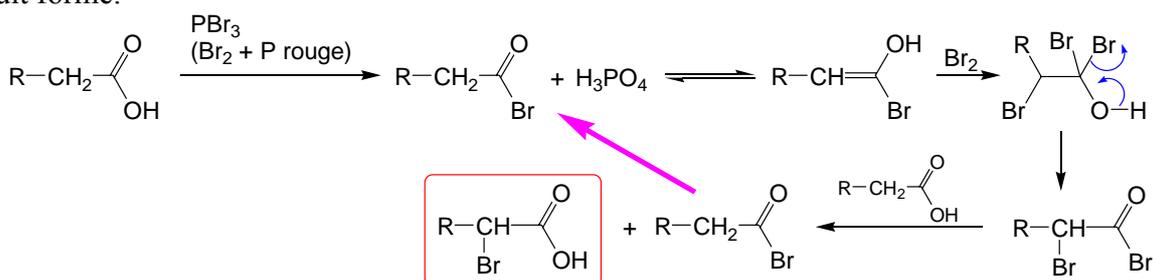


- Réduction des nitriles en amines : Pour cela il existe de très nombreuses méthodes, l'utilisation de borane permet cette réduction ( $BH_3/THF$ , 9-BBN,  $LiBEt_3H$ ), les hydrure d'aluminium ( $LiAlH_4/Et_2O$ ,  $LiAlH(Ot-Bu)_3/THF$ ,  $AlH_3/THF$ , DiBAIH,  $NaAlEt_2H_2$ ) et l'hydrogénation catalytique.

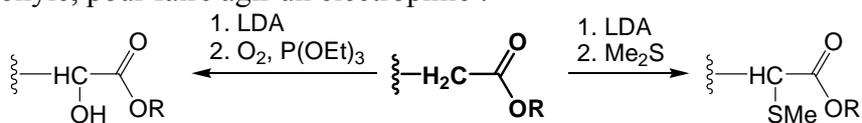


### Réactivité en $\alpha$

Réaction de Hell-Volhard-Zelinski : Qui permet de mettre un Brome en  $\alpha$  de la fonction carbonyle. L'intérêt de cette réaction est que d'une part en même temps que l'on forme du produit, on forme du réactif (flèche en rouge). D'autre part, le brome en  $\alpha$  peut facilement être fonctionnalisé en fonction amine en rajoutant de l'ammoniac au produit formé, ou bien en fonction nitrile en ajoutant KCN au produit formé.

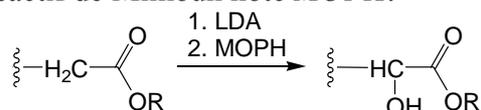


L'hydrogène en  $\alpha$  d'une fonction carbonyle est acide. De ce fait, il est facile de déprotoner en  $\alpha$  d'une fonction carbonyle, pour faire agir un électrophile :

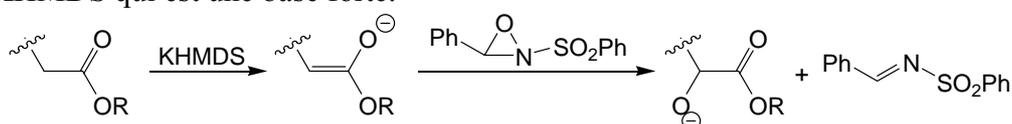


Dans la pratique, l'utilisation de  $O_2$  (qui est un gaz) n'est pas toujours aisée. Il peut alors être nécessaire d'utiliser des composés plus appropriés :

- Réactif de Mimoun : Mélange de  $MoO_5$ , pyridine, HMPA (hexaméthylphosphotriamine). Le mélange de ces trois réactifs donne le réactif de Mimoun noté *MOPH*.

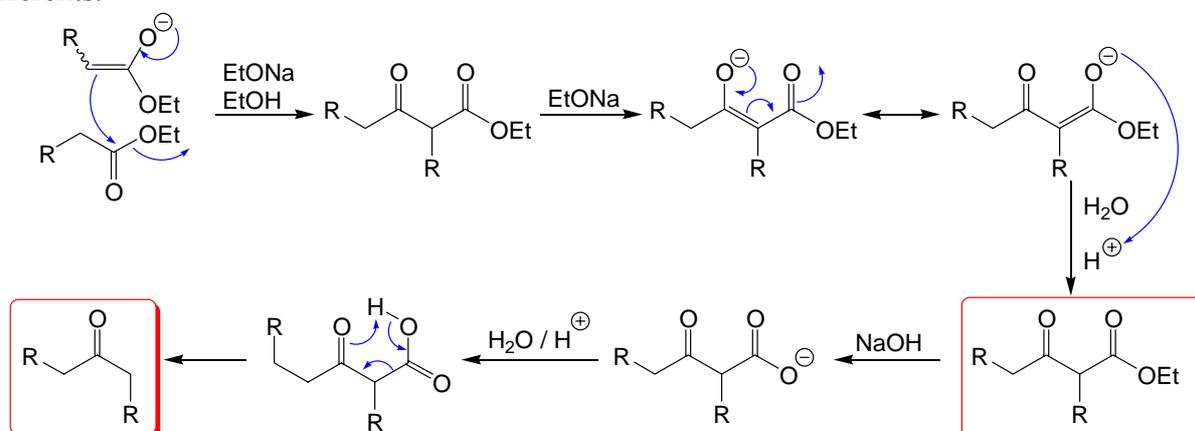


- Un autre réactif permet lui aussi de réaliser la même réaction. Pour cela dans une première étape on utilise le KHMDS qui est une base forte.

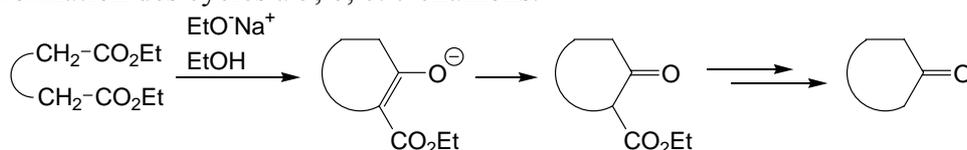


## Condensations

- Condensation de Claisen : Elle a lieu lorsqu'un ester contenant un hydrogène en  $\alpha$  est traité par une base forte, ce qui donne un  $\beta$ -cétoster. Dans notre exemple, la réaction est faite en partant de 2 moles d'un même ester. Si l'on part d'une mole de deux esters différents alors on obtient 4 produits différents.

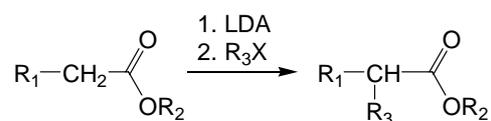


- Condensation de Dieckmann : Lorsque les deux fonctions ester sont contenues dans la même molécule on a une condensation de Dieckmann. A noter que les meilleurs résultats sont obtenus pour la formation des cycles à 5, 6, et 7 chaînons.



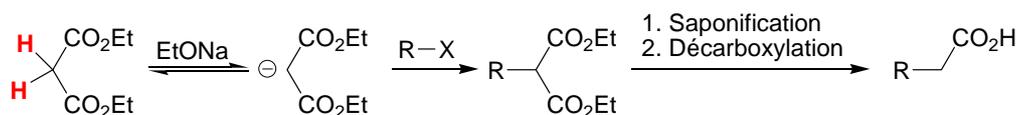
## Alkylation d'un ester

Le proton en  $\alpha$  d'un ester est acide et peut facilement être arraché par une base telle que le lithium diisopropyl amidure (LDA). A l'aide de l'anion ainsi formé il est possible de faire réagir l'anion formé sur un électrophile pour permettre l'alkylation en  $\alpha$  de l'ester.



## Système malonique

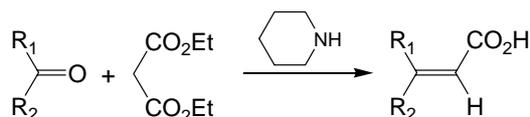
Due au deux fonctions esters présentent sur le même carbone, les deux protons (en rouge) sont très acides ( $\text{pK}_a = 13$ ), il est alors possible de la arracher avec une base relativement faible telle que l'éthylate de sodium, puis sur l'anion ainsi formé on peut faire une réaction d'alkylation.



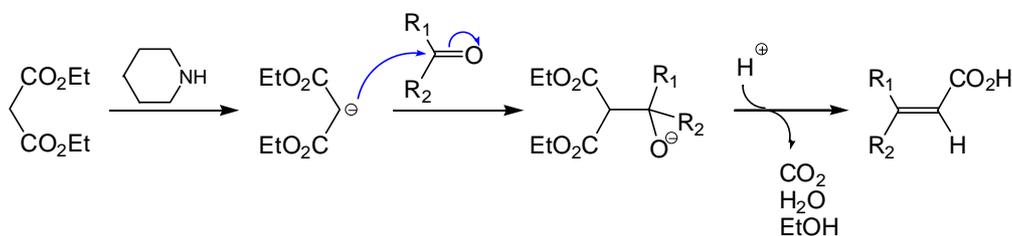
## Hydroxyalkylation

- Réaction de Knoevenagel : Ici, on fait la réaction entre une cétone et un malonate. Cependant, la même réaction peut avoir lieu en remplaçant la fonction ester par un autre groupement

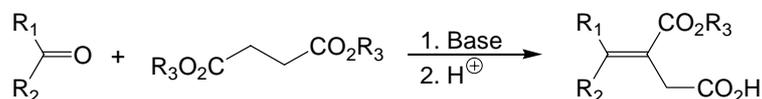
électroattracteur tel que  $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{COCH}_3 > \text{COPh} > \text{CO}_2\text{Et} > \text{Ph}$ . Dès lors la faisabilité de la réaction dépend fortement de la nature de la base qui vient arracher le proton.



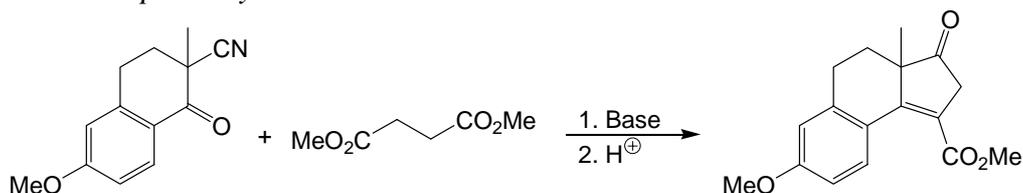
Mécanisme :



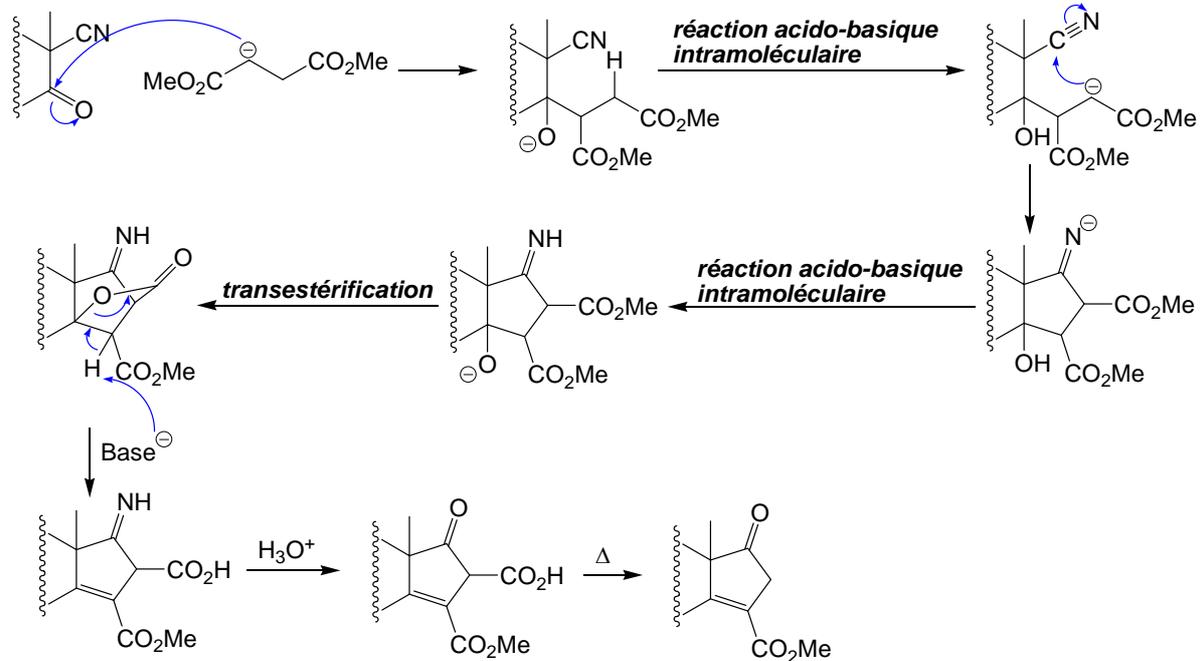
- Variante : La réaction de Stobbe est une variante à la réaction de Knoevenagel. C'est une réaction de condensation non stéréosélective. Pour une revue voir Johnson, Daud *Org. React.* **1951**, 6, 1-73.



- Exemple en synthèse :

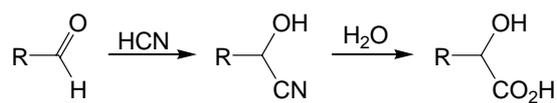


- Mécanisme de la réaction : Dans ce mécanisme on constate qu'un des esters reste inchangé face à l'action d'un acide ce qui est normal car l'acide utilisé ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ), n'est pas un acide fort comme  $\text{HCl}$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  capable d'hydrolyser les esters, mais juste  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , c'est-à-dire un acide utilisé pour un traitement aqueux. Le produit ainsi obtenu est alors décarboxyler à chaud pour donner le cétoester désiré.

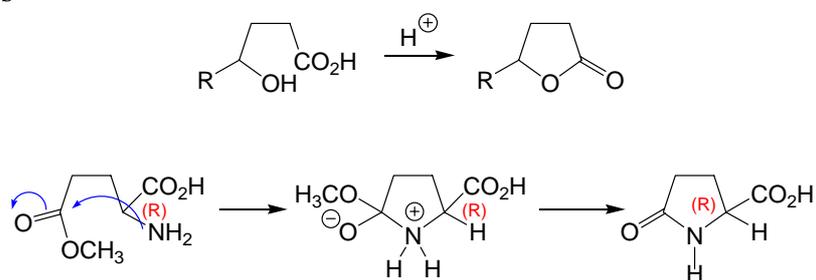


### Acides Alcools

- Préparation



- Réactivités





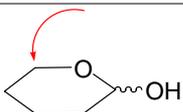
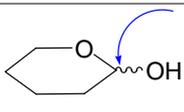
# Glucides

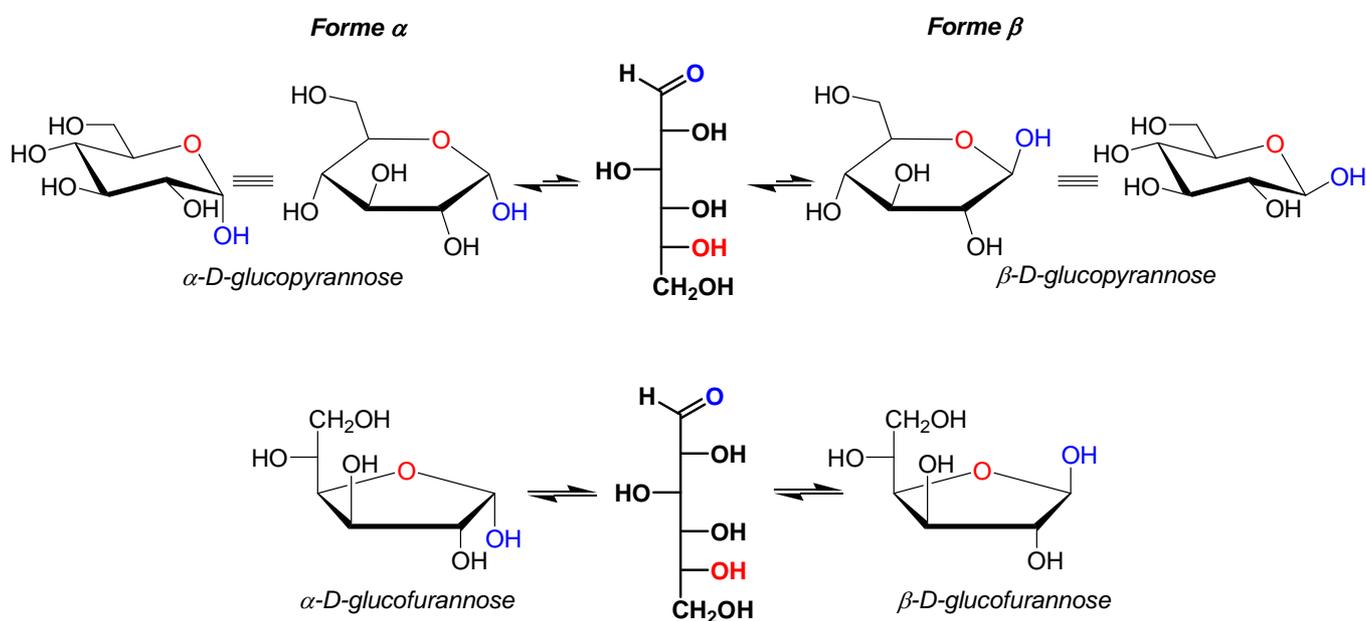
## Généralités

Les glucides sont aussi appelés sucres. Leur nom se termine en général par le suffixe "ose" (ex: Saccharose qui est le sucre de table, glucose, maltose, lactose, cellulose, ...). Pour certains sucres on fait précéder leur nom d'une lettre majuscule D ou L (ex: D-glucose). Pour représenter un sucre, en chaîne linéaire (représentation de Fischer), on met la fonction la plus oxydée en haut et la fonction la moins oxydée en bas. Puis on regarde le groupement -OH le plus en bas s'il est à gauche on parle alors de L-glucose, par contre s'il est à droite on parlera de D-glucose (cas de l'exemple ci-après).

Jusque là c'est simple, seulement histoire de compliquer les choses encore un peu plus, on parle aussi de  $\alpha$ -D-glucose et de  $\beta$ -D-glucose. Car en fait les formes linéaires sont toujours en équilibre avec une forme cyclique. Sur cette forme cyclique, il y a une position anomérique, avec un groupement qui est au dessus ( $\beta$ ) ou en dessous ( $\alpha$ ). Cette représentation cyclique s'appelle la représentation de Haworth.

Toujours pour compliquer notre affaire, parlons nomenclature. Le cycle qui se forme peut être à 6 chaînons (5 carbones + 1 oxygène) on parlera donc de glucopyranose, mais le cycle formé peut aussi être à 5 chaînons (4 carbones + 1 oxygène), on parlera alors de glucofurannose.

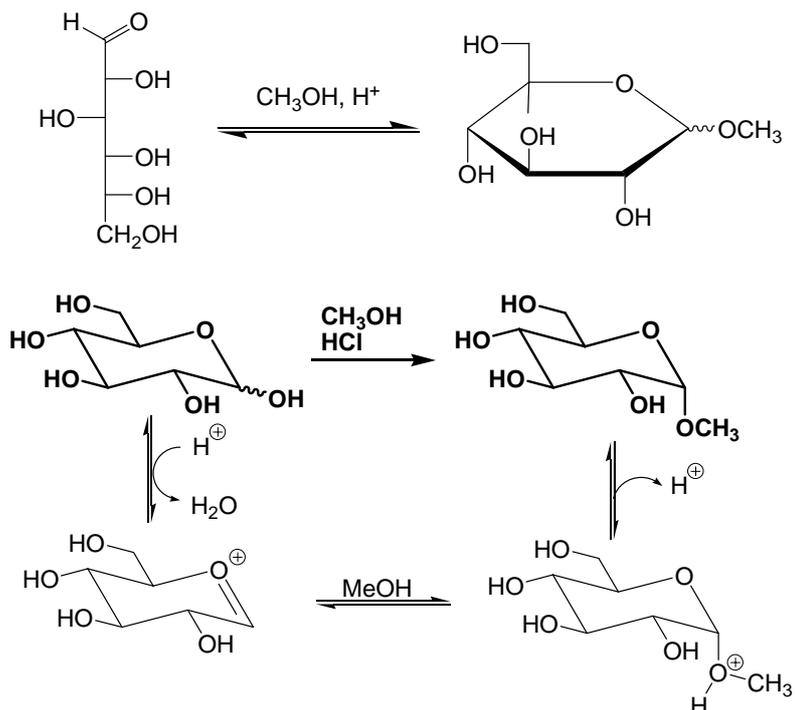
	
Dans la représentation de Haworth, la position ici marquée est celle qui détermine la configuration <b>D</b> ou <b>L</b> d'un glucide.	Dans la représentation de Haworth, la position ici marquée est la position anomérique. Elle permet de donner la forme $\alpha$ ou $\beta$ d'un glucide.



- Position anomérique : C'est une position très réactive, on notera que l'anomère le plus réactif est celui en position  $\alpha$ . Lors des réactions radicalaires et celles passant par un carbocation, c'est le radical ou le carbocation  $\alpha$  qui se forme de façon prioritaire à cause des lobes orbitaux de l'oxygène qui gêne la position  $\beta$ . Néanmoins on peut favoriser la position  $\beta$  en encombrant fortement le carbone voisin de la position  $\alpha$ .

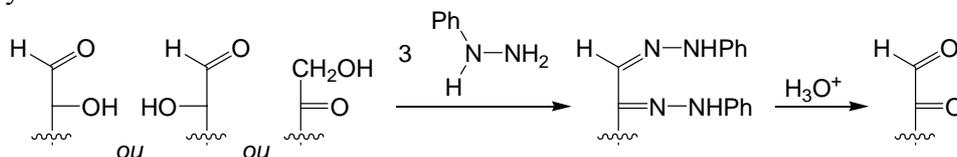
## Chimie des Sucres

- Action du méthanol en milieu acide : On fait une réaction d'éthérisation. Pour déplacer l'équilibre dans le sens de la formation du cycle, il faut éliminer l'eau formée au cours de la réaction.

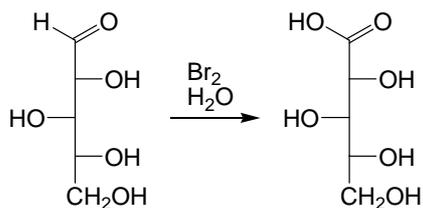


## Oxydations

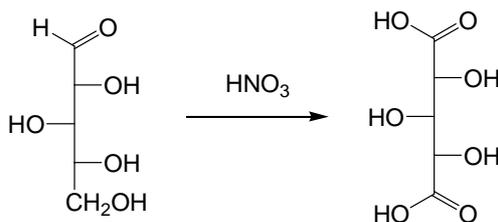
- Phénylhydrazine :



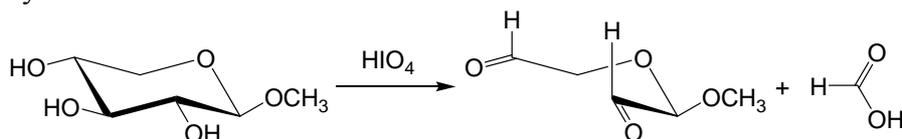
- $\text{Br}_2 / \text{H}_2\text{O}$  : Seul l'aldéhyde est oxydé en acide carboxylique.



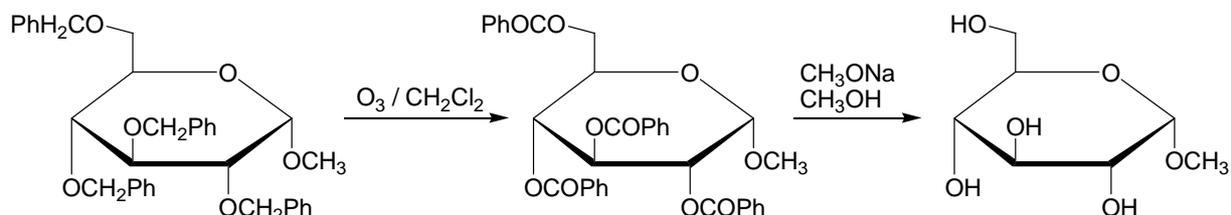
- $\text{HNO}_3$  : Oxydant assez fort puisqu'il permet d'oxyder l'aldéhyde mais aussi l'alcool primaire en acide carboxylique.



- Action de l'acide périodique : comme on l'a vu pour les alcènes, l'acide périodique fait une coupure oxydante des diols.

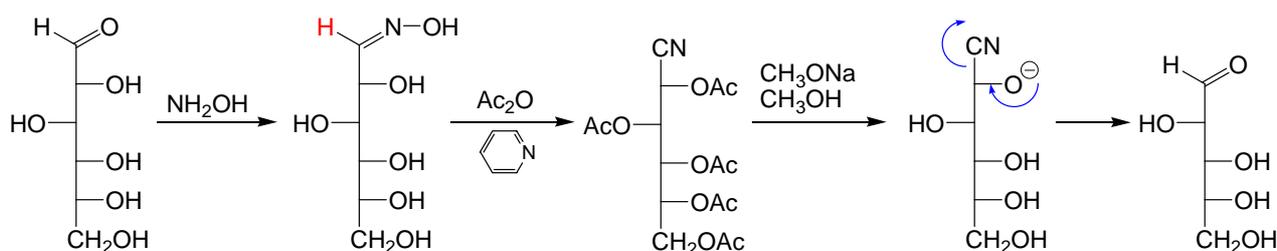


- Traitement à l'ozone : On remarque que les "sucres" sont résistants à l'ozone, on peut donc utiliser l'ozone pour faire des réactions sur les fonctions du sucre.

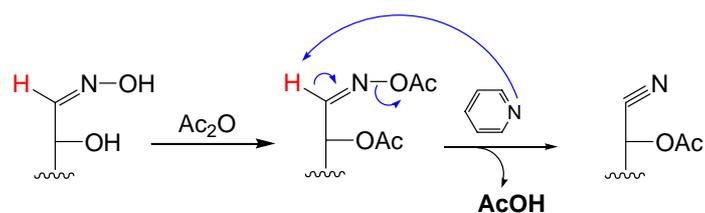


### Dégradation de Whol

La pyridine va réagir sur le H (en rouge d'après une réaction acido-basique) pour faire une élimination de  $\text{AcOH}$  et former la fonction Nitrile.

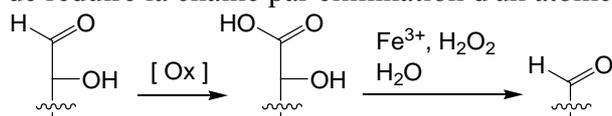


Revenons sur cette réaction : dans la seconde étape, par action de l'anhydride acétique, on va acétylet tous les groupements hydroxy, puis par action de la pyridine on forme le nitrile :



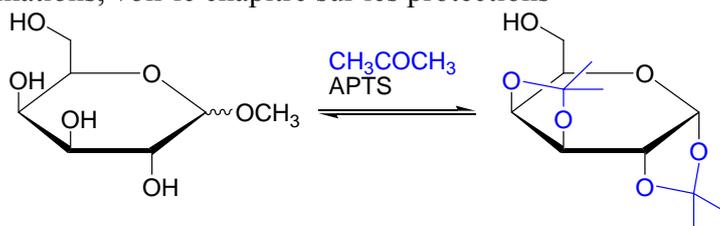
### Dégradation de Ruff

Elle permet elle aussi de réduire la chaîne par élimination d'un atome de carbone.



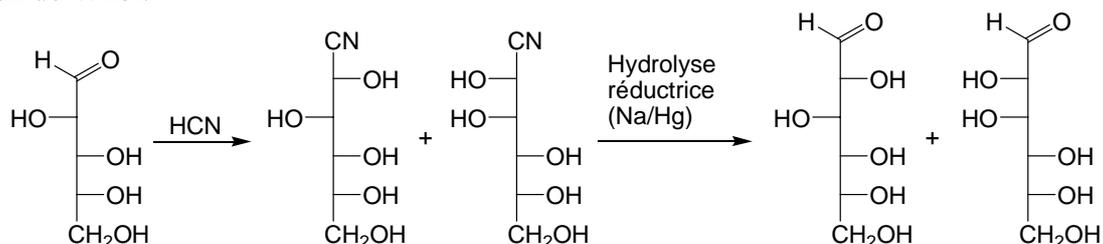
### Protection des alcools vicinaux

Pour plus d'informations, voir le chapitre sur les protections

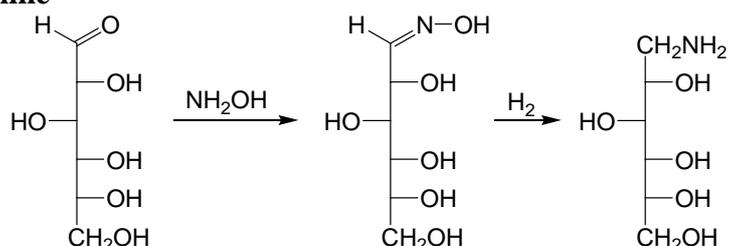


### Agrandissement des chaînes

La réaction de Kilien-Fisher permet un agrandissement de chaîne, c'est l'inverse de la dégradation de Wohl.

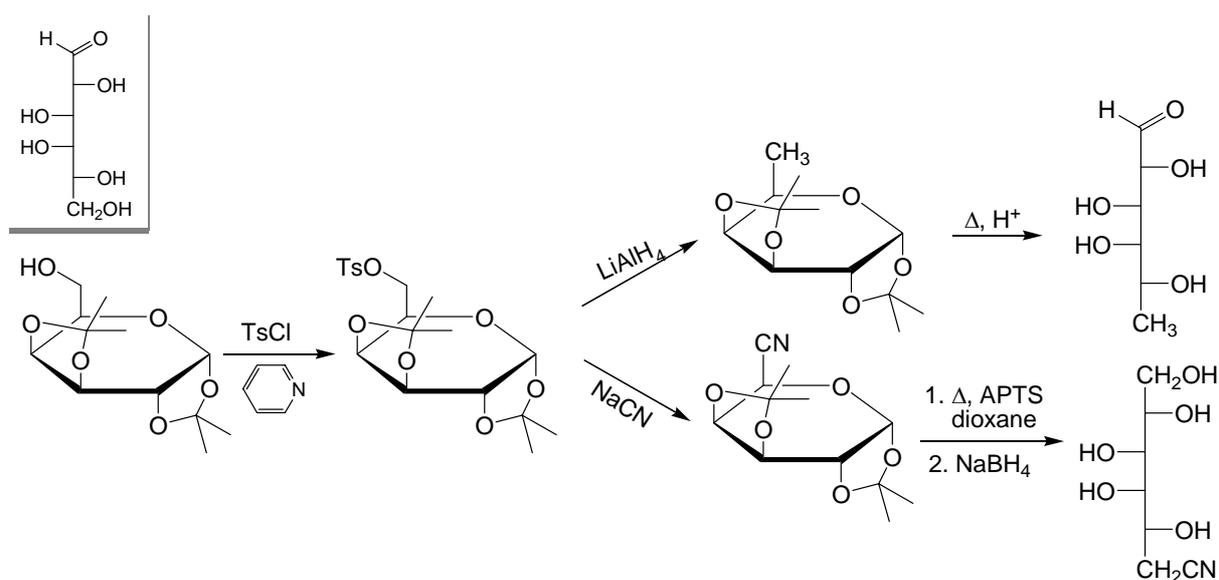


### Action de l'hydroxylamine



### Synthèses diverses

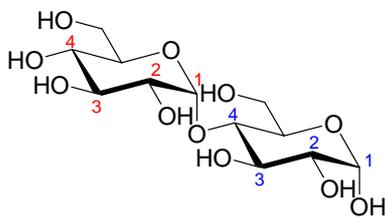
Le point de départ de la synthèse, avant protection est le produit suivant :



**Disaccharides**

Un monosaccharide est un sucre qui, comme le D-glucose, ne forme qu'un seul cycle (pyranose ou furanose). Un disaccharide est un sucre qui comporte deux cycles. On parle alors de disaccharide à jonction 1-4. Ce qui signifie que le premier cycle est joint au second par la position anomérique (position 1) et que le second cycle est joint au premier par la position 4.

Exemple de Disaccharide : Le maltose



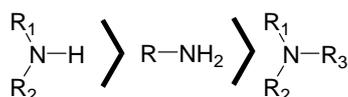


# Amines

## Généralités

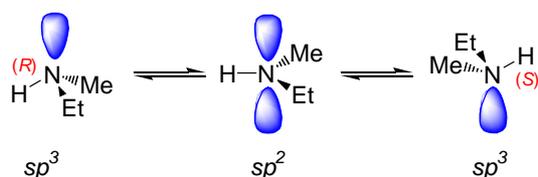
Les amines sont classées selon quatre catégories : Les amines primaires de types  $\text{RNH}_2$ , les amines secondaires de type  $\text{R}_2\text{NH}$ , les amines tertiaires de type  $\text{R}_3\text{N}$  et enfin les ions ammonium quaternaire de type  $\text{R}_4\text{N}^+$ . Chacune de ces catégories possèdent ses propres propriétés. Ainsi, il sera facile de déprotoner (mais aussi de protoner) les amines primaires et secondaires. De façon générale, on peut dire que les amines sont de bonnes bases.

On ne peut pas parler de la basicité des amines sans évoquer leur nucléophilie. Ainsi, les réactions nucléophiles, impliquant une amine comme nucléophile, sont plus rapide avec :

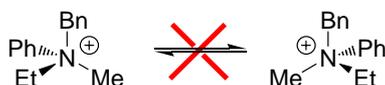


*Conclusion* : Les amines secondaires sont de meilleurs nucléophiles que les amines primaires. L'azote est enrichi en électrons grâce à l'effet inducteur donneur des groupes R. Suivant ce principe, les amines tertiaires devraient être les meilleurs nucléophiles, mais l'encombrement autour de l'atome d'azote est tel que l'azote devient moins nucléophile.

L'atome d'azote a une géométrie de type tétraédrique (c'est un atome hybridé  $\text{sp}^3$ ). L'azote peut former quatre liaisons (voir les ions ammonium quaternaire). Ainsi, si les trois groupes présents sur l'atome d'azote sont différents, alors d'après les règles de Cahn - Ingold - Prelog (en comptant le doublet libre comme dernier groupe), on peut établir une configuration *R* ou *S* pour ce centre azoté. Le problème avec l'azote, c'est qu'il existe un effet connu sous le nom "d'effet parapluie". Il y a alors une inversion de configuration par changement d'état d'hybridation ( $\text{sp}^3 \rightarrow \text{sp}^2 \rightarrow \text{sp}^3$ ). Cette inversion est telle qu'elle a lieu plus de 1000 fois par seconde, ce qui empêche toute chiralité. Il n'en reste pas moins que le centre azoté est asymétrique, puisque ses quatre substituants sont différents.



Pour les ions ammonium quaternaire, il en est autrement. En effet il n'existe pas de mécanisme qui permette de passer d'un énantiomère à l'autre :



Comme avec les alcools, pour les amines on remarque la présence de liaisons hydrogène. La conséquence directe de cette liaison est une augmentation de la température d'ébullition d'une amine par rapport à l'alcane.

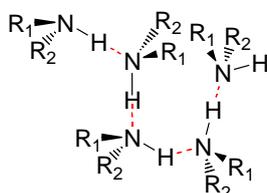


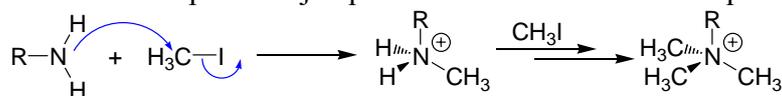
Tableau de comparaison des températures d'ébullition :

ALCANES		ALCOOLS		AMINES	
Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)	Formule	T eb (°C)
CH <sub>4</sub>	-161.7	CH <sub>3</sub> -OH	65.0	CH <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>	-6.3
CH <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	-88.6	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	78.5	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub>	16.6
CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-42.1	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	97.4	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	47.8

Les températures d'ébullition des amines étant inférieures à celles des alcools correspondants, on en conclut que les liaisons hydrogène formées avec les amines sont d'énergie plus faibles que celles formées avec les alcools.

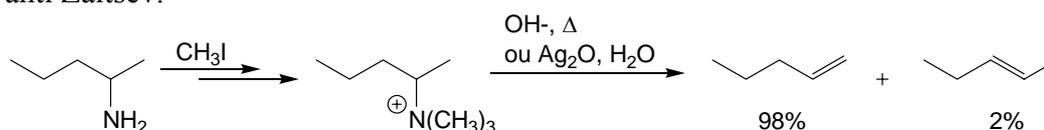
### Alkylation

L'alkylation consiste à faire agir un dérivé halogéné avec une amine. L'inconvénient majeur de cette réaction c'est que la réaction se poursuit jusqu'à obtenir l'ion ammonium quaternaire.

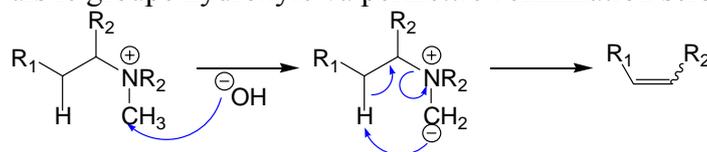


### Élimination d'Hofmann

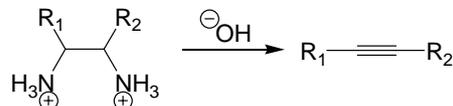
L'élimination d'Hofmann permet d'obtenir le produit le moins encombré. En général, lorsqu'on fait une élimination on aboutit au produit le plus substitué, c'est la règle de Zaitsev. Or ici on fait une élimination anti Zaitsev.



Le mécanisme de la réaction est de type E<sub>2</sub>. La première réaction consiste à traiter une amine primaire, secondaire ou tertiaire par de l'iodure de méthyle de façon à convertir la fonction amine en ion ammonium quaternaire. Puis le groupe hydroxyle va permettre l'élimination selon le mécanisme suivant :

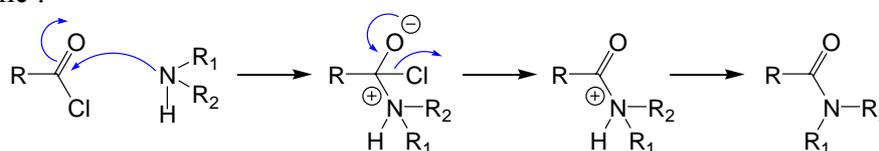


Suivant la même méthodologie, il est possible d'obtenir une triple liaison en faisant une élimination à partir d'un 1,2 bis ammonium :



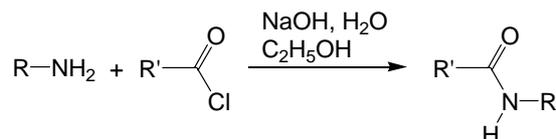
### Acylation

Il est possible d'acyler les amines primaires et secondaires par des chlorures d'acyle ou même des anhydrides d'acide. En revanche ce n'est pas possible pour les amines tertiaires et cela se comprend bien au vu du mécanisme :



Réaction de Schotten - Baumann : Méthode qui permet de former une fonction amide à partir

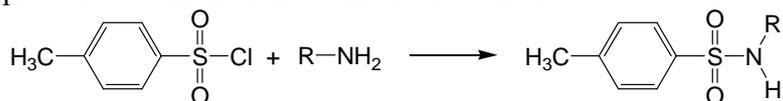
d'une fonction amine et d'un chlorure d'acyle. La même réaction entre une amine et un acide carboxylique n'a pas lieu.



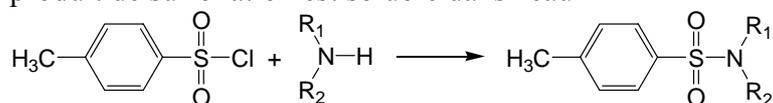
### Sulfonation

La sulfonation est une méthode (chimique) qui permet d'identifier le type d'amine auquel on a à faire. Une méthode spectroscopique, comme les infrarouges, nous permettrait aussi de savoir si on a à faire à une amine primaire ou secondaire.

- Amines I : Le produit de sulfonation est insoluble dans l'eau



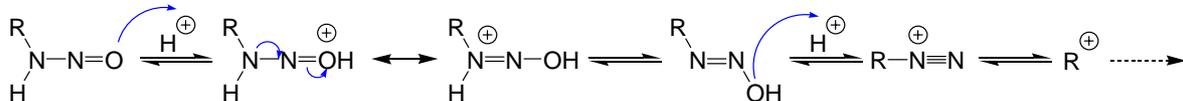
- Amines II : Le produit de sulfonation est soluble dans l'eau



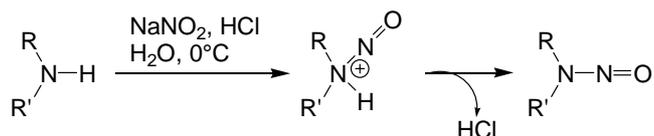
- Amines III : pas de réaction

### Nitrosation

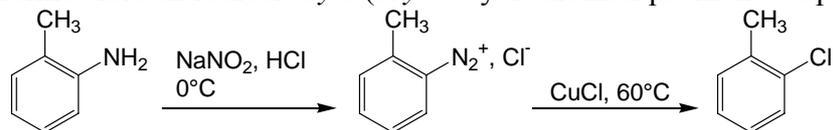
- Amines I : On forme un carbocation, qui va pouvoir se réarranger de façon à être le plus stable possible. Puis il réagira avec un anion.



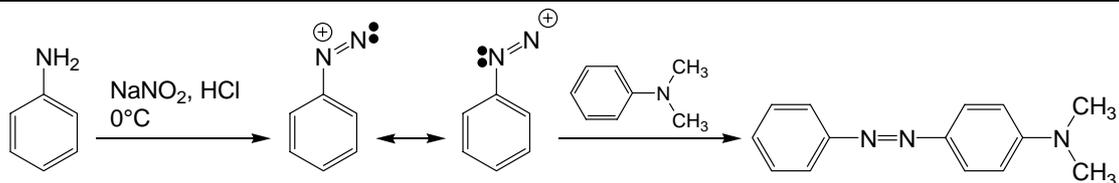
- Amines II :



- Amines III : pas de réaction à froid, décomposition à température ambiante.
- Réaction de Sandmeyer : Le mécanisme invoqué pour cette réaction est de type radicalaire, au cours duquel le cuivre change de degré d'oxydation ( $\text{Cu}^{\text{I}} \rightarrow \text{Cu}^{\text{II}}$ ). Le diazonium est réduit par le cuivre, il se forme alors un radical *aryle* (*aryle* : cycle aromatique mono ou polysubstitué)

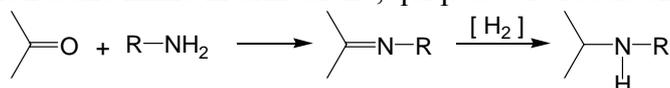


- Diazotation : La diazotation permet entre autre de faire des couplages. Cette réaction est utilisée notamment pour la préparation de colorants. Le rouge de *paranitroaniline* est préparé à partir d'une réaction de diazotation. L'énorme inconvénient de ces réactions réside dans les conditions opératoires. En effet, il ne faut pas dépasser les  $5^\circ\text{C}$ , car au dessus de  $5^\circ\text{C}$  le produit se dégrade et libère de l'azote.

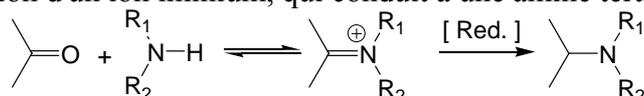


### Réactions sur les carbonylés

- Amines I : Formation d'une imine intermédiaire, qui peut être réduite en amine secondaire.

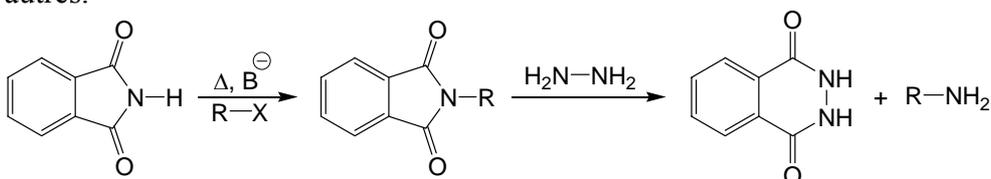


- Amines II : Formation d'un ion iminium, qui conduit à une amine tertiaire.

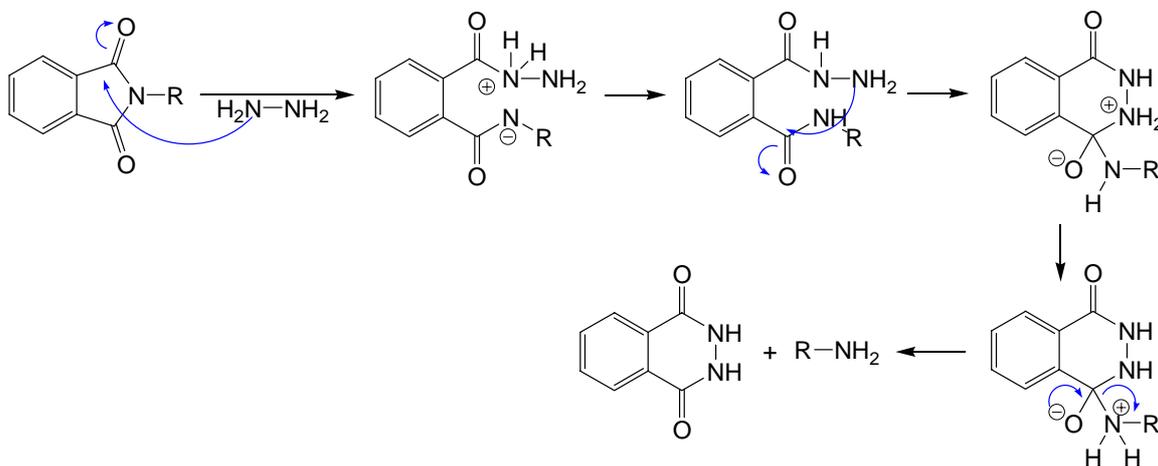


### Méthodes de préparation

- Synthèse de Gabriel : C'est la synthèse à connaître, car elle est la base de la préparation des amines, des amino acides, et d'autres réactions importantes comme la réaction de Mitsunobu et bien d'autres.

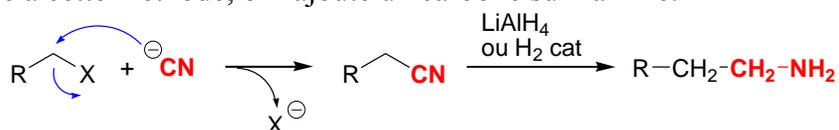


Par action de l'hydrazine ( $\text{NH}_2\text{NH}_2$ ) sur le phthalimide on peut libérer l'amine selon le mécanisme ci-dessous :

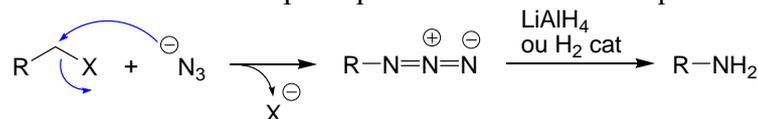


Une des meilleures méthodes de préparation consiste à utiliser une méthode indirecte : Dans un premier temps on fait une substitution nucléophile avec une fonction amine masquée, puis on libère l'amine.

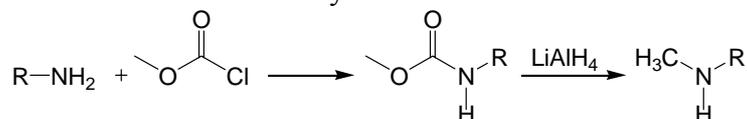
- Grâce à cette méthode, on rajoute un carbone sur l'amine.



- L'utilisation d'un autre nucléophile permet de n'introduire que la fonction amine désirée.



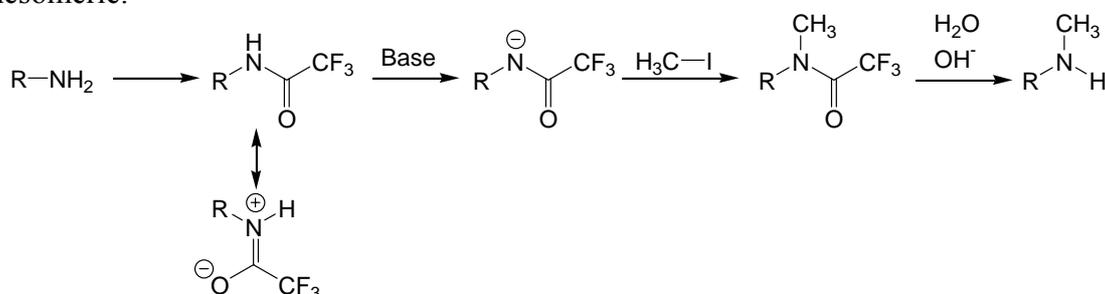
- Préparation des amines secondaires méthylés :



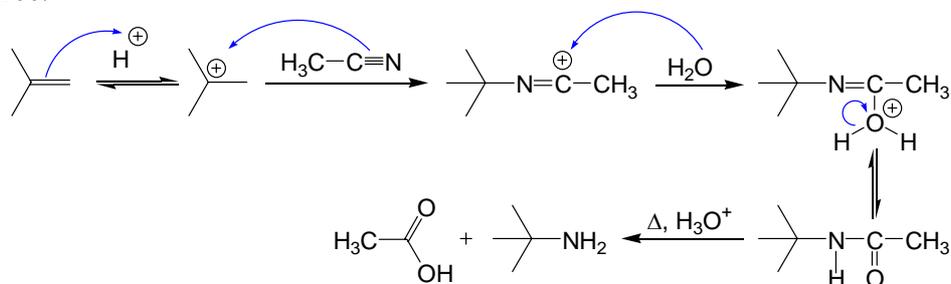
- Réduction du groupement Nitro : Le groupement  $-\text{NO}_2$  peut être réduit et conduire au groupement  $-\text{NH}_2$ . Les réducteurs peuvent être :  $\text{H}^+$  / (Fe ou Zn) ;  $\text{H}_2$  / Ni Raney ;  $\text{H}_2$  / (Pd ou  $\text{PtO}_2$ )



- Blocage du doublet : Lors de certaines réactions il peut être nécessaire de bloquer la réactivité du doublet de l'azote. Pour cela la meilleure méthode est de l'engager dans un mécanisme de mésomérie.



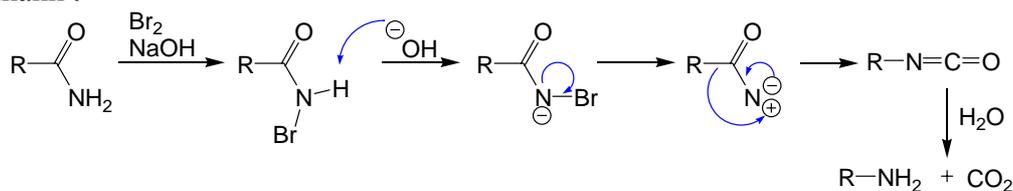
- Amine I encombrée : La méthode de Ritter permet de faire la synthèse d'une amine primaire encombrée.



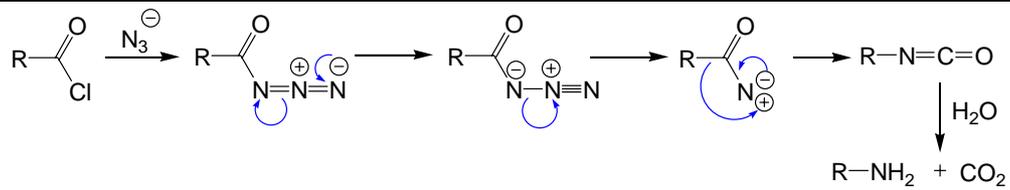
## Réarrangements

Dans tous ces réarrangements, lorsque le groupe R est chiral, la chiralité est conservée dans le produit final, sans changement de configuration absolue.

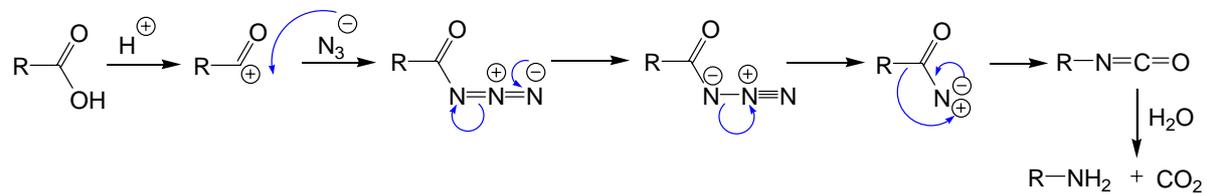
- Hoffmann :



- Curtius :



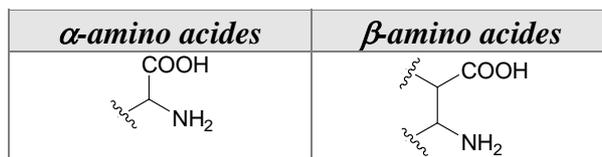
## • Schmidt :



# Amino-acides

## Généralités

Les amino-acides sont des composés qui possèdent une fonction amine (basique) et une fonction acide carboxylique (acide). On note plusieurs familles d'amino acides. Les  $\alpha$ -amino-acides (les fonctions amines et acides carboxyliques sont portés par le même carbone), les  $\beta$ -amino-acides (la fonction acide est en  $\beta$  de la fonction amine).



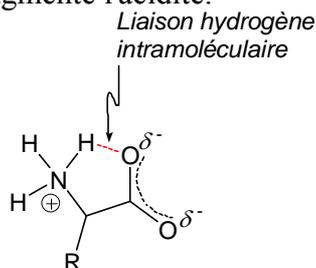
Nous étudierons ici essentiellement la réactivité des  $\alpha$ -amino-acides. Les amino acides sont très important en biochimie car c'est eux qui constituent les protéines (longues chaînes constituées de différents amino acides). Les protéines sont obtenues à partir des amino acides naturels, il en existe une vingtaine.

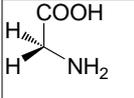
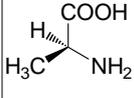
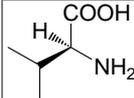
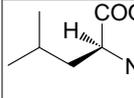
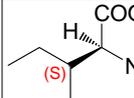
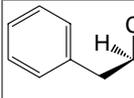
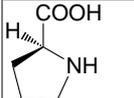
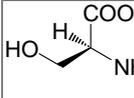
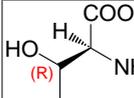
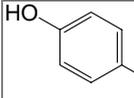
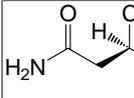
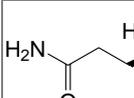
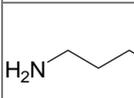
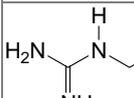
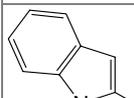
Il est à noter que les amino acides naturels ont une configuration absolue de type *S* ou *L* en représentation de Fischer.

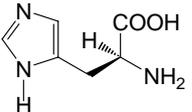
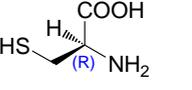
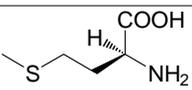
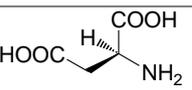
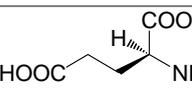


Il existe néanmoins une exception pour la Cystéine. En effet, la configuration spatiale reste inchangée. En revanche, l'ordre de priorité change donc la configuration de l'amino acide est *R*.

Souvent, les acides aminés sont représentés sous forme ionique, l'acide est déprotoné et en contrepartie l'amine est protonée.  $\text{NH}_3^+$  est un groupe électroattracteur, donc le carboxyle d'un acide aminé est plus acide que celui d'un carboxyle 'ordinaire'. La liaison hydrogène intramoléculaire qui se forme stabilise la forme acide et donc augmente l'acidité.



Formule	Nom Code à 3 lettres Code à 1 lettre	pKa (COOH)	pKa (NH <sub>2</sub> )	pI
	<b>Glycine</b> Gly G	2.3	9.6	6.0
	<b>Alanine</b> Ala A	2.3	9.7	6.0
	<b>Valine</b> Val V	2.3	9.6	6.0
	<b>Leucine</b> Leu L	2.4	9.6	6.0
	<b>Isoleucine</b> Ile I	2.4	9.6	6.0
	<b>Phénylalanine</b> Phe F	1.8	9.1	5.5
	<b>Proline</b> Pro P	2.0	10.6	6.3
	<b>Sérine</b> Ser S	2.2	9.2	5.7
	<b>Thréonine</b> Thr T	2.1	9.1	5.6
	<b>Tyrosine</b> Tyr Y	2.2	9.1	5.6
	<b>Asparagine</b> Asn N	2.0	8.8	5.4
	<b>Glutamine</b> Gln Q	2.2	9.1	5.7
	<b>Lysine</b> Lys K	2.2	9.0	9.7
	<b>Arginine</b> Arg R	2.2	9.0	10.8
	<b>Tryptophane</b> Trp W	2.8	9.4	5.9

Formule	Nom Code à 3 lettres Code à 1 lettre	pKa (COOH)	pKa (NH <sub>2</sub> )	pI
	<b>Histidine</b> His H	1.8	9.2	7.6
	<b>Cystéine</b> Cys C	2.0	10.3	5.1
	<b>Méthionine</b> Met M	2.3	9.2	5.7
	<b>Acide Aspartique</b> Asp D	1.9	9.6	2.8
	<b>Acide Glutamique</b> Glu E	2.2	9.7	3.2

Dans le tableau précédent, on remarque la valeur pI, c'est-à-dire le point isoélectrique où le pH pour lequel la protonation est égal à celui de la déprotonation. De façon générale, la valeur de pI est déterminée par la relation :

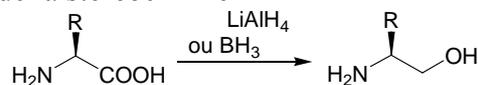
$$pI = \frac{pK_{a\text{COOH}} + pK_{a\text{NH}_3}}{2}$$

La détermination de cette valeur est très importante puisqu'on détermine ce point pour les protéines afin de les faire cristalliser. C'est au point isoélectrique que les molécules s'agrègent. Si le pH augmente ou diminue alors il y a apparition de charges, et donc il y a répulsions de ces charges, d'où les protéines s'éloignent sans qu'il n'y ait de cristallisation.

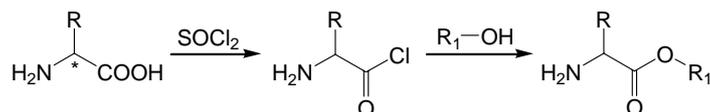
Mais, dans le tableau ci-dessus, on voit que cette valeur n'est pas toujours vérifiée et ce à cause de l'acidité du groupe R. De façon générale, on peut dire que les amino acides sont des composés amphotères, c'est-à-dire à la fois acide et basique.

### Fonction Acide

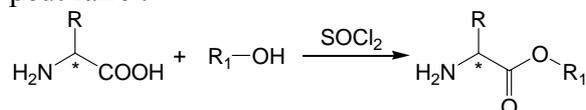
- *Réduction* : Conservation de la stéréochimie



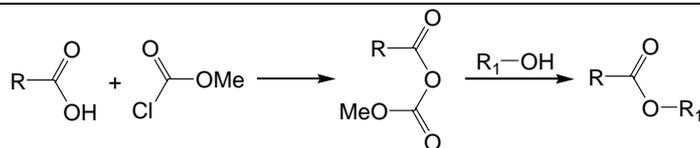
- *Ester*



Pour éviter la racémisation on peut faire :

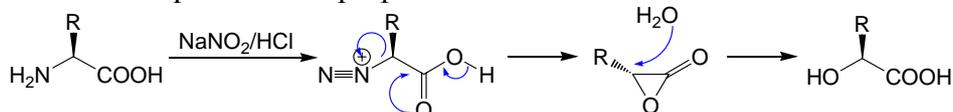


Méthode plus douce :



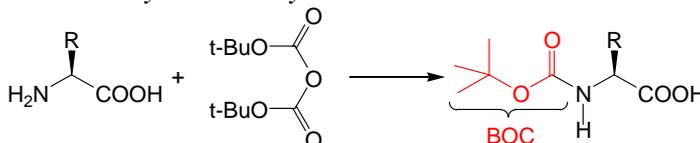
### Fonction Amine

Réaction stéréochimiquement très propre.



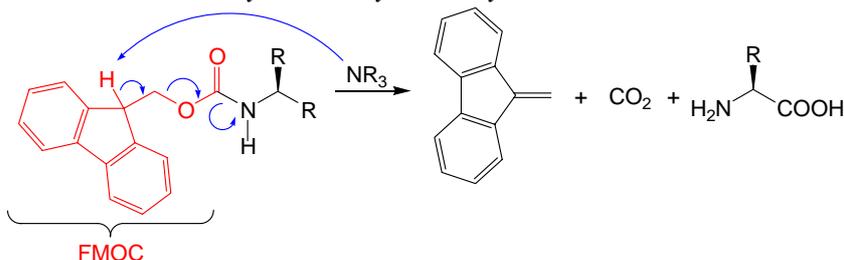
### Protection et déprotection d'une fonction amine

- *Groupement BOC : tertioButylOCarbonyl*

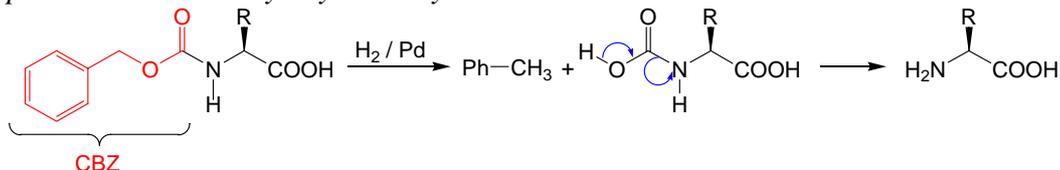


déprotection :  $\text{H}_3\text{O}^+$ , TFA (acide trifluoroacétique) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , HBr

- *Groupement FMOC : 9 FluoranylMethOxyCarbonyl*



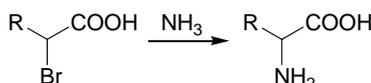
- *Groupement CBZ : BenZyloxyCarbonyl*



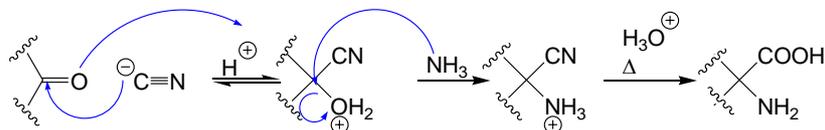
Déprotection : Hydrogénolyse, HBr /  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$

### Préparation

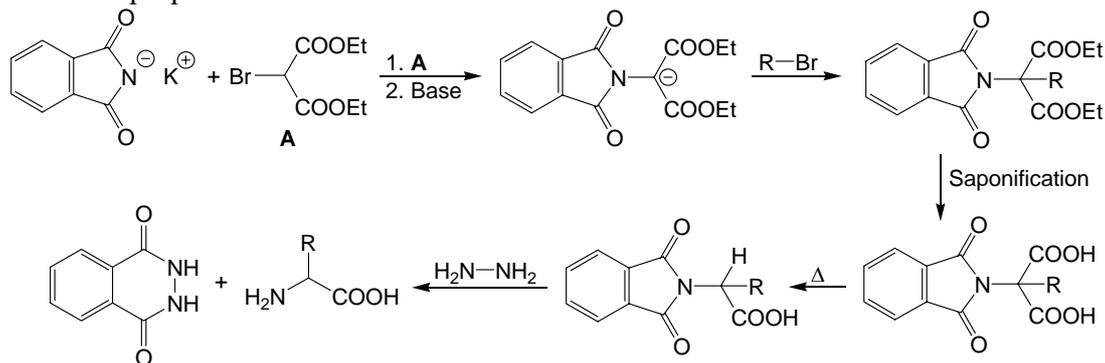
Pour l'introduction du groupement -Br en  $\alpha$  de la fonction acide. Voir la réaction de Hell-Volhardt-Zelinski dans le chapitre sur les acides carboxyliques. Cette méthode présente l'inconvénient d'avoir un mauvais rendement.



- *Réaction de Strecker (NaCN,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ )* : le carbonyle de départ peut être un aldéhyde ou une cétone.

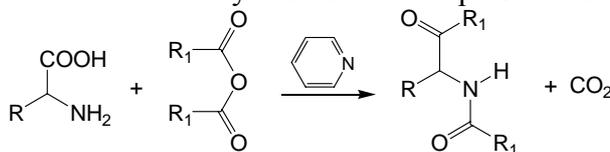


- Méthode de préparation de Gabriel :



### Réaction de Dakin-West

On traite un  $\alpha$ -amino acide avec un anhydride d'acide en présence de pyridine.

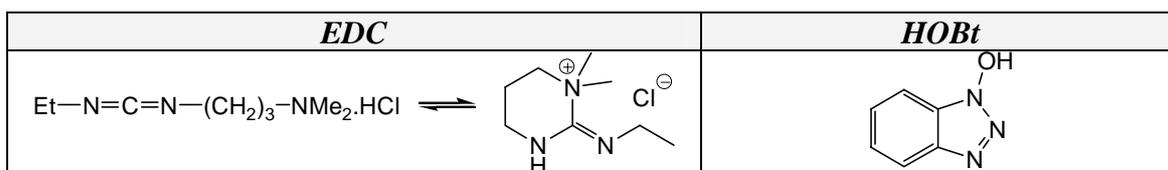


Chem. Soc. Rev. **1988**, 17, 91-109

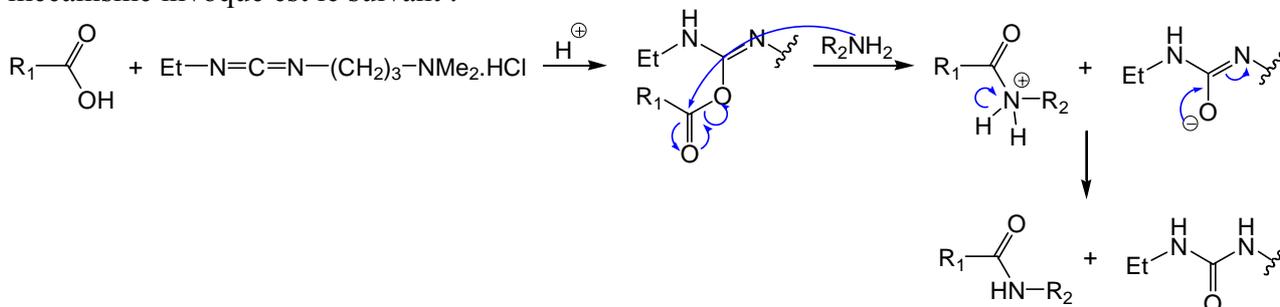
J. Org. Chem. **1974**, 39, 1730

### Couplages peptidiques

Les aminoacides sont utilisés lors de la synthèse peptidique dont ils sont les "monomères" des peptides. Les protéines sont constituées d' $\alpha$ -amino-acides alors que les peptides naturels peuvent être constitués de  $\beta$  ou  $\gamma$ -amino-acides ainsi que d'autres amino-acides naturels. Lors d'une réaction de couplage peptidique il est nécessaire de rajouter un agent de couplage. L'EDC est un bon exemple d'un tel agent, mais d'autres composés comme le DCC sont aussi utilisés. Parfois, on ajoute aussi au milieu réactionnel du HOBt afin d'éviter toute épimérisation des centres stéréogènes.



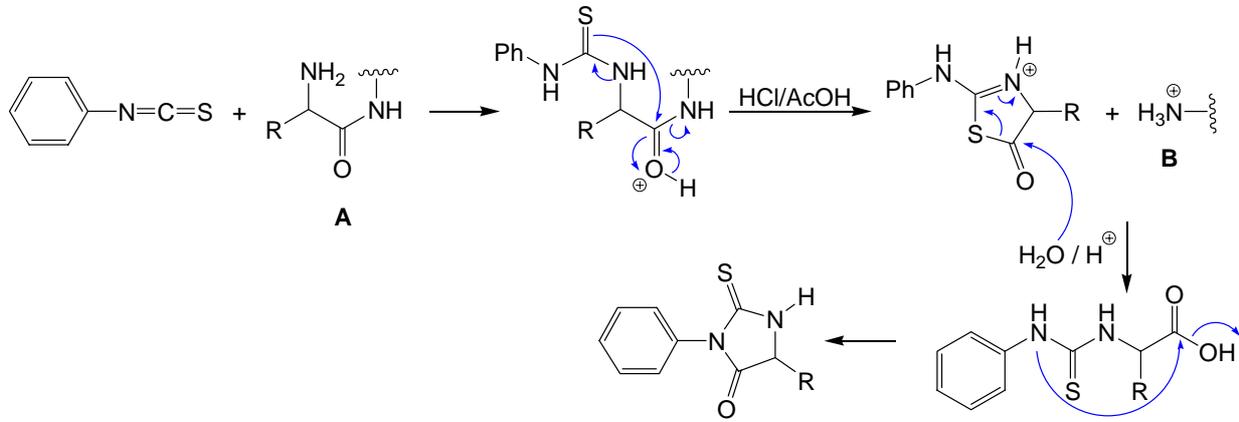
Le mécanisme invoqué est le suivant :



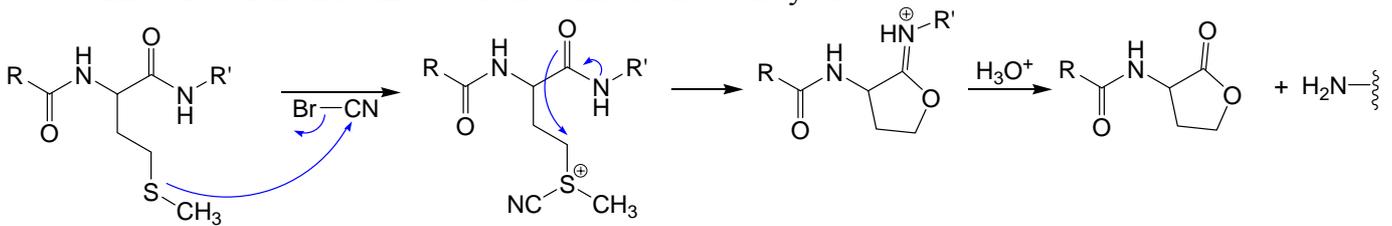
### Composition des peptides

On vient de voir qu'il était possible de former des peptides à l'aide de réactions de couplage. Cependant, il est aussi possible d'entreprendre la réaction inverse de dégradation du peptide afin de connaître les aminoacides qui le constitue.

- La dégradation de Edman est une méthode de choix qui permet de déterminer les 30 à 40 premiers aminoacides d'une protéine. Cette méthode ne marche que dans le cas où le NH<sub>2</sub> terminal est libre c'est-à-dire que cette méthode ne peut pas être utilisée dans le cas de cyclopeptides, ni de peptides N-acylés. Le peptide **A** est "dégradé" pour fournir le peptide **B** qui à son tour va lui aussi subir une dégradation et ainsi de suite.



- Il existe aussi d'autres méthodes de dégradation et notamment les méthodes faisant intervenir le bromure de cyanogène. Cependant, cette méthode ne peut être envisagée que sur le site soufré de la méthionine. C'est donc une méthode qui permet de déceler la présence d'une méthionine, car en fin de réaction on forme de l'homosérine facile à analyser.



# Organoéléments en synthèse organique

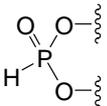
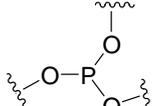
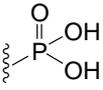
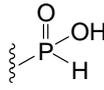
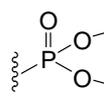


# Composés du Phosphore

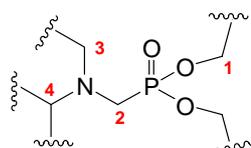
## Généralités

Les composés organophosphorés sont très utiles en synthèse. La réaction la plus connue est certainement l'oléfination de Wittig, avec toutes les variantes qu'elle comprend.

- Nomenclature : Comme pour le soufre et le bore, les composés du phosphore ont une nomenclature bien à eux.

Dialkyle phosphite	Trialkyle phosphite	Acide phosphonique	Acide phosphinique	Phosphonate
				

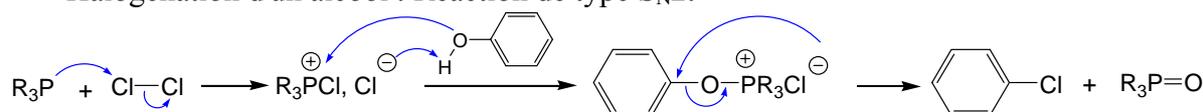
- RMN : Le phosphore possède un spin  $\frac{1}{2}$  il est donc possible de faire de la RMN  $^{31}\text{P}$ , de même qu'il est possible de faire de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Néanmoins, un gros problème se pose dans le cas de la RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  dans le cas où la molécule comporte un atome de phosphore, car le phosphore se couple avec les noyaux de spin  $\frac{1}{2}$  donc le  $^1\text{H}$  et le  $^{13}\text{C}$ . Les signaux sont donc dédoublés. Ainsi on observera des constantes de couplages de type  $^3J$  et  $^4J$  en proton mais aussi en carbone.



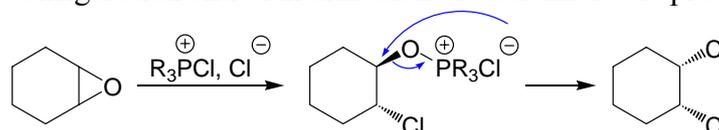
Ainsi dans l'exemple suivant tous les carbones et les protons représentés vont se coupler avec le phosphore. L'exemple le plus marquant est celui du carbone 2 pour lequel on aura une constante de couplage  $^1J = 150\text{Hz}$ .

## Nucléophilie

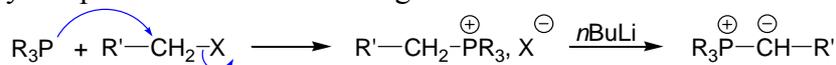
- Halogénéation d'un alcool : Réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ .



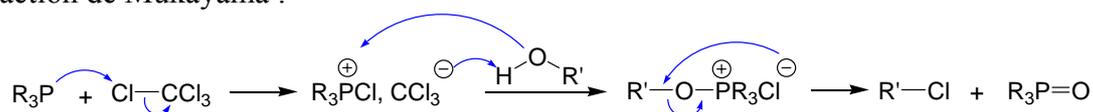
- Halogénéation d'un époxyde : La réaction se fait par un mécanisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ . On voit bien l'inversion de configuration entre l'intermédiaire réactionnel et le produit final.



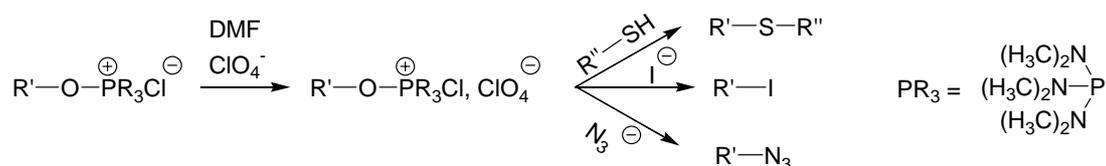
- Autres exemples de substitution :
- Préparation d'un ylure pour la réaction de Wittig :



- Réaction de Mukayama :

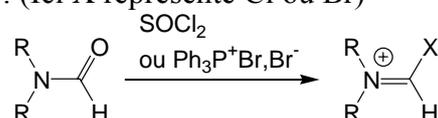


- Le problème des réactions entre un alcool et un composé à base de phosphore, c'est que les complexes intermédiaires sont très réactifs, et ont tendance à réagir vite pour former de l'oxyde de triphénylphosphine. Une méthode consiste à rendre le phosphore moins réactif ( $\text{P}^+$  est amorti par effet donneur de l'azote, ce qui implique que  $\text{Cl}^-$  attaque moins facilement  $\text{R}'$ ). Il est alors possible de faire d'autres types de substitutions.

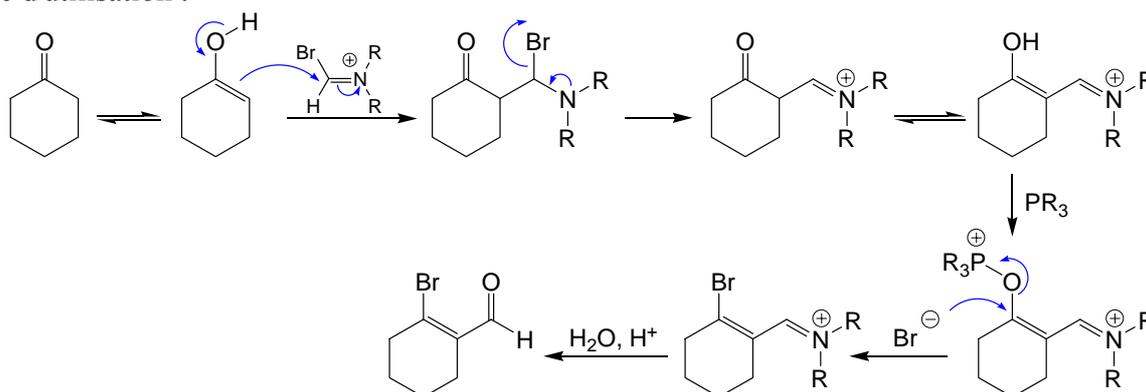


- Réaction de Vilsmeier

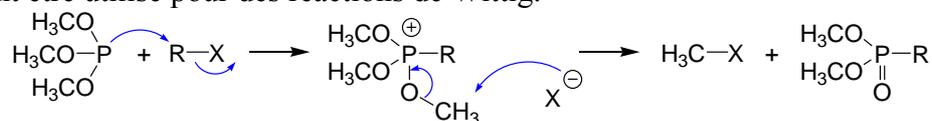
Préparation du réactif de Vilsmeier : (Ici X représente Cl ou Br)



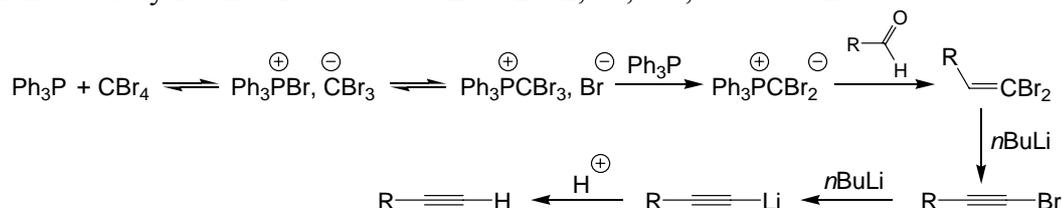
Exemple d'utilisation :



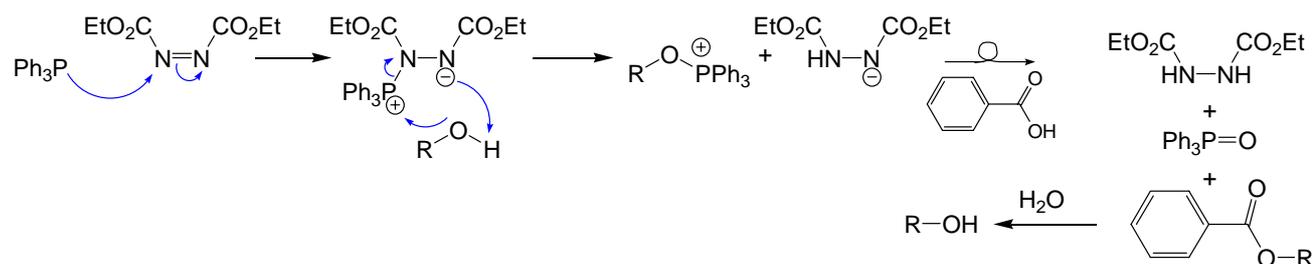
- Réaction d'Arbuzov : Cette réaction permet de former des phosphonates qui pourront ensuite facilement être utilisés pour des réactions de Wittig.



- Réaction de Corey-Fuchs : *Tetrahedron Lett.* **1972**, 39, 5-6, 3769-3772.

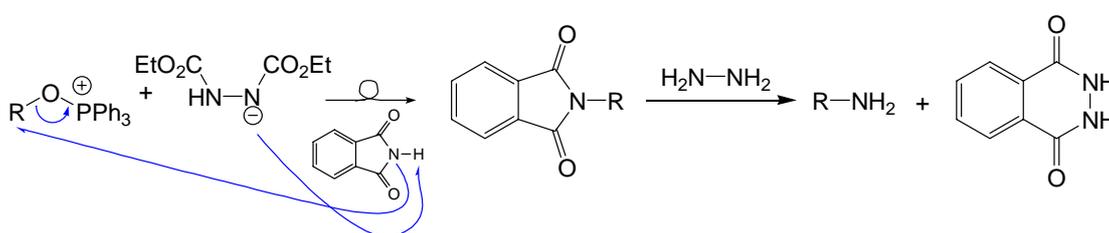


- Réaction de Mitsunobu (la flèche avec le rond signal l'étape au cours de laquelle on a une inversion de configuration). ( $\text{EtO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}$  est communément abrégé en DEAD)

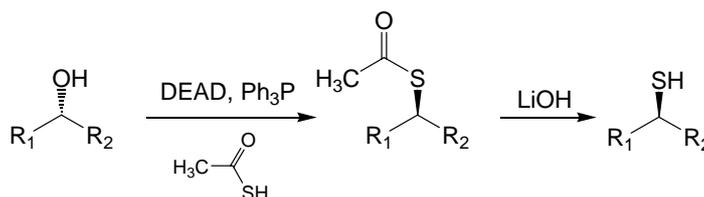


Dans cette réaction, on a fait une inversion de configuration, mais attention la configuration absolue (c'est-à-dire *R* ou *S*) ne change que dans le cas où l'ordre de priorité des groupes (selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog) ne change pas.

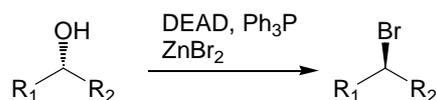
- Variante* pour la formation d'une amine



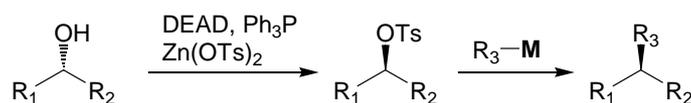
- Variante* pour la formation d'un thiol



- Variante* pour la formation d'un dérivé halogéné

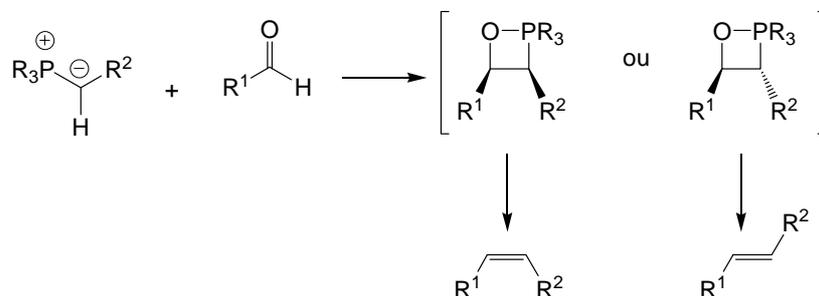


- Variante* pour la substitution d'un hydroxyle par un groupe alkyle (Ici **M** représente un métal de type magnésium, lithium, etc...).



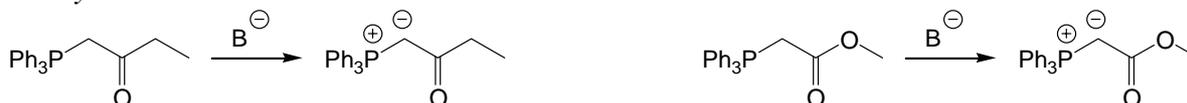
## Réaction de Wittig

Le mécanisme de la réaction de Wittig est assez classique, et il peut facilement s'adapter aux différentes variantes de la réaction (Horner-Wadsworth-Emmons, Wittig-Horner etc...). Dans un premier temps on forme un ylure (cet ylure peut être commercial, c'est le cas de certains ylures stabilisés). L'ylure va réagir avec le carbonyle pour former un oxaphosphétane qui évoluera vers la formation de l'oléfine de stéréochimie *Z* ou de stéréochimie *E*.



- Système stabilisé : Si on prend un **ylure stabilisé**, la **réaction est lente**, il se forme le **produit thermodynamique**, on forme donc l'**oxaphosphétane thréo**, d'où on aura l'**oléfine E**.

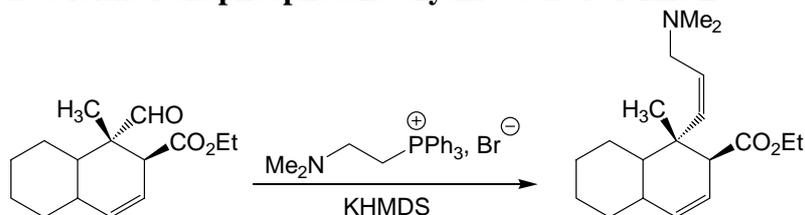
Exemples d'ylures stabilisés :



- Système non stabilisé : Dans ce cas tout dépend du contre-ion (noté Métal) de la base, utilisée pour former l'ylure



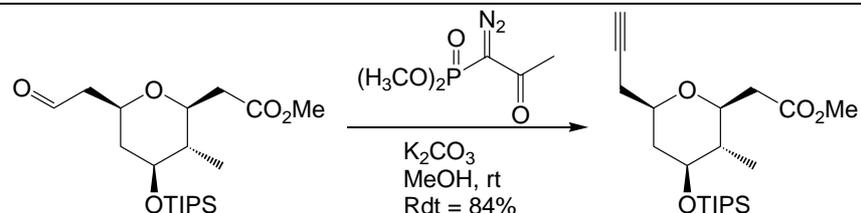
- Si le **contre-ion est gros**, la formation de l'**oxaphosphétane est rapide**, on est sous **contrôle cinétique**, il se forme l'**oxaphosphétane érythro** donc l'**oléfine Z**.



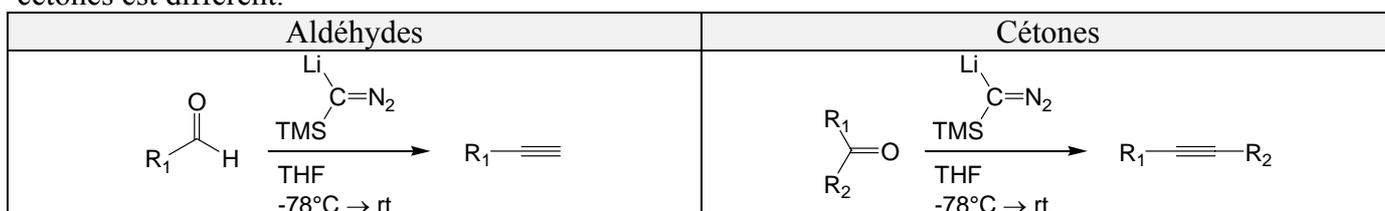
- Si le **contre-ion est petit**, la formation de l'**oxaphosphétane est lente**, on est sous **contrôle thermodynamique**, il se forme l'**oxaphosphétane thréo** donc l'**oléfine E**. Malheureusement, dans ce cas la sélectivité n'est pas totale.
- Méthode de Schlosser pour la préparation des oléfines *E*. Dans le cas de la modification de Schlosser la sélectivité *trans* est quasi-totale (97-99% en fonction du substrat). Le secret de la réaction réside dans l'utilisation de 2 équivalents de LiBr.



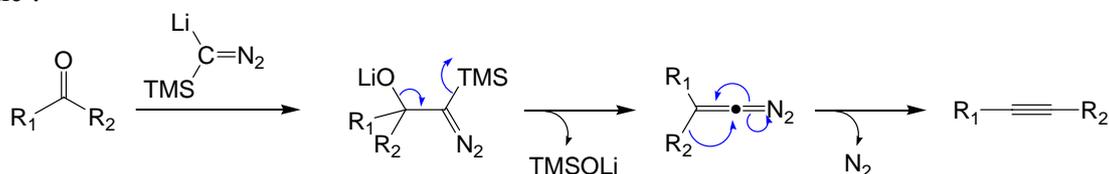
Il existe une autre réaction de Wittig, qui permet de transformer un aldéhyde, non pas en oléfine mais en alcyne.



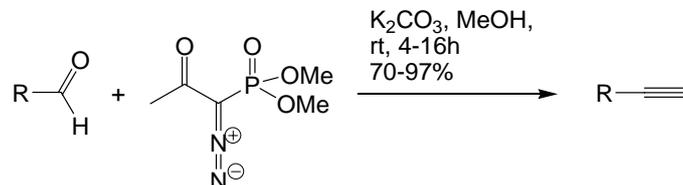
La même réaction peut être faite sans utiliser de réactif au phosphore qui est une variante au réarrangement de Colvin (K. Miwa; T. Aoyama; T. Shioiri *Synlett*, **1994**, 107). En revanche, le cas des cétones est différent.



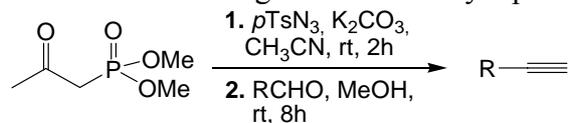
Mécanisme :



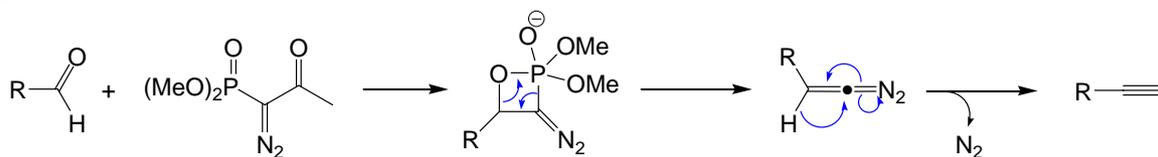
L'utilisation du réactif de Seyfert-Gilbert, permet lui aussi le même type de réaction, le problème étant qu'il n'est pas commercialement disponible et qu'il doit être préparé avant utilisation (une seule étape pour sa synthèse) :



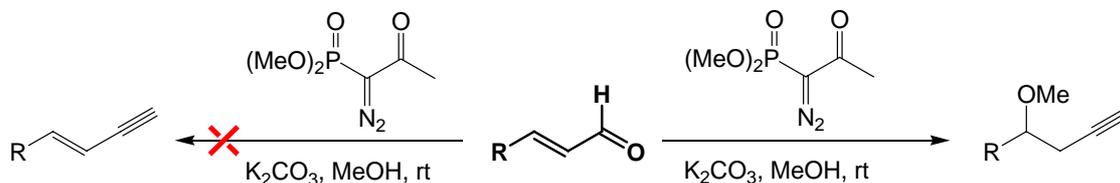
Récemment, Roth *et al.* (*Synthesis* **2004**, 59-62), ont développés une méthode en un seul pot, qui permet de préparer *in situ* l'ylure, et de le faire ensuite réagir sur le carbonyle pour former directement l'alcyne :



Mécanisme :



Cas particulier :



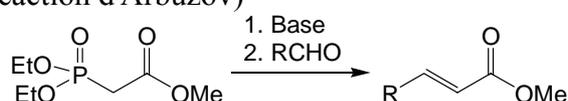
### Réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

C'est une variante de la réaction de Wittig. Le centre qui sera déprotoné possède un substituant à effet mésomère (Alcényle, CN, CO<sub>2</sub>R, etc...) ce qui va permettre de stabiliser la charge négative et donc de former l'oléfine *trans*.



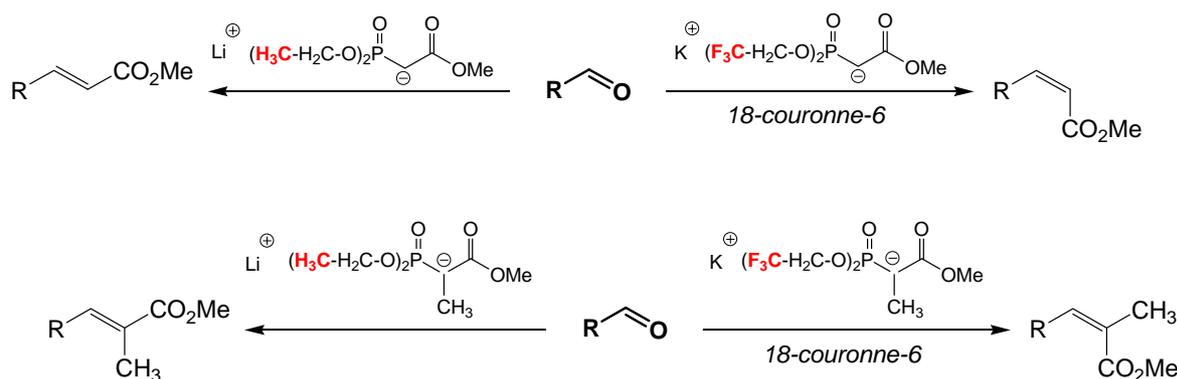
Le mécanisme de la réaction n'est pas connu et donc la raison de la sélectivité *trans* reste assez obscure.

**Exemple de réaction** : Pour cette réaction on utilise des phosphonates dont on a vu une méthode de préparation plus haut (voir la réaction d'Arbuzov)

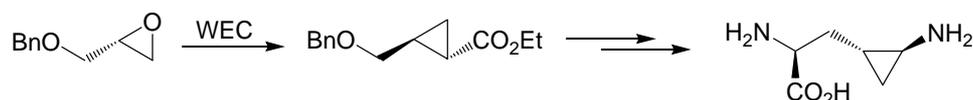


Dans ce cas on a plus de mal pour faire la déprotonation, il va donc falloir utiliser une base beaucoup plus forte. En effet, contrairement à la réaction de Wittig classique où l'on avait un atome de phosphore chargé positivement ici le phosphore n'est pas chargé, d'où l'utilisation d'une base plus forte. On va donc créer un nucléophile plus fort.

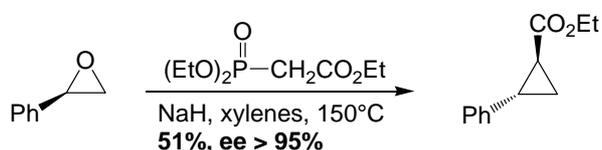
- Variation de Still-Gennari : En modifiant les groupes CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O du phosphonate par des groupes CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O, on change complètement la sélectivité de la réaction. Bien que le mécanisme ne soit pas connu, il n'est pas difficile de voir que l'on a mis un groupe CF<sub>3</sub>- c'est-à-dire un groupe inductif attracteur, donc le phosphore est moins riche en électron, ce qui doit jouer un rôle important au niveau de l'état de transition.



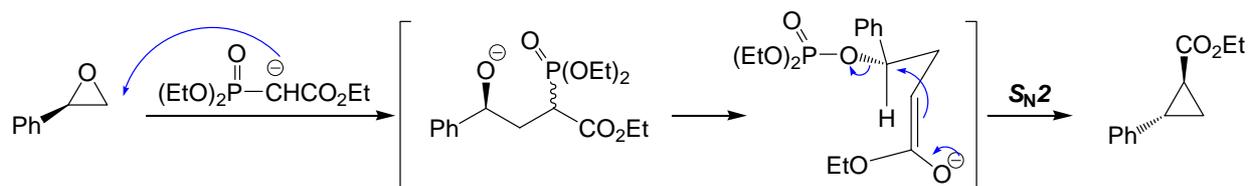
- Cyclopropanation de Wadsworth-Emmons : Cette réaction permet de transformer un époxyde en cyclopropane. Bien que connues depuis les années 60 (Wadsworth, W. S. ; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733), cette réaction n'a pas connue un grand développement en synthèse. Récemment, elle a été mise en valeur lors d'une synthèse totale (Armstrong, A. ; Scutt, J. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2331).



Lors de cette synthèse la cyclopropanation de Wadsworth-Emmons (WEC) est faite à partir de l'époxyde chirale et fournit le cyclopropane avec un très haut degré de pureté énantiomérique (>95%). La WEC s'effectue selon un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 avec une complète inversion de configuration, comme le montre l'étude menée sur le substrat modèle suivant :

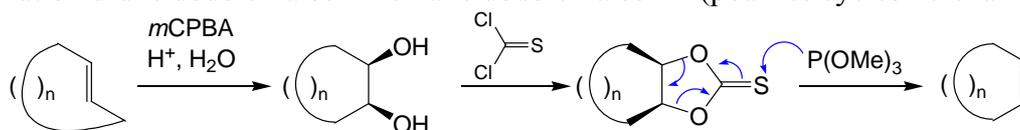


**Mécanisme :** La première étape est l'ouverture nucléophile de l'époxyde par l'ylure, suivie d'une migration du phosphonate d'un carbone vers l'oxygène. L'espèce ainsi obtenue est un bon groupe partant, et la fermeture du cycle selon un processus  $S_N2$  conduit à l'obtention du cyclopropane.

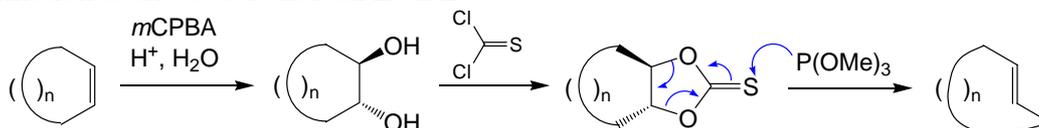


### Caractère thiophile

- Transformation d'une double liaison E en une double liaison Z (pour les cycles >7 chaînons).

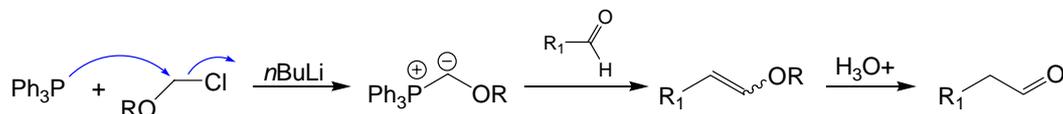


- Transformation d'une double liaison Z en E

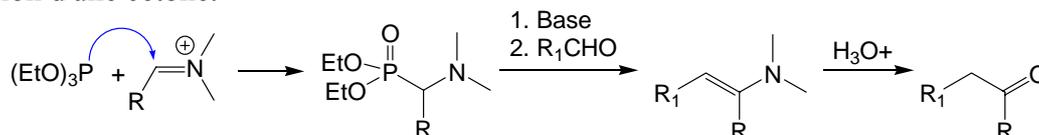


### Réactifs fonctionnalisés

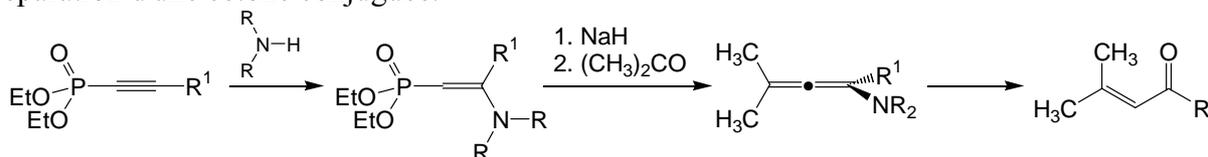
- Méthode utilisée pour rajouter un carbone à un aldéhyde, ainsi on obtient l'aldéhyde homologue supérieur.



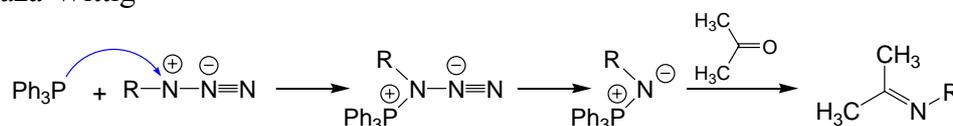
- Préparation d'une cétone.



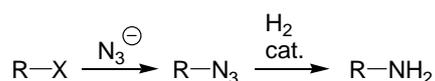
- Préparation d'une cétone conjuguée.



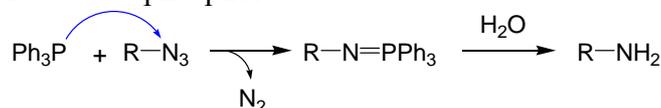
- Réaction d'aza-Wittig



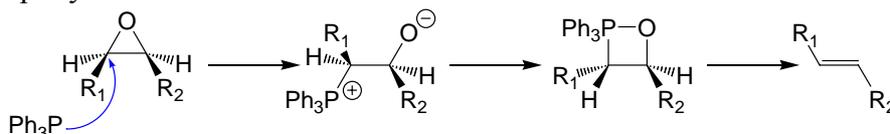
- Formation d'une fonction amine : L'utilisation d'hydrogène peut être un inconvénient si le substrat contient des doubles liaisons. En revanche, en utilisant les organophosphorés on peut éviter la réduction par l'hydrogène.
- Avec hydrogène



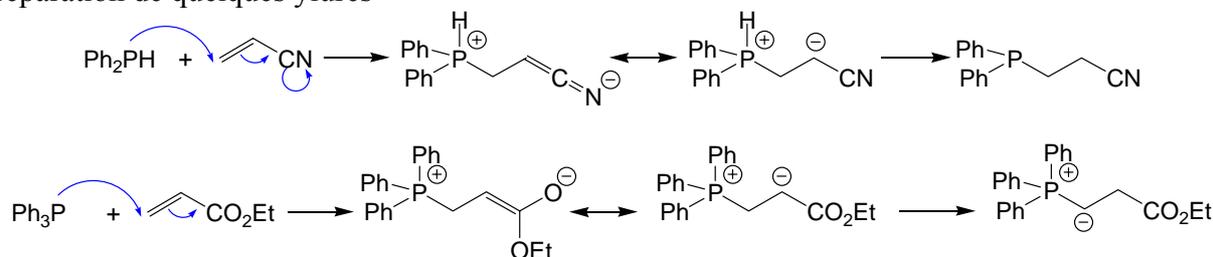
- Sans hydrogène, mais avec du phosphore



- Ouverture des époxydes et formation d'oléfines :



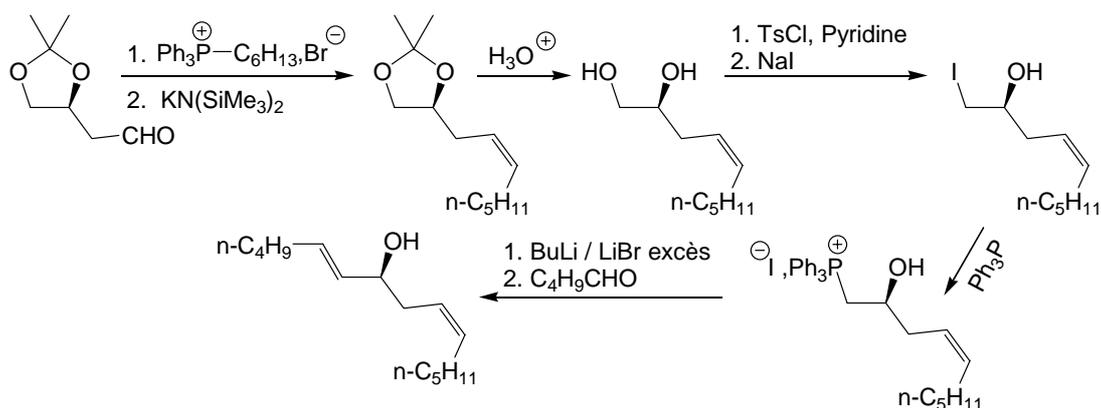
- Préparation de quelques ylures



### Applications de la réaction de Wittig

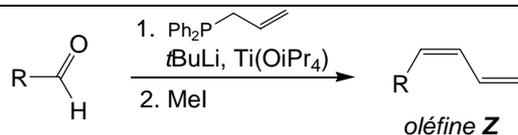
Dans la première étape l'ylure est non stabilisé, on le prépare à partir d'une base contenant un gros cation afin d'obtenir l'alcène Z.

Dans la dernière étape on met un excès de LiBr, on prépare un ylure instable avec un petit cation afin de former l'alcène E.

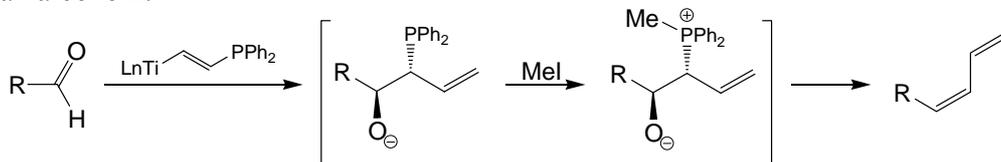


### Réaction de Wittig et Allylation

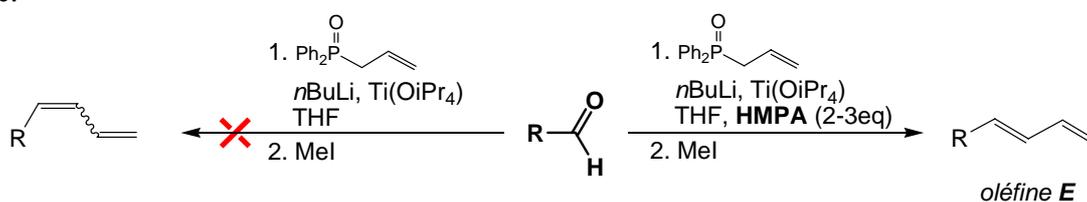
De la même façon que dans le cas d'une réaction de Wittig 'ordinaire' sur un carbonyle, il est possible de faire une Wittig sur un carbonyle pour introduire une chaîne allyle. Voir Yamamoto *et al Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4029.



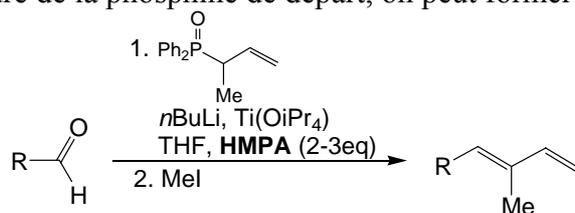
Le mécanisme est le suivant, dans une première étape le titane se complexe à l'allyldiphénylphosphine et donne l'adduit  $\alpha$ -érythro sous forme unique. L'addition de MeI dans le milieu conduit alors à l'alcène Z.



En revanche, lorsque l'on part de l'oxyde d'allyldiphénylphosphine, il n'y a pas de réaction sauf dans le cas où l'on rajoute 2-3 équivalents de HMPA ce qui conduit à la formation de l'alcène E majoritaire.



En modifiant la structure de la phosphine de départ, on peut former des oléfines disubstituées :





# Composés du Soufre et du Sélénium

## Généralités

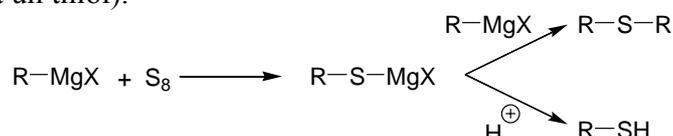
Le soufre est un élément dont la chimie est très développée. L'oxydation de Swern est certainement la réaction la plus connue qui utilise cette chimie. Dans la classification périodique des éléments, le soufre se situe juste en dessous de l'oxygène. On aura donc des fonctions thiols (-SH) dont la réactivité est semblable à celle des fonctions hydroxyles (-OH). De même on rencontrera des fonctions C=S, comme il existe des fonctions C=O. Néanmoins, il existe une grande différence entre l'oxygène et le soufre, en effet leur structure électronique est bien différente. L'oxygène  ${}^8\text{O}$  a pour structure  $1s^2 2s^2 2p^4$  alors que le soufre  ${}^{16}\text{S}$  a pour structure  $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4 3d^0$ . Les composés possédant une double liaison C=S sont en général moins stables que leurs homologues qui possèdent une liaison C=O. Et ceci à cause du fait que dans le cas du soufre, il existe des orbitales d libres dans lesquelles les électrons de la liaison  $\pi$  peuvent aller, ce qui n'est pas le cas pour l'oxygène.

Pour finir, dans la vie de tous les jours, le soufre est important pour le corps humain. En effet, il est nécessaire à la fabrication du collagène (protéine fibreuse et résistante, la plus abondante du corps humain. C'est la protéine structurelle constituante d'une partie importante des tendons, os, et des tissus conjonctifs).

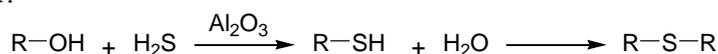
## Thiols

- Formation des thiols

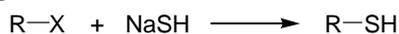
L'action d'un organomagnésien sur du soufre permet de former une espèce intermédiaire susceptible de réagir à nouveau avec une molécule d'organomagnésien (pour donner un thioéther) ou avec un proton (pour conduire à un thiol).



L'action de sulfure d'hydrogène sur un alcool (seulement pour les alcools primaires), en présence d'alumine, conduit à la formation d'un thiol. Malheureusement la réaction se poursuit et l'on forme en même temps du thioéther.

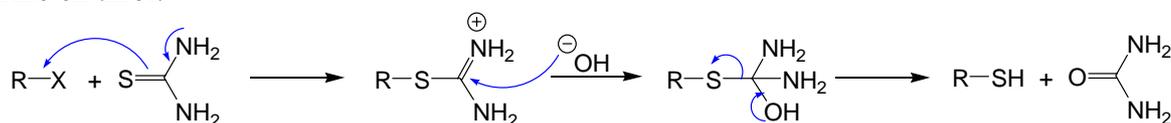


Il est possible de former les thiols à partir des halogénures d'alkyles correspondants. Pour cela on part de l'halogénure d'alkyle que l'on met en présence de NaSH, qui est bien meilleur que  $\text{H}_2\text{S}$ . La réaction marche bien avec les halogénures d'alkyles primaires, pour les halogénures d'alkyles secondaires les rendements sont plus faibles. La réaction n'a pas lieu sur les halogénures d'alkyles tertiaires, car dans ce cas c'est la réaction d'élimination qui a lieu.

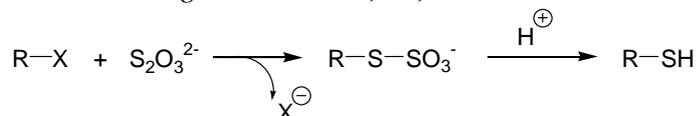


A noter que la même réaction peut avoir lieu dans des conditions neutres : l'halogénure est d'abord traité par  $\text{F}^-$  puis par  $\text{Ph}_3\text{SnSSnPh}_3$ .

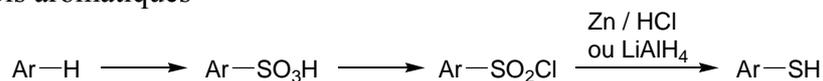
- Synthèse à partir de la thiourée et d'un dérivé halogéné : une autre voie de préparation consiste à utiliser la thiourée, on passe alors par un ion isothiuronium qui peut ensuite, en milieu basique, être transformé en thiol.



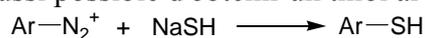
- Sels de Bunte : Une autre méthode de synthèse indirecte permet après hydrolyse en milieu acide d'obtenir le thiol. Pour cela, dans un premier temps, on forme le sel de Bunte par action du thiosulfate sur l'halogénure d'alkyle, puis on procède à l'hydrolyse acide. A noter que la formation du sel de Bunte ne se fait que sur les halogénures primaires et secondaires. Distler *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1967**, 6, 544. Kice *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 957.



- Synthèse des thiols aromatiques



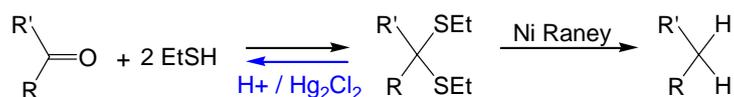
En passant par un diazonium il est aussi possible d'obtenir un thiol aromatique.



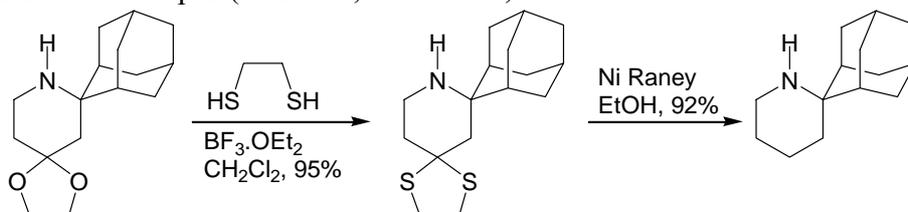
- Comparaison alcools - thiols : l'hydrogène porté par un thiol est plus acide que l'hydrogène porté par l'alcool correspondant.



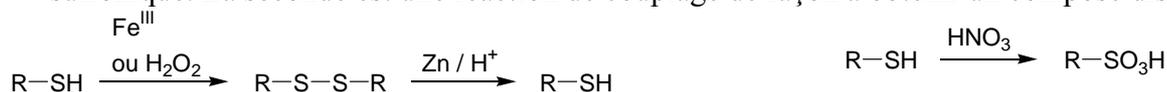
- Réduction des thiols : Un thiol peut servir à protéger un groupement carbonyle, de la même façon que le ferait un diol. Mais le composé formé peut être réduit par le nickel de Raney pour conduire à l'alcane. Ou bien redonner le carbonyle, par traitement avec une solution acide en présence de sels de mercure.



De même, il est possible d'aller plus loin de façon à transformer l'acétal en thioacétal, qui ensuite pourra être réduit. L'exemple ci-dessous illustre cette transformation. On note que les rendements sont très bons au cours des deux étapes (S. Cibalt; J-L. Canet; Y. Troin *Tetrahedron Lett.* **2001**, 4815-4817).



- Oxydation des thiols : Il existe deux grandes méthodes pour oxyder un thiol. La première permet de lui rajouter des atomes d'oxygène de façon à transformer la fonction thiol en fonction acide sulfonique. La seconde est une réaction de couplage de façon à obtenir un composé disoufré.



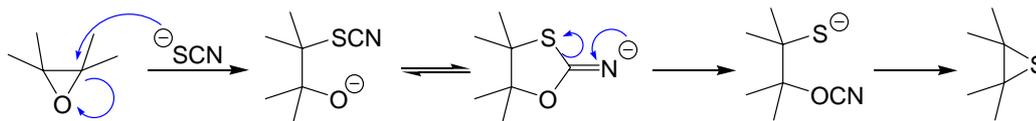
## Fonction Sulfure

A partir d'un ion thiolate, que l'on fait réagir sur un dérivé halogéné, il est possible de former un thioéther.

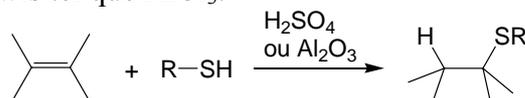


On voit donc que l'ion thiolate peut agir en tant que nucléophile. Ainsi, il est possible avec un composé soufré (l'ion thiocyanate) de faire des ouvertures nucléophiles d'époxyde. Il sera alors possible

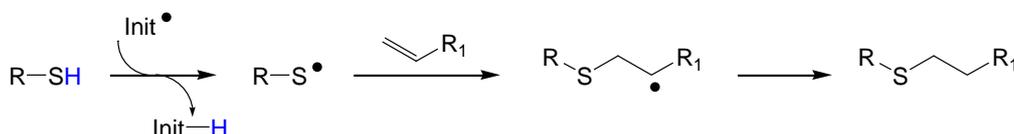
de former des analogues d'époxydes, dans lesquels l'atome d'oxygène est remplacé par un atome de soufre.



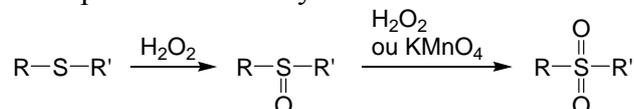
- Addition sur les alcènes : Il existe deux types d'addition sur les alcènes. Dans un premier temps, il y a des réactions qui suivent un mécanisme de type addition électrophile. Néanmoins, pour ce type de réaction il est nécessaire d'appliquer des conditions sévères telles que l'ajout d'acide sulfurique concentré ou d'un acide de Lewis tel que  $\text{AlCl}_3$ .



On note un second type d'addition qui cette fois-ci se fait selon un mécanisme radicalaire (voir le chapitre sur les réactions radicalaires). Dans ce cas, dans la première étape, à l'aide d'un initiateur de radicaux, on forme un radical sur le soufre. C'est ce radical soufré qui viendra ensuite s'additionner sur la double liaison.

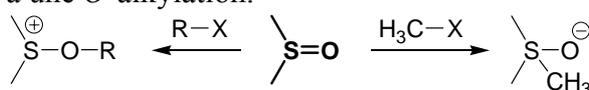


- Oxydation des thioéthers : Ces oxydations se font en deux étapes : lors de la première étape on passe du thioéther au sulfoxyde, la deuxième étape oxyde le sulfoxyde en sulfone. On note que la seconde oxydation est plus lente que la première. Il existe de nombreux agents d'oxydation, l'eau oxygénée par exemple (avec 1 équivalent on forme le sulfoxyde, avec 2 équivalents on forme la sulfone). Le permanganate de potassium permet aussi l'oxydation.



## Sulfoxydes

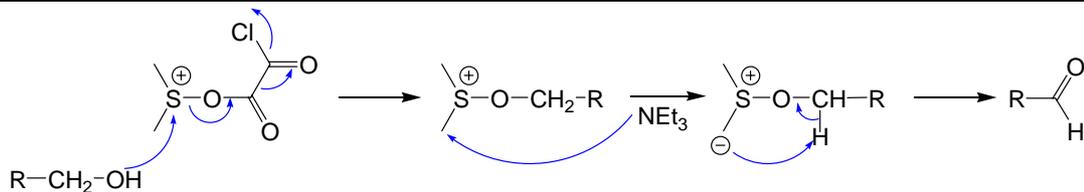
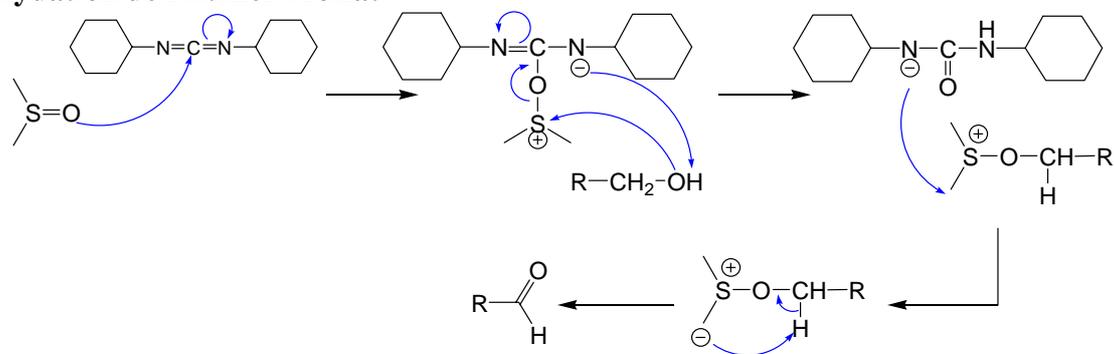
- Alkylation : Dans le cas des halogénures de méthyle, on a une *S*-alkylation, alors que pour les halogénures d'alkyle on a une *O*-alkylation.



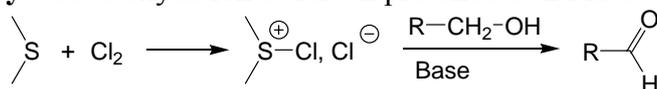
- Oxydation des alcools en dérivés carbonylés : Cette réaction se fait en deux étapes. Dans un premier temps l'électrophile et le DMSO réagissent ensemble pour former l'entité réactive. Puis lors de la seconde étape, l'alcool réagit avec l'entité formée au cours de la première étape. Les électrophiles utilisés sont les suivants :  $\text{SO}_3$ -pyridine- $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{AgBF}_4$ - $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{AcCl}$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ .



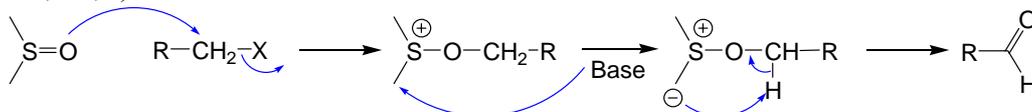
**Oxydation de Swern** : Lorsque l'électrophile utilisé est le chlorure d'oxalyle l'oxydation est appelé réaction de Swern. Cette réaction marche aussi bien pour les alcools primaires (oxydés en aldéhyde) que les secondaires (oxydés en cétones).

**Oxydation de Pfitzner Moffat**

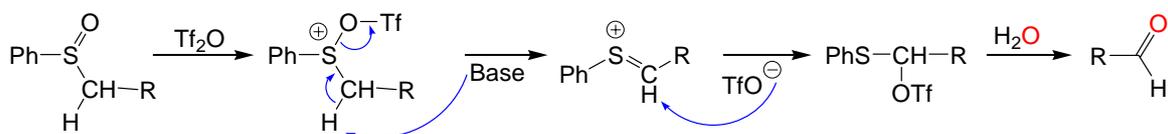
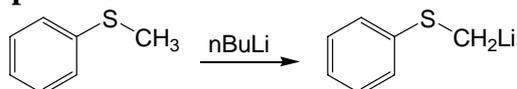
**Oxydation de Corey :** Cette oxydation se fait en présence de DMS et de dichlore.



Le même type de réaction d'oxydation peut avoir lieu mais en partant cette fois ci d'un halogénure d'alkyle (X = Cl, Br, I) :

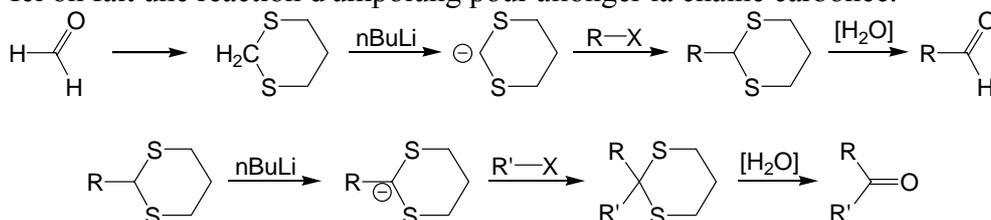


- Réarrangement de Pummerer : Si un sulfoxyde possède un hydrogène en  $\alpha$ , alors on peut faire une oxydation en  $\alpha$  du sulfoxyde. On parle alors du réarrangement de Pummerer dans lequel le soufre est réduit alors que le carbone en  $\alpha$  est oxydé. La dernière étape de la réaction est une hydrolyse. Pour cette réaction il est possible d'utiliser différents types de nucléophiles ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{AcO}^-$ ,  $\text{TfO}^-$ ). Les conditions classiques sont : TFAA (anhydride trifluoroacétique),  $i\text{-Pr}_2\text{Net}$ , toluène,  $0^\circ\text{C}$ . Pour une revue sur le réarrangement du Pummerer voir De Lucchi, O. ; Miotti, U. ; Modena, G. *Organic Reactions*, Vol. 40 (Ed. Paquette, L.A. *et al.*), John Wiley & sons, NY **1991**, 157-409.

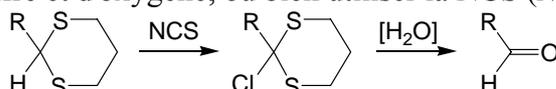
**Stabilisation des carbanions au pied du soufre**

## Emploi des dérivés du soufre en synthèse

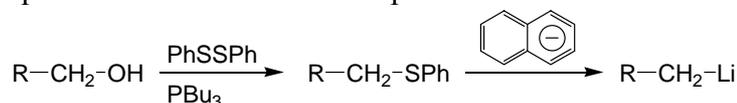
- Réaction d'Umpolung (changement de polarité) : Bon d'abord, réglons un petit point de détail, 'umpolung' n'est pas le nom d'un chimiste, mais c'est de l'allemand et ça signifie changement de polarité. Ici on fait une réaction d'umpolung pour allonger la chaîne carbonée.



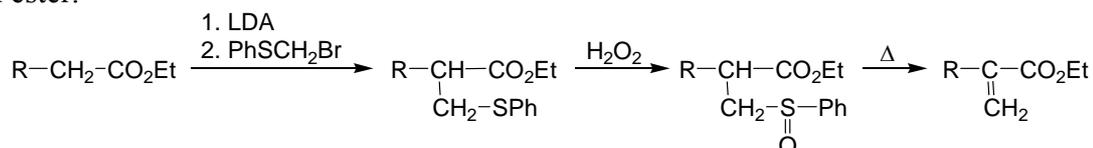
La difficulté de cette réaction est l'étape d'hydrolyse, pour faciliter cette étape d'hydrolyse on peut faire soit un composé mixte de soufre et d'oxygène, ou bien utiliser la NCS (*N*-chlorosuccinimide).



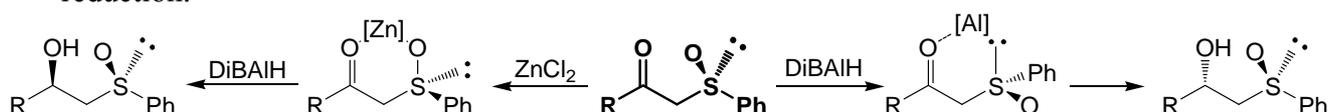
- Préparation d'un lithien à partir d'un alcool *via* un composé soufré :



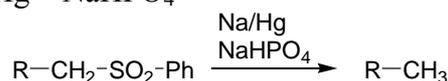
- La réaction suivante permet, en utilisant la chimie du soufre, d'insérer une double liaison en  $\alpha$  de la fonction ester.



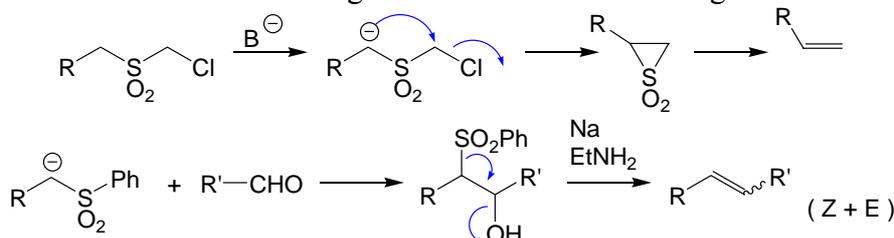
- Emploi des sulfoxydes chiraux : Transfert de chiralité depuis l'atome de soufre vers un atome de carbone. L'exemple suivant nous montre la réduction d'une fonction carbonyle en  $\beta$  du soufre. L'addition d'un acide de Lewis, au pouvoir chélatant, permet de changer la sélectivité de la réduction.

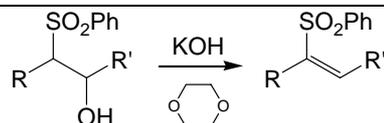


- Réduction des sulfones : Il existe plusieurs méthodes pour réduire une sulfone. Ces méthodes font intervenir des composés qui vont couper la liaison carbone - soufre. Ni Raney, NaNH<sub>2</sub>, Al/Hg - MeOH, SmI<sub>2</sub>, S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, Na/Hg - NaHPO<sub>4</sub>



- Action d'une base sur une sulfone  $\alpha$  halogénée : Réaction de Ramberg - Bachlund

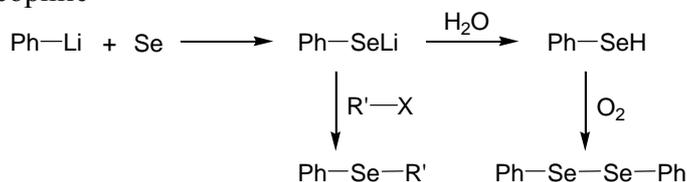




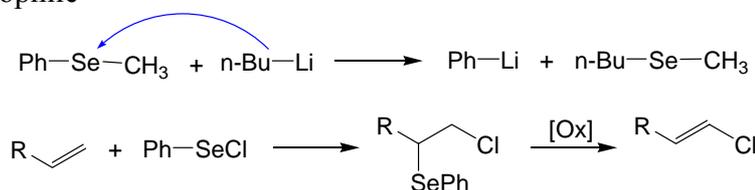
### Comparaison entre les thioéthers et les composés du sélénium

Le sélénium (Se) est très nucléophile (c'est-à-dire apte à céder des électrons non liants), il est aussi électrophile (c'est-à-dire apte à capter des électrons non liants).

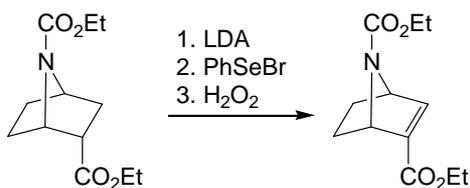
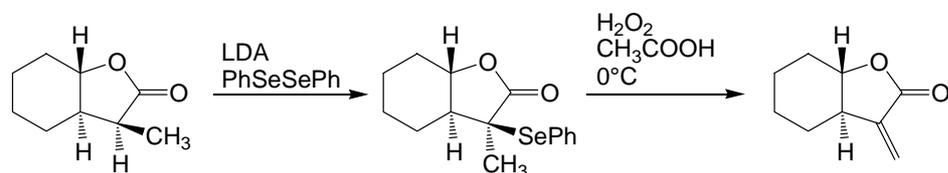
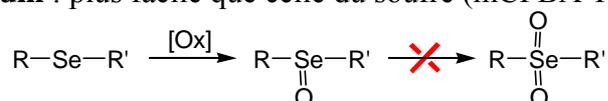
- Caractère nucléophile



- Caractère électrophile



- **Oxydation du Sélénium** : plus facile que celle du soufre (mCPBA THF 0°C ou O<sub>3</sub> à -80°C)



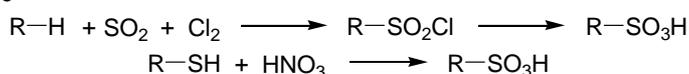
- Nomenclature :

#### Acide Sulfonique

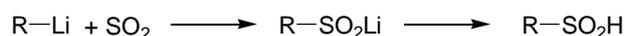
- Série aromatique



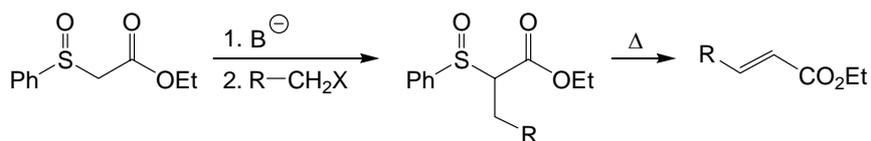
- Série aliphatique



#### Acide Sulfinique



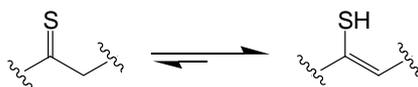
## Acide Sulfénique



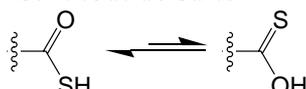
## Dérivés à double liaison CS

- *Thiones*

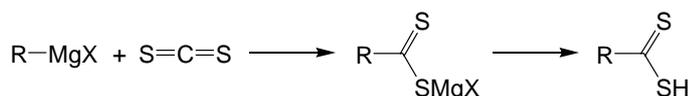
Ce sont des composés généralement instables, sauf pour la benzothione. De plus, ils ont tendance à s'énoliser.



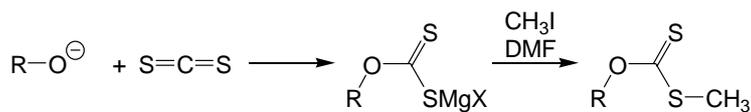
*Thioacides* peu stable, ils s'isomérisent tout de suite



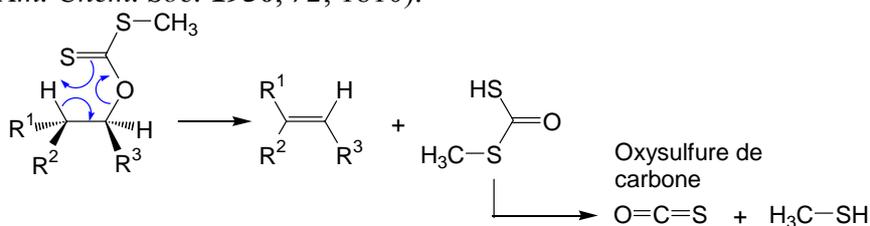
Formation de dithioacide :



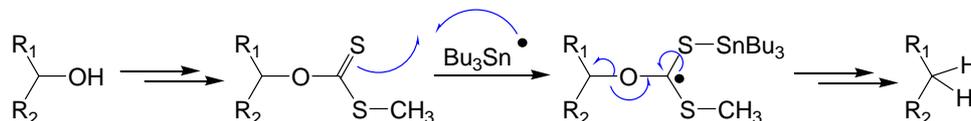
- *Xanthogenates*



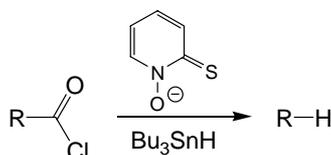
Réaction de Chugaev : Lors de cette réaction, dans la plupart des cas, on fait une *cis*-élimination. Cette élimination est plus facile et plus propre que lorsque l'on réalise la même réaction à partir des esters correspondants (*J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1810).



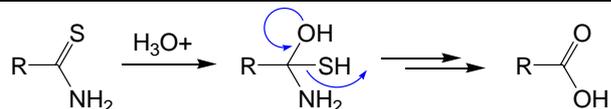
**Méthode de Barton** : méthode très douce pour passer d'un alcool à un alcane (voir le chapitre de chimie radicalaire).



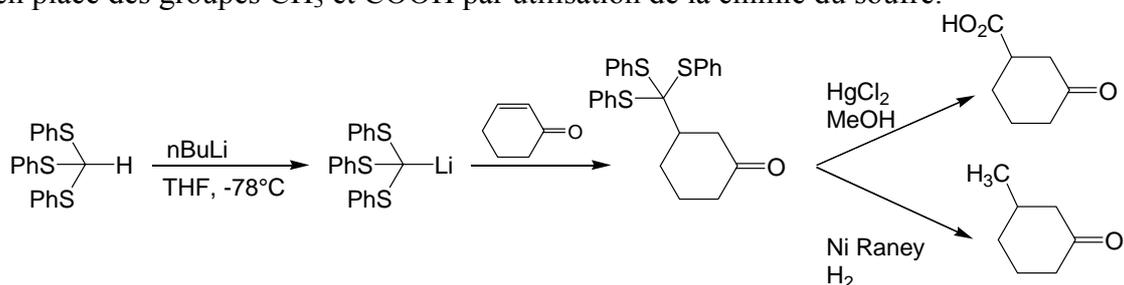
De même, il est possible toujours grâce à une réduction de Barton de réduire un chlorure d'acide en alcane.



Thioamides : L'hydrolyse acide des thioamides conduit à un acide carboxylique.

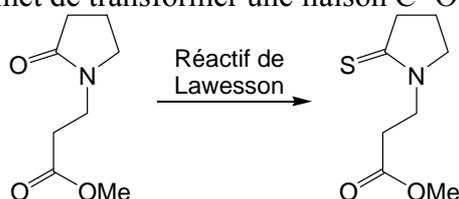


- Mise en place des groupes CH<sub>3</sub> et COOH par utilisation de la chimie du soufre.



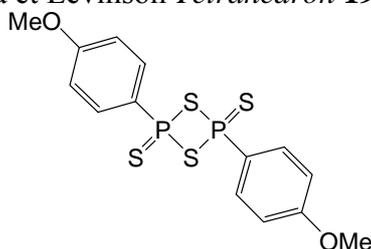
### Réactif de Lawesson

Le réactif de Lawesson permet de transformer une liaison C=O en liaison C=S.

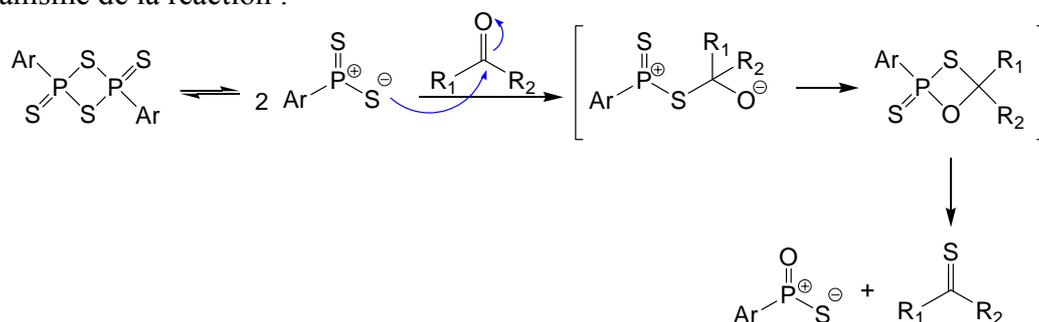


Dans cette réaction, c'est la fonction lactame qui est convertie en thiocarbonyle. En effet, c'est la fonction la *plus basique au sens de Lewis* qui est la plus réactive.

- Réactif de Lawesson : Lawesson *et al.* *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 229. Pour une revue sur l'utilisation ce réactif voir Cava et Levinson *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061.



- Mécanisme de la réaction :



# Composés du Silicium

## Généralités

Les composés du silicium sont, en général, utilisés en synthèse comme groupes protecteurs de fonctions oxygénées (la force de la liaison Si-O est de 95 kcal/mol). Nous verrons ici qu'il existe d'autres types d'utilisations des composés organosilylés.

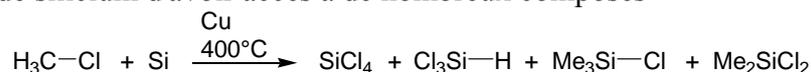
Le silicium est de la même famille que le carbone, il est tétravalent. C'est l'élément le plus abondant de l'écorce terrestre (27.2% notamment sous forme de sable).

Les composés du silicium sont connus pour leurs divers intérêts dans la vie de tous les jours. Le TMS ou tétraméthyl silane (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si sert de référence en RMN. Le carborundum (SiC) qui permet de réguler l'ébullition, fut initialement trouvé dans une météorite. Enfin les huiles de silicone sont largement connues du grand public. Ce sont de polymères poly-organosiloxanique dont on peut faire des gommages, des résines, des graisses etc...

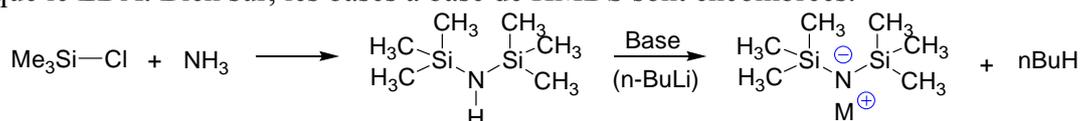
- *Nomenclature* : Abordons ici quelques aspects de la nomenclature des composés organosilylés.

Silène	Silanone	Sililène
		

- *Préparation* : Les méthodes de synthèse directe, permettent à partir de silicium pur ou de tétrachlorure de silicium d'avoir accès à de nombreux composés

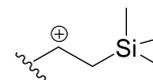
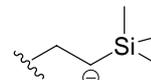


*Formation du Métal-HMDS* : l'hexaméthylidisilazane contient un proton qui peut être arraché par une base forte pour donner du LiHMDS, NaHMDS, ou encore KHMDS. A noter que le LiHMDS est une base plus forte que le LDA. Bien sûr, les bases à base de HMDS sont encombrées.



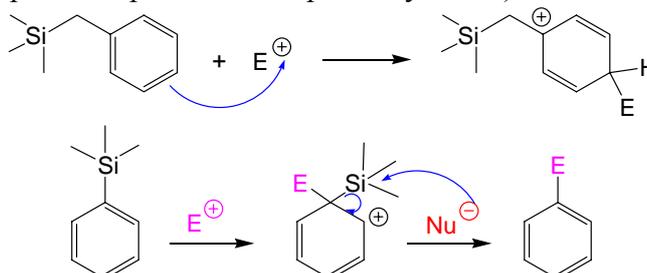
La notion la plus importante à retenir, concernant le silicium, est que :

- le silicium stabilise les **charges positives** en  $\beta$
- le silicium stabilise les **charges négatives** en  $\alpha$

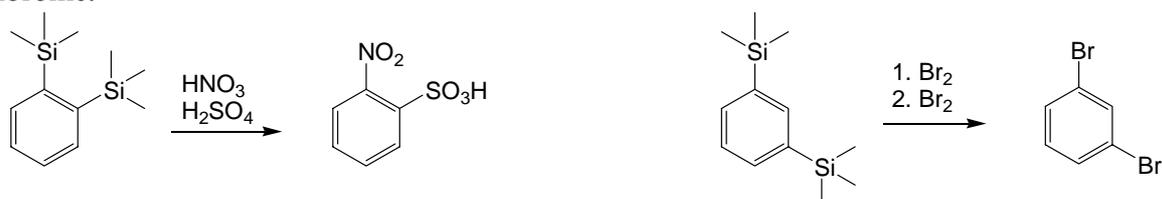


## Stabilisation des carbocations en $\beta$

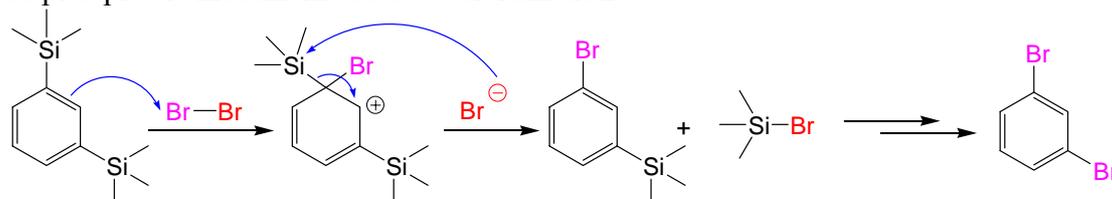
- Série aromatique : (voir plus loin pour un exemple en synthèse)



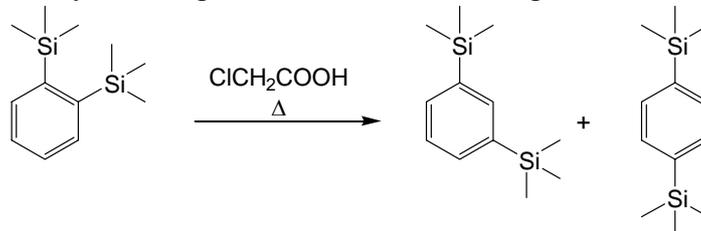
Cette réaction est intéressante car elle permet d'avoir accès à des composés que l'on ne peut pas obtenir par réaction de Friedel et Crafts. En effet, la dibromation classique, sous-entendu par une réaction de Friedel et Crafts, conduirait au composé *ortho* ou *para* dibromé. Ici par cette méthode on obtient le *méta* dibromé.



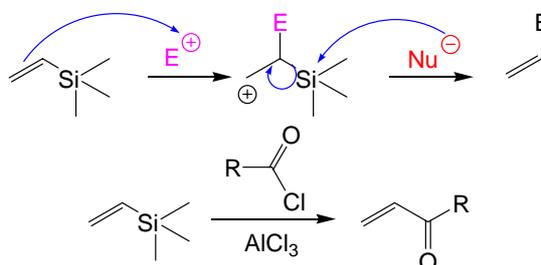
Etudions de plus près le mécanisme de cette dibromation :



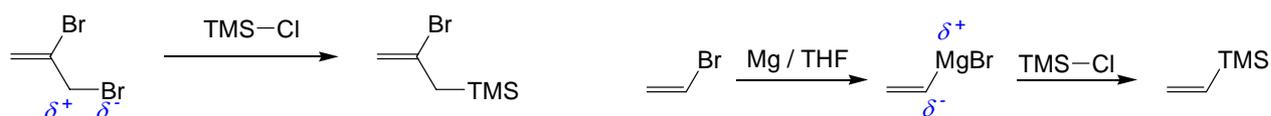
A partir du composé *orthodisilylé*, il est possible d'obtenir les composés *méta* et *para* disilylés.



• Série vinylique :



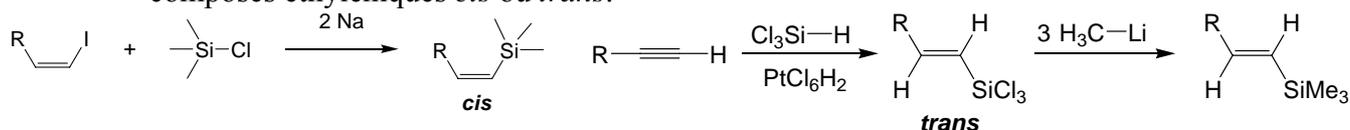
En ce qui concerne les vinylsilanes, il y a deux types de réactivité, les deux exemples suivants illustre celle-ci. Dans le premier cas, le TMS-Cl qui est un électrophile va venir réagir avec le brome du carbone le plus nucléophile. Or le carbone portant le bromé vinylique n'est pas nucléophile, donc la substitution se fera sur le carbone portant le bromé allylique. Dans le second cas, on transforme le bromé vinylique en organomagnésien, ainsi le carbone vinylique devient plus nucléophile il est alors possible de faire la substitution en position vinylique et d'obtenir le vinylsilane.



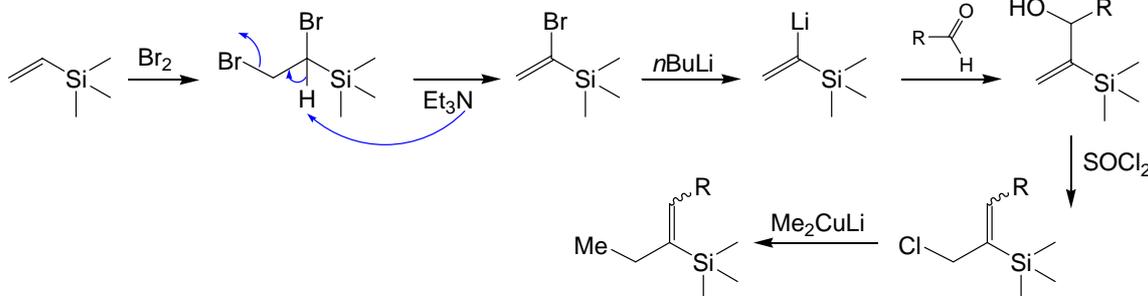
• Méthode qui permet de protéger un proton acétylénique et de réduire la triple liaison en double liaison *Z* :



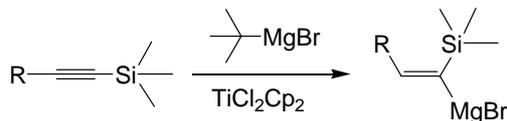
- Réaction de Hudvlick : A noter que cette méthode n'est pas totalement régiosélective, elle dépend de la nature du groupement R. Néanmoins cette réaction permet d'obtenir des composés éthyléniques *cis* ou *trans*.



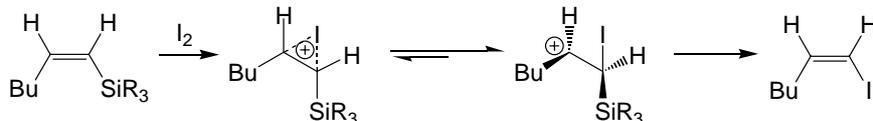
- Le proton, en  $\alpha$  d'un silicium, est acide :



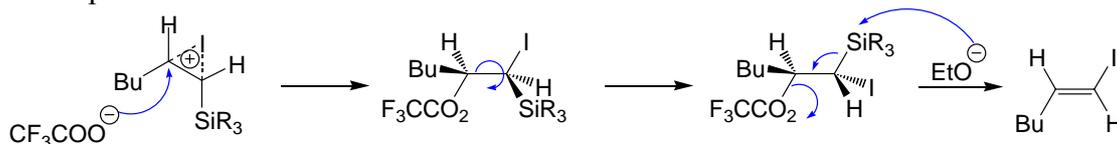
- La *syn*-magnésation permet quant à elle de former un vinylsilane *cis* à partir d'un composé acétylénique :



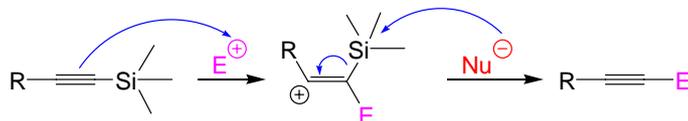
- Halogénéation :



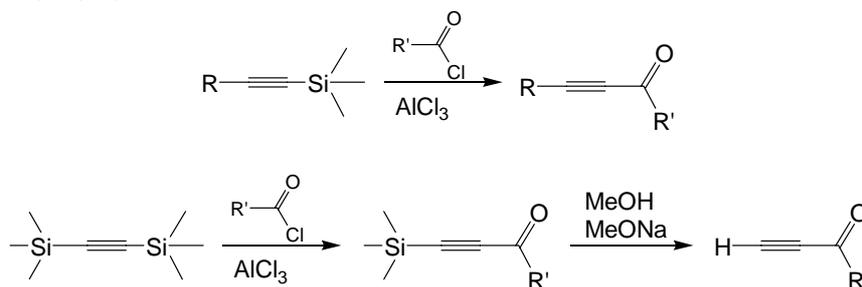
Il est très difficile de faire l'insertion de deux atomes d'iode sur deux carbones voisins, ce qui implique que dans le mécanisme ci-dessus l'on n'a qu'une seule voie possible. En revanche, une autre voie permet d'obtenir le composé iodé *trans*.

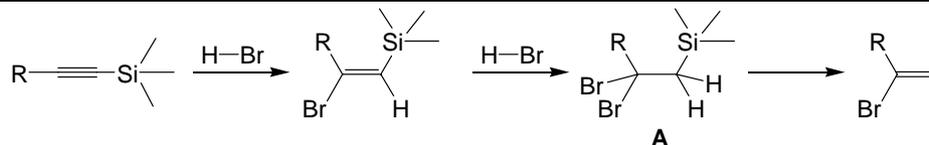


- Série acétylénique



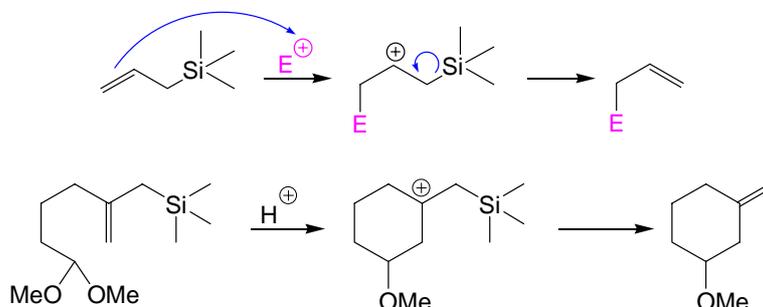
- Réaction de Berkofler



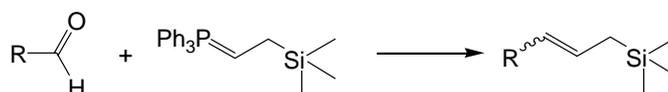


Dans le composé **A**, il y a un groupe partant en  $\beta$  du silicium (c'est-à-dire l'atome de brome), d'où la réaction d'élimination.

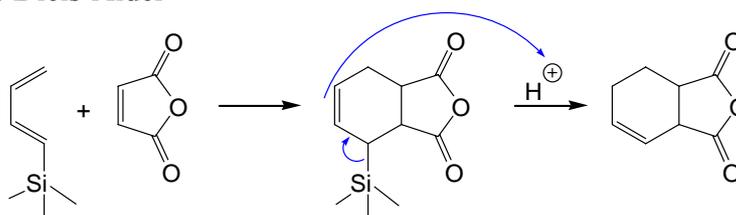
- Série allylique



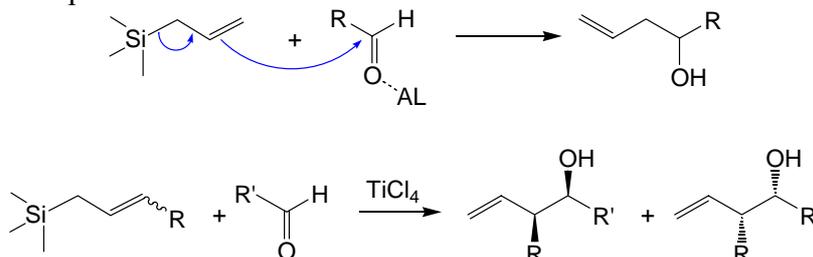
Exemple de formation d'un composé silylé allylique par oléfination de Wittig :



- Condensation de Diels-Alder

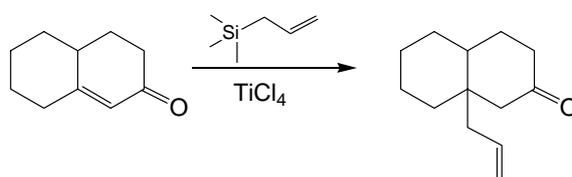


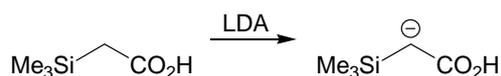
- Assistance par un acide de Lewis : Ici le composé silylé est un nucléophile, l'acide de Lewis (qui contient une lacune électronique) va rendre le carbonyle encore plus électrophile permettant ainsi l'attaque du nucléophile.



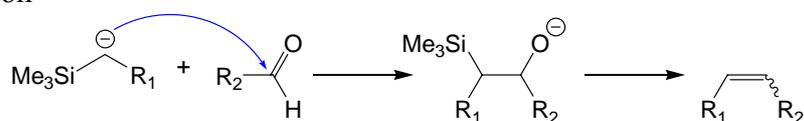
Dans ce dernier cas, on constate que l'on obtient toujours le composé *cis*.

Le cas suivant illustre l'action du nucléophile, qui vient s'ajouter en 1,4 sur cette cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée.

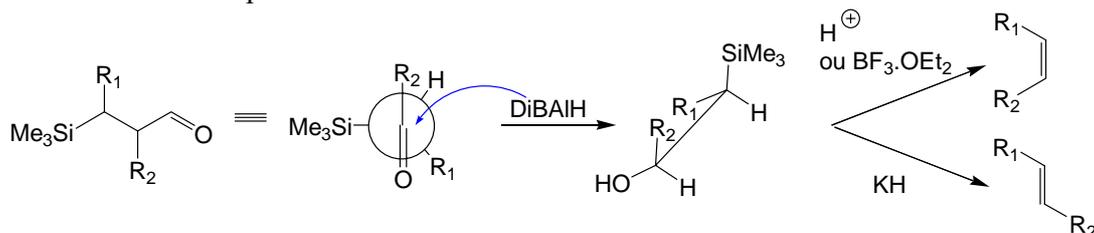


Stabilisation des carbanions en  $\alpha$ 

## Élimination de Peterson

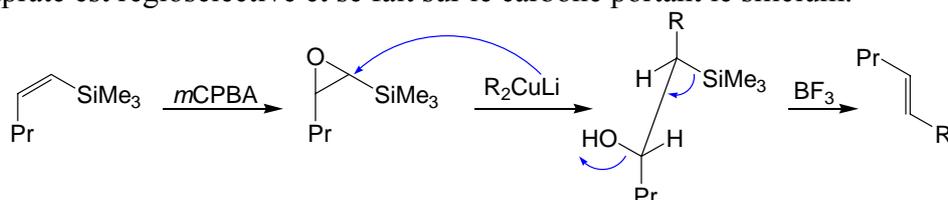


C'est une méthode stéréosélective, qui permet de faire des composés oléfiniques de stéréochimie *Z* ou *E* en fonction des conditions expérimentales utilisées.

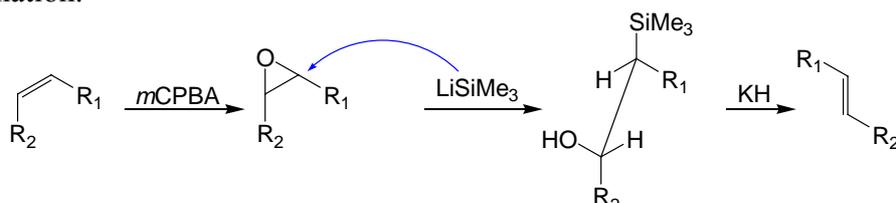


L'élimination en milieu acide se fait en *anti*.  
L'élimination en milieu basique se fait en *syn*.

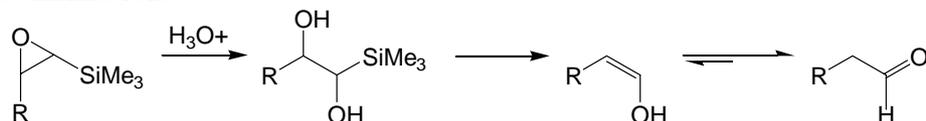
Lorsque l'on époxyde un vinylsilane, l'époxyde obtenu peut être ouvert par un nucléophile. L'action d'un cuprate est régiosélective et se fait sur le carbone portant le silicium.



Dans l'exemple suivant, c'est le silicium qui ouvre l'époxyde, mais cette fois-ci, bien que l'on utilise une base, on obtient quand même le composé *E*. Car comme on l'a vu plus haut, avec une base on fait une *syn* élimination.

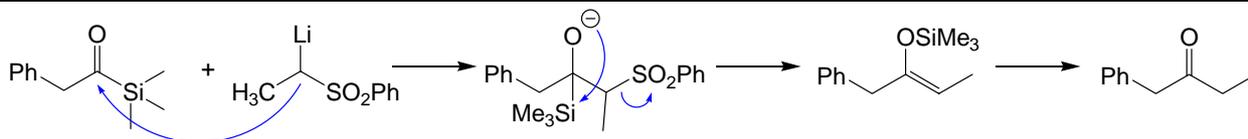


- Epoxysilane : dans ce cas la présence d'un groupe hydroxyle en  $\beta$  du silicium permet de faire une réaction d'élimination.



- Acylsilane :

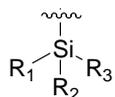




### Liaisons Silicium – Hétéroatome

- Protection par un groupe silicium

La protection se fait avec un silicium trisubstitué, c'est l'encombrement des groupes présents sur le silicium qui va déterminer la stabilité du groupe protecteur, son mode de déprotection, mais aussi le choix de la fonction alcool qui sera protégée. Un groupement silicium très peu encombré pourra protéger un alcool primaire plus facilement qu'un secondaire et qu'un tertiaire. Par contre un groupement fortement encombré ne pourra ni protéger un alcool tertiaire, ni un secondaire.



En théorie on peut déprotéger tous les éthers silylés de façon sélective, du plus fragile au moins fragile. De plus on note que pour un même éther silylé la déprotection est plus facile pour un alcool primaire que pour un secondaire.

**Stabilité :** Les éthers silylés ne sont pas très stables en milieu basique il est donc préférable d'éviter l'utilisation de composés tels que  $\text{LiAlH}_4$ , ou  $\text{NaH}$  qui risqueraient de faire des migrations ou des déprotections.

Classement des groupes protecteurs, du moins encombré au plus encombré, mais aussi du moins cher au plus cher :

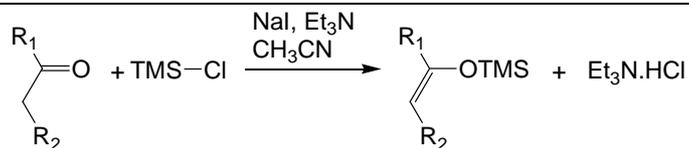
<i>TMS (TriMéthyle Silane)</i>	<i>TES (TriEthyle Silane)</i>	<i>TBDMS ou TBS (TerButyleDiMéthyle Silane)</i>	<i>TIPS (TriIsopropyle Silane)</i>	<i>TBDPS (TerButyleDiPhényle Silane)</i>

- Potentiel des éthers d'énols silylés

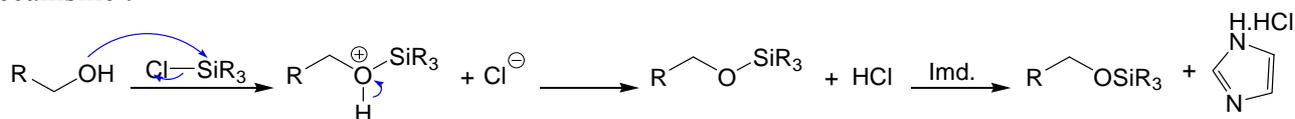


Les alcools protégés par un silicium ne sont plus aptes à permettre une chélation, pour cela il est nécessaire de trouver d'autres groupements protections qui eux permettent la chélation. La basicité de l'oxygène des éthers d'énols silylés est réduite par rapport aux alcools ce qui change les paramètres des réactions assistés par des acides de Lewis.

**Formation :** L'une des méthodes les plus usuelles pour protéger un alcool par un groupe silylé consiste à utiliser  $\text{R}_3\text{SiCl}$  plus une base telle que l'imidazole. La réaction peut se faire dans de nombreux solvants. Dans le DMF elle est en générale "très" rapide, en revanche elle l'est moins dans des solvants tels que le THF ou le dichlorométhane. Bien que pour certains composés, les phénoliques par exemple, la protection de l'hydroxyle aromatique dans le DCM peut prendre juste 5 minutes. Un autre avantage au DCM et au THF, c'est qu'ils permettent la précipitation des sels ( $\text{Imd.HCl}$ , ou  $\text{Et}_3\text{N.HCl}$ , ou  $\text{R}_3\text{N.HCl}$ ) le traitement de la réaction devient alors facile puisqu'une simple filtration suffit. Par ailleurs, il est à noter que les triflates ( $\text{R}_3\text{SiOTf}$ ) sont en générale plus réactif que les chlorés correspondant ( $\text{R}_3\text{SiCl}$ ).

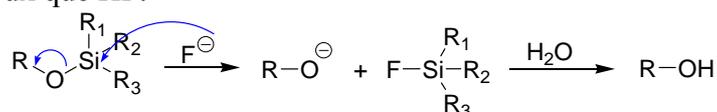


Mécanisme :

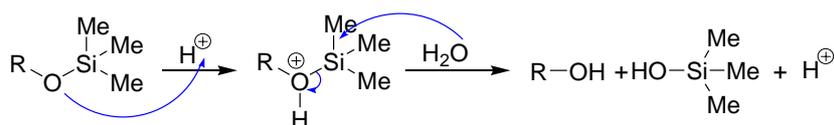


- Déprotections :

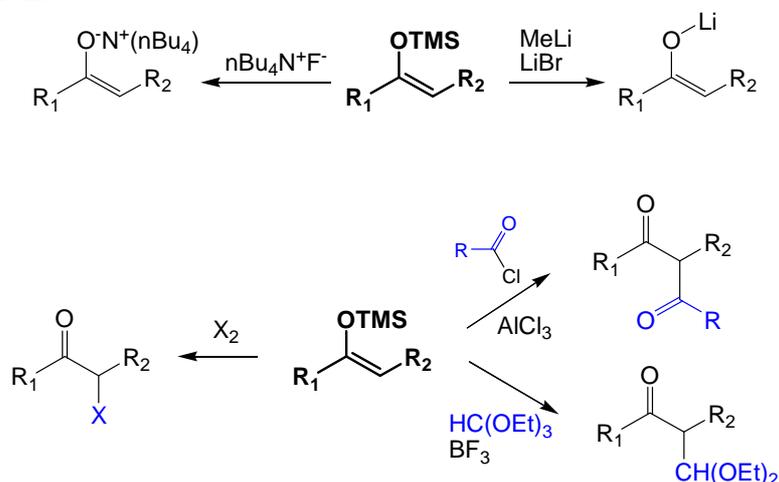
Par un ion fluorure tel que TBAF ( $\text{nBu}_4\text{NF}$ ) ou HF ou HF.Pyridine (de même pour HF.Et<sub>3</sub>N) ces deux derniers étant plus doux que HF.



Par  $\text{H}^+$ . Le groupement TMS est particulièrement sensible à une source de proton et la déprotection intervient selon le mécanisme suivant : l'oxygène est tout d'abord protoné pour former un groupe partant. Ensuite, l'attaque nucléophile de l'eau (provenant de  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) sur le silicium, permet de libérer l'alcool.



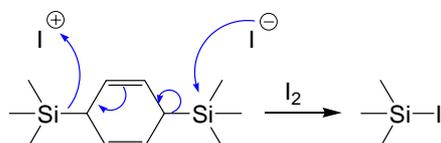
- Utilisations



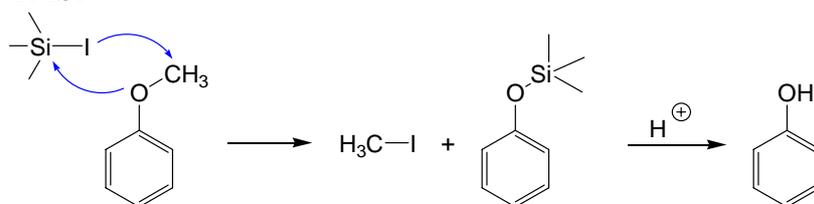
- Liaison Si-X

La liaison silicium – iode permet de rompre la liaison oxygène – carbone pour les fonctions éther. Il est donc possible d'utiliser TMS-I pour déprotéger un alcool protégé sous forme d'éther.

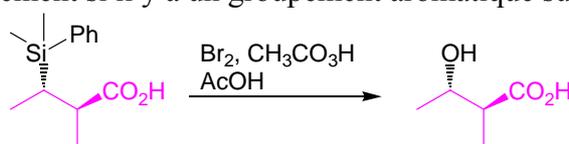
Formation de TMSI



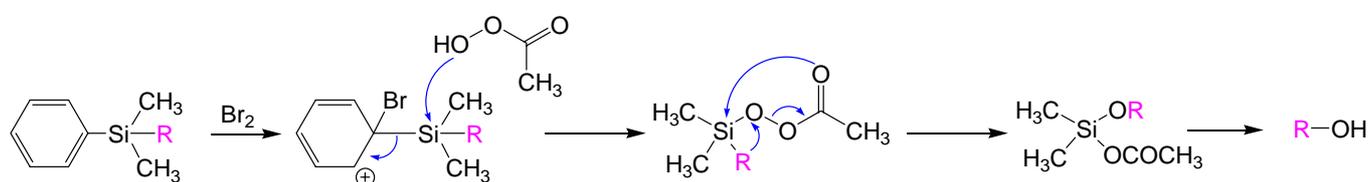
## Utilisation de TMSI



- A partir de silane il est possible de former des alcools : (ATTENTION : cette réaction ne peut avoir lieu que si et seulement si il y a un groupement aromatique sur le silicium)



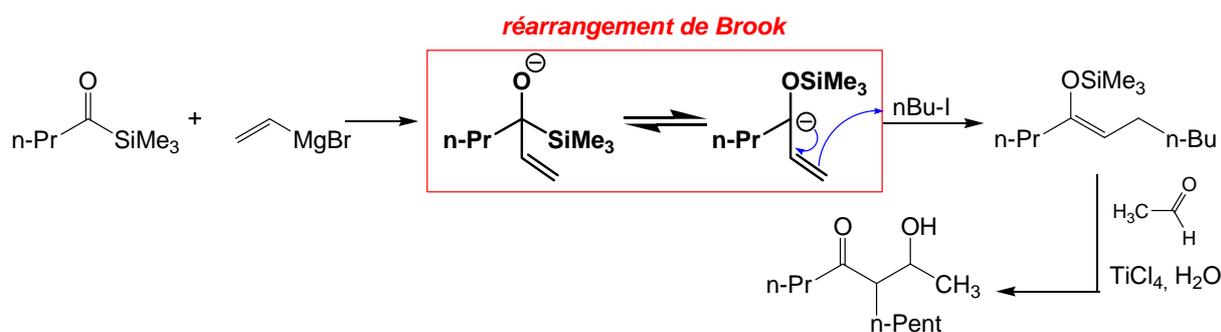
Mécanisme : ce mécanisme a déjà été abordé dans la partie sur la stabilisation des carbocations en  $\beta$  du silicium en série aromatique. Ici l'électrophile est l'ion  $\text{Br}^+$  et le nucléophile est le peracide.



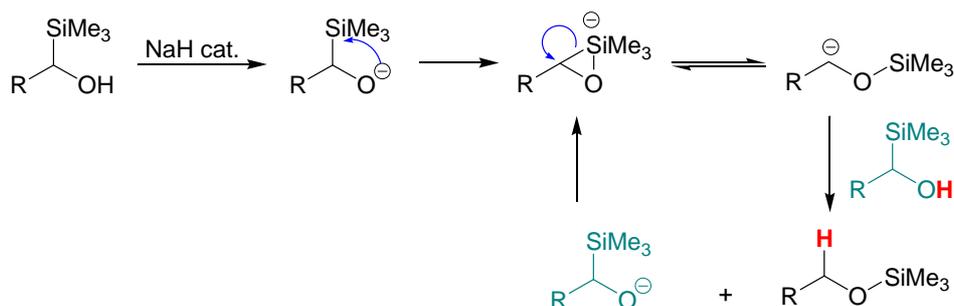
## Réarrangement de Brook

Le réarrangement de Brook est la migration du silicium (du carbone vers l'oxygène). Pour une revue voir Moser, W. M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2065-2084.

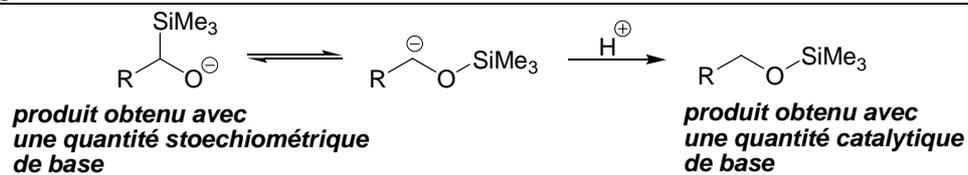
Exemple en synthèse :



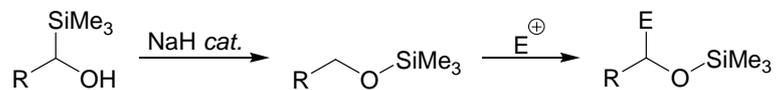
Mécanisme :



Bien sur tout dépend de la quantité de base que l'on utilise pour cette réaction :



A noter que le réarrangement de Brook, n'apporte pas grand-chose en soit, sauf si l'anion intermédiairement est piégé par un électrophile.





# Composés du Bore

## Généralités

Le bore est un composé dont la chimie est très répandue. Il permet de très nombreuses réactions telles que des couplages, des réductions, etc... Son utilisation présente de nombreux avantages notamment au point de vue de sa non-toxicité. Il pourra facilement être utilisé pour la synthèse de médicaments, contrairement à d'autres composés comme les composés à base d'étain qui sont toxiques et donc ne sont pas recommandés.

- Nomenclature :

$BH_3$ ,  $BR_3$  : Boranes

$B(OH)_3$  : Acide borique

$RB(OH)_2$  : Acide boronique

$R_2B(OH)$  : Acide borinique

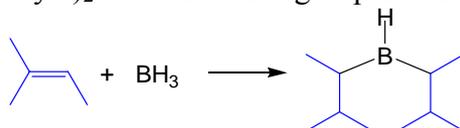
$R_4B^-$  : Boronates

Les composés tels que  $BH_3$  possèdent une lacune électronique (ce sont des acides de Lewis) et ont tendance à être très réactifs. Ils réagissent avec eux-même pour former des dimères ; ainsi on obtient facilement  $B_2H_6$ . Pour éviter cela certains d'entre eux sont vendus sous forme d'un complexe stable :  $BH_3.THF$ ,  $BF_3.OEt_2$ ,  $BH_3.DMS$ , ...

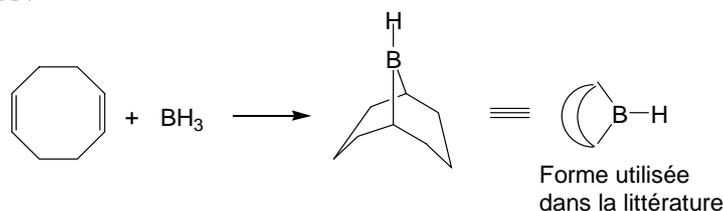
- Méthodes de préparation et encombrement :

Le point qui nous intéresse le plus est l'encombrement sur le Bore. En effet, dans une partie des réactions que nous allons voir, nous étudierons l'addition du bore sur une insaturation. La régiosélectivité de cette addition dépend de l'encombrement sur l'atome de bore, ou plus exactement l'accessibilité de la liaison B-H. Il sera donc nécessaire de bien choisir le borane, avant de faire une quelconque addition.

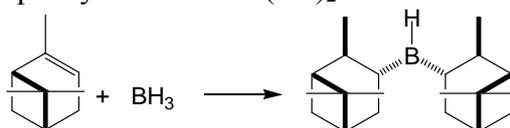
$Sia_2BH$  ou  $(Siamyle)_2BH$  se sont des groupes très encombrants.



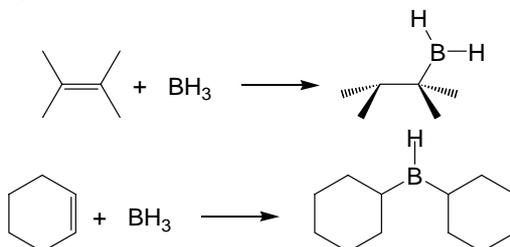
9-BBN



Diisopinocampheylborane noté  $(iPc)_2BH$



Théxyleborane

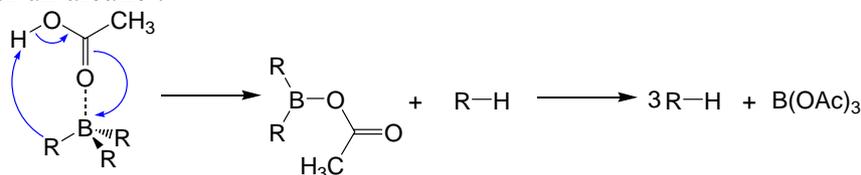


**Notes :**

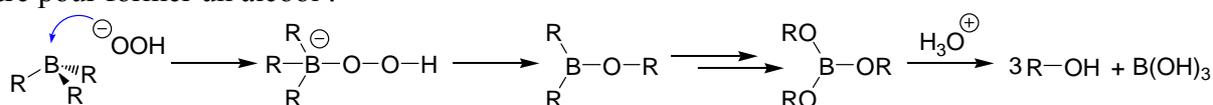
- L'encombrement du 9-BBN est moindre que celui du composé  $\text{Si}_2\text{BH}$ .
- Le Théxyleborane est monosubstitué car il est très encombré.
- Les composés tels que  $\text{RR}'\text{BH}$  ne sont pas stables très longtemps, ils doivent être utilisés rapidement.
- La liaison C-B est très solide, il faudra voir à la rendre plus faible, pour éliminer le Bore. Les acides minéraux tels que  $\text{HCl}$  et  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ne donnent pas l'hydrolyse.

- Rupture de la liaison C-B

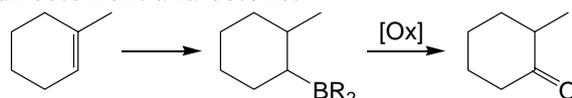
Rupture pour former un alcane :



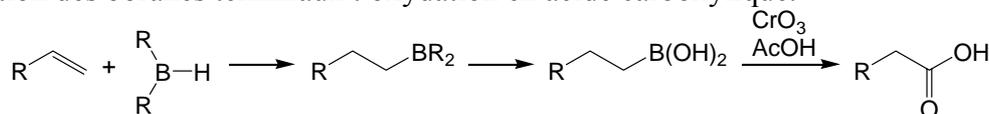
Rupture pour former un alcool :



- Oxydation des boranes : on peut faire l'oxydation chromique directement, si on fait un alcool secondaire on passera directement à la cétone.

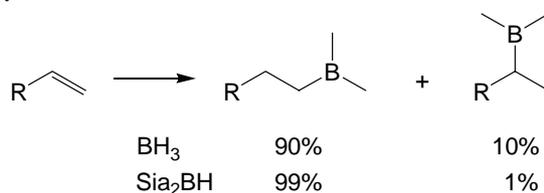


- Oxydation des boranes terminaux : oxydation en acide carboxylique.

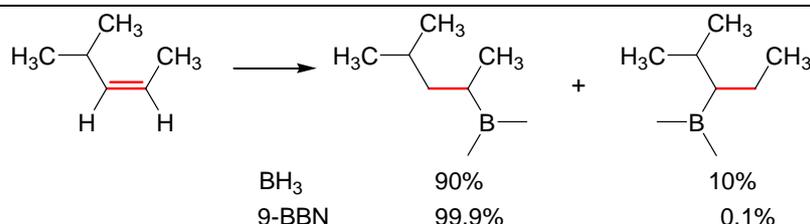
**Hydroboration des alcènes**

Il s'agit en fait de réactions d'addition sur la double liaison. De façon générale, on note que le bore est capable de s'additionner sur les insaturations de façon à donner des réductions de ces dernières que ce soit  $\text{C}=\text{C}$  ;  $\text{C}\equiv\text{C}$  ;  $\text{C}=\text{O}$ .

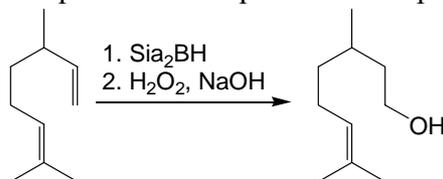
- Régiosélectivité : Plus le système éthylénique est encombré et plus l'hydroboration est difficile. De plus on note que pour avoir une bonne régiosélectivité il est nécessaire d'utiliser un borane encombré.



L'exemple suivant est plus marquant, il illustre l'hydroboration d'une double liaison Z. Dans un premier cas on utilise  $\text{BH}_3$  ou plus exactement le dimère  $\text{B}_2\text{H}_6$ . La régiosélectivité est mauvaise mais légèrement en faveur de l'addition sur le site le moins substitué. En revanche, lorsque l'on utilise le 9-BBN, borane plus encombré, la régiosélectivité est quasi totale. On dit alors que l'hydroboration par le 9-BBN est régiosélective.

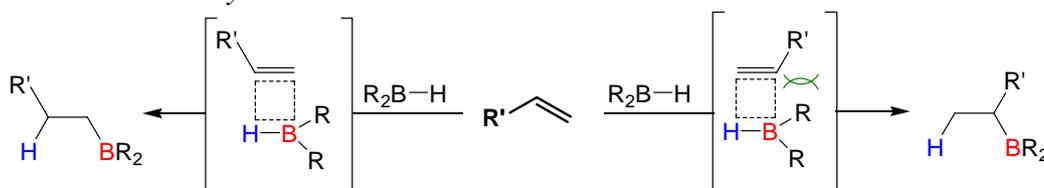


- Chimiosélectivité : Il est aussi possible d'additionner un borane sélectivement sur une double liaison par rapport à une autre. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, une double liaison moins encombrée est plus réactive qu'une liaison plus encombrée.

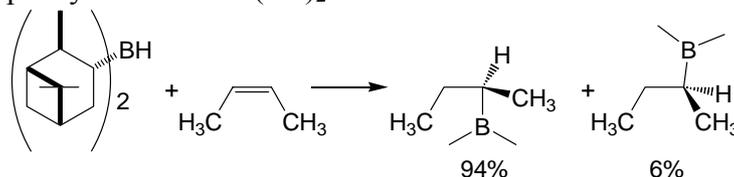


L'exemple ci-dessus nous montre l'exemple de la chimiosélectivité pour l'addition du borane. En effet, ici on a le choix entre une double liaison monosubstituée et une autre trisubstituée. L'hydroboration se fait sur la double liaison la plus accessible

- Mécanisme de la *syn*-addition

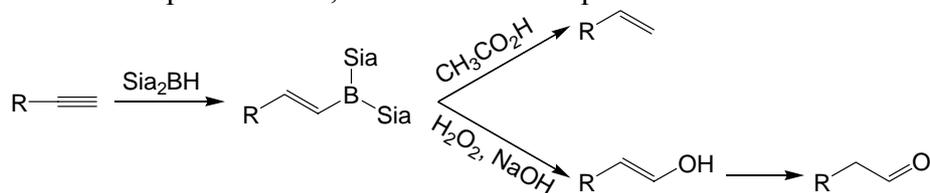


- Transfert de chiralité sur les alcènes : à noter que lorsque l'on part d'un alcène *trans*, les excès sont moins bons. Pour introduire la chiralité, on utilise un borane chiral à savoir le diisopinocampénylborane noté *(iPc)*<sub>2</sub>BH.

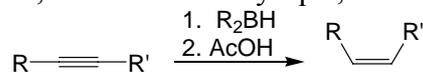


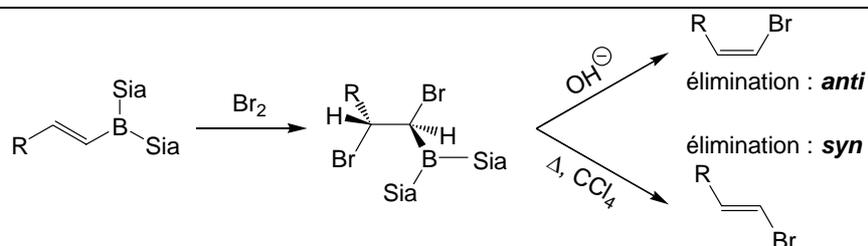
## Réactions sur les alcynes

Si les boranes sont trop encombrés, il ne s'additionne qu'une fois sur l'insaturation.

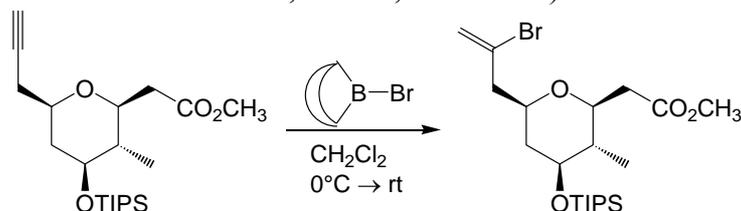


Réduction de la triple liaison en double liaison de stéréochimie *Z*. La nature de R' est variable, ce peut être une chaîne alkyle, un atome d'iode, un acide carboxylique, un alcool primaire, un groupe SiMe<sub>3</sub>.

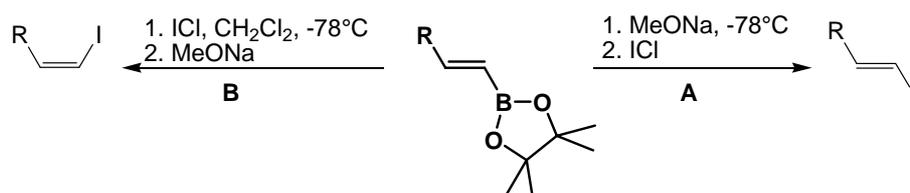




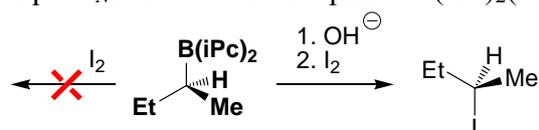
Dans cet esprit, il est possible d'additionner un brome sur la double liaison à l'aide d'un borane. Pour cela on utilise directement un borane bromé. Dans ce cas la liaison B-H n'existe plus et est remplacé par une liaison B-Br. (*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123/35, 8593-8595)



- Problèmes liés à l'iode : Ici on va étudier de plus près l'ordre d'addition des réactifs. De cet ordre dépend la stéréochimie de l'insaturation sur le substrat final. Dans le cas **A**, le méthylate va venir se mettre sur bore pour former un borate, puis l'iode (sous forme ICl) s'additionne la double liaison. Dans le cas **B**, l'iode vient en premier s'additionner sur la double liaison, puis le méthylate va sur le bore.



- Ates complexes : Le mécanisme invoqué est plutôt simple, dans un premier temps l'ion hydroxyle vient sur le bore et forme un borate, qui est un bon groupe partant. Ensuite l'iode arrive et fait une classique  $S_N2$ . I<sup>-</sup> est le nucléophile et  $(iPc)_2(OH)B^-$  est le nucléofuge.

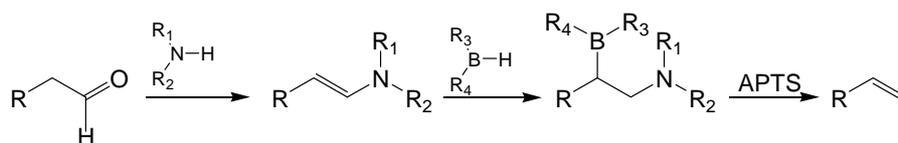


### Régiosélectivité des composés comportant un hétéroatome en position vinylique ou allylique

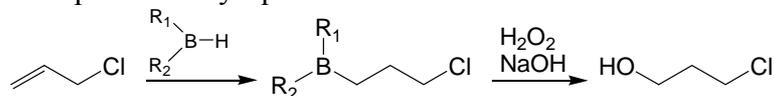
- Hétéroatomes en position vinylique : Les effets électroniques (inductifs et mésomères) ont une influence sur la régiosélectivité de l'hydroboration.

Effet inductif attracteur	Effet mésomère donneur

Cas des réactions d'éliminations : Ici on a une *syn*-élimination ; de même il est possible de la même façon d'obtenir des alcènes *Z*-disubstitués.

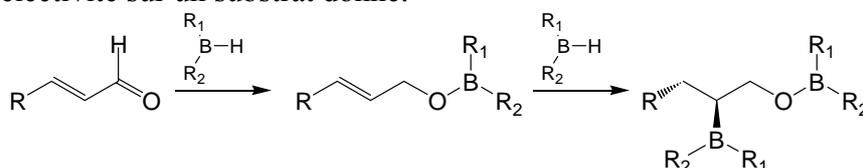


- Hétéroatomes en position allylique :

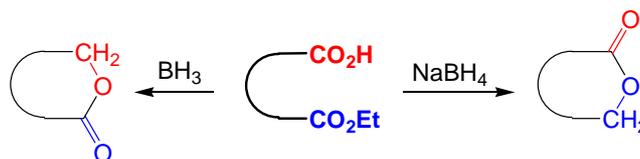


### Hydroboration des dérivés carbonylés

- Il est possible de réduire un aldéhyde grâce à un composé du bore, mais la réduction d'un aldéhyde se fait à la même vitesse qu'un alcène. Il est donc nécessaire de faire attention à la chimiosélectivité sur un substrat donné.

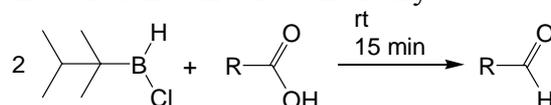


- Réduction chimiosélective : Chimiosélectivement on va réduire un ester en alcool par  $\text{NaBH}_4$ , la fonction acide restera inchangée. Dans l'autre cas, on va réduire la fonction acide en alcool par  $\text{BH}_3$ . Dans les deux cas on aura une réaction d'estérification (dans ce cas précis une lactonisation).

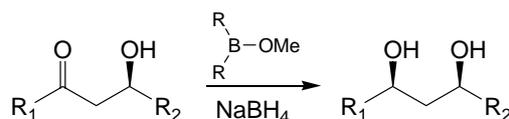


**Note importante** : En général, le borohydrure de sodium ne réduit pas un ester (voir tableau ci-dessous). Néanmoins, il existe quelques exceptions, la réaction ci-dessus en est un bon exemple.  $\text{NaBH}_4$  réduit les esters phénoliques et notamment ceux qui sont électroattracteurs. Mais la réduction de l'ester est une réaction si lente qu'il est en général possible de réduire une fonction aldéhyde ou cétone dans une molécule contenant une fonction ester, sans toucher à cette dernière.

- Réactifs qui permettent de réduire un acide en aldéhyde :

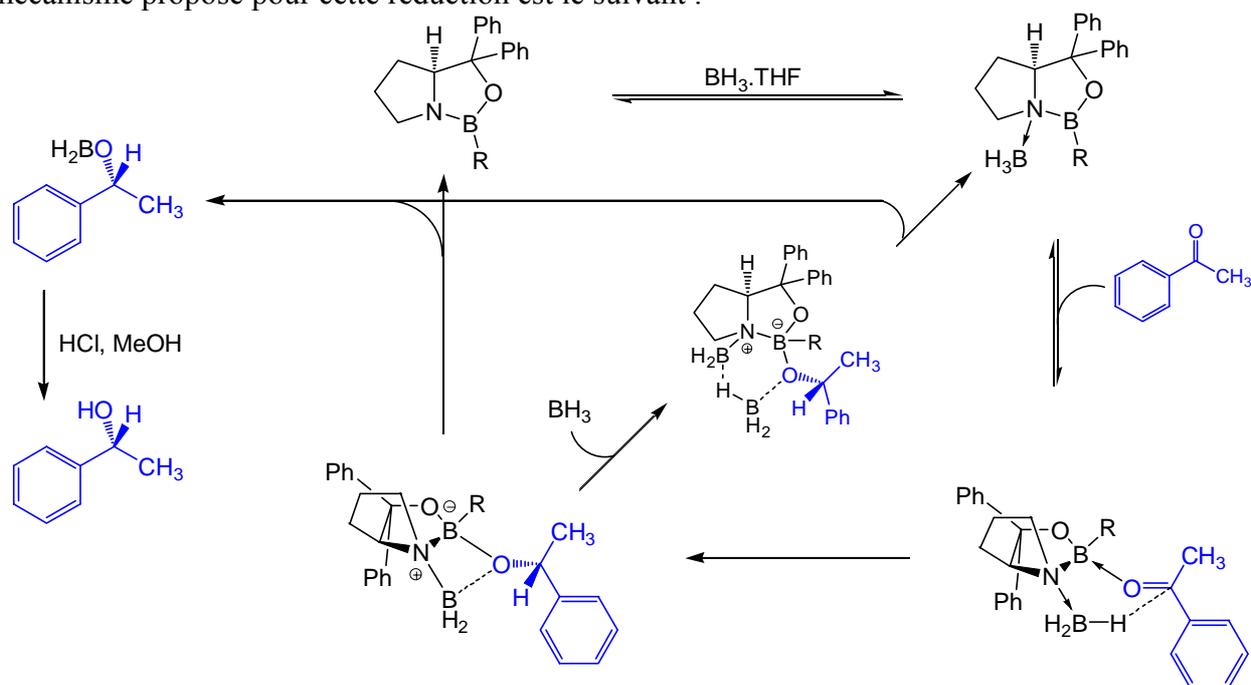


- Réduction des céto-alcools en syn-diols : Prasad *et al*, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 155-158.

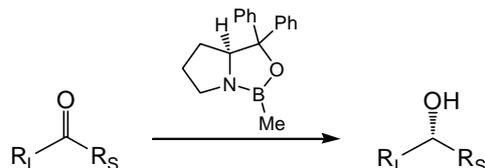




Le mécanisme proposé pour cette réduction est le suivant :



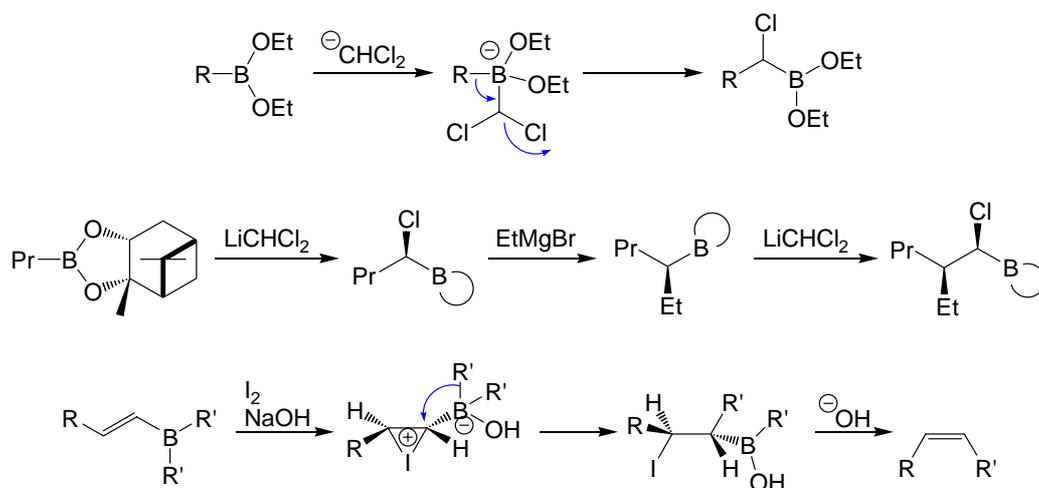
Pour connaître la configuration de l'alcool obtenu lors de la réduction, il suffit de suivre la relation suivante :



**Pour les cétones acycliques**  $R_L$  peut être : Aryle, TMS, tributylstannyl, alkyl,  $CX_3$ ,  $C\equiv CR$

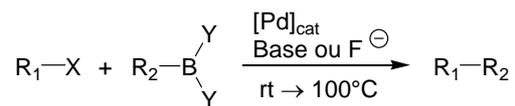
**Pour les cétones cycliques  $\alpha,\beta$ -insaturés**  $R_L$  peut avoir une chaîne alkyle sur la double liaison, ou un halogène

### Transposition Carbone-Bore-Carbone $\rightarrow$ Carbone-Carbone-Bore



**Réactions de couplages**

- Couplage de Suzuki :



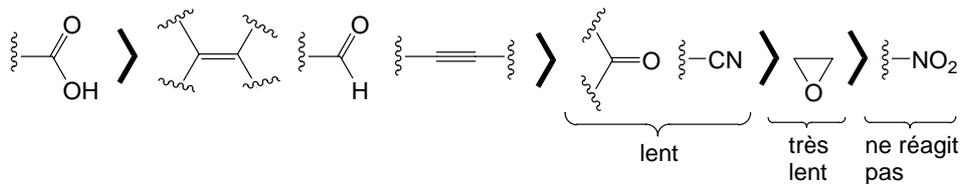
Base :  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

$\text{Y}_2$  : 9-BBN,  $(\text{OH})_2$ ,  $(\text{OR}'')_2$ .

**Réductions en tous genres**

Réduction des diverses fonctions organiques par des composés du Bore.

- Ordre de réactivité des différentes fonctions face à la liaison B-H.



Fonctions	NaBH <sub>4</sub> ou KBH <sub>4</sub> dans EtOH	BH <sub>3</sub> .THF	9-BBN	LiBHET <sub>3</sub>
	si on travail dans un mélange DMF/THF	Pas de réduction		
	si on travail dans l'éthanol			
	Pas de réduction			
	Pas de réduction	Pas de réduction	Marche plus ou moins bien	
	Pas de réduction	Marche plus ou moins bien	Marche plus ou moins bien	+ HO-R <sub>2</sub>
	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Pas de réduction
 R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H ou R <sub>2</sub> = H et R <sub>3</sub> = Alkyl ou R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = Alkyl	Pas de réduction			
	Pas de réduction		Marche plus ou moins bien	Marche plus ou moins bien
	Pas de réduction			



# Composés de l'Étain

## Généralités

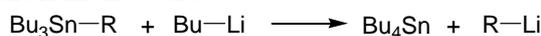
La chimie de l'étain est très développée, aussi bien en chimie "classique" qu'en chimie sur support solide. Nous n'aborderons dans ces pages que l'aspect chimie classique.

La chimie de l'étain se partage en trois grandes parties :

- Les réactions d'échange métal – étain
- La chimie radicalaire (dont nous n'aborderons qu'un seul exemple dans cette page, ce point étant largement développé dans le chapitre sur les réactions radicalaires)
- Les réactions de couplage

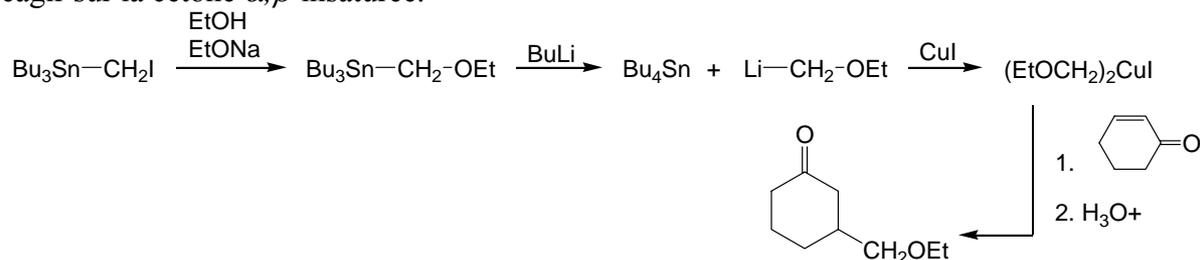
## Réaction d'échange étain - lithien

Grâce à cette méthode de synthèse, il est possible de préparer des substrats de type  $\text{Bu}_3\text{SnR}$  avec un R quelconque (vinyl, benzyl, alkyl,  $\text{CH}_2\text{OR}'$ ). Puis, par action d'un organolithien (ici le butyllithium) sur ce stannane on obtient l'organolithien voulu.



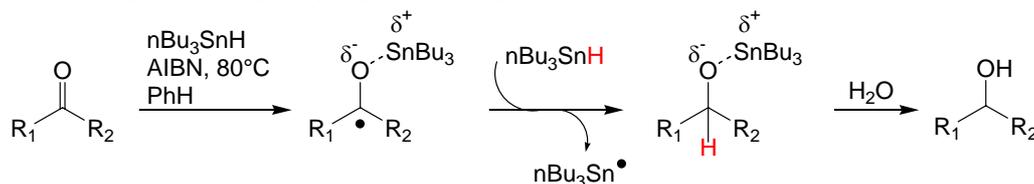
Par cette méthode il est ainsi possible de préparer des composés tels que  $\text{LiCH}_2\text{OR}'$  sans passer par des substrats comme  $\text{ClCH}_2\text{OR}'$  qui sont réputés pour être cancérigène.

Exemple d'application de cette méthodologie, le lithien ainsi obtenu est ensuite fonctionnalisé en cuprate pour réagir sur la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée.



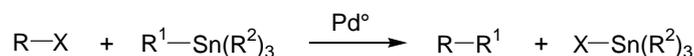
## Réactions radicalaires

Les composés de l'étain et notamment  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  sont largement utilisés en chimie radicalaire, ils permettent de faire un grand nombre de réactions (voir le chapitre des réactions radicalaires) comme par exemple de réduire des fonctions cétones en alcools.



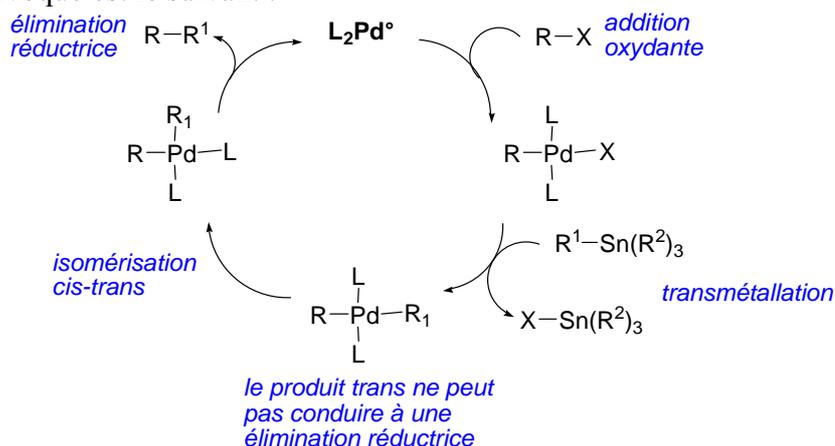
## Réactions de couplage

L'autre grand type de réaction, c'est la réaction de couplage aussi connue sous le nom de réaction de Stille. Pour cela on prend deux molécules, la première contient une partie avec d'étain (c'est-à-dire un groupe  $\text{SnBu}_3$ ), la seconde est en général une molécule contenant un atome d'halogène, mais il est à noter que la réaction peut aussi avoir lieu dans le cas d'un groupe OTf. À noter que la réaction peut avoir lieu aussi bien en version intermoléculaire qu'en version intramoléculaire. J. K. Stille *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508.

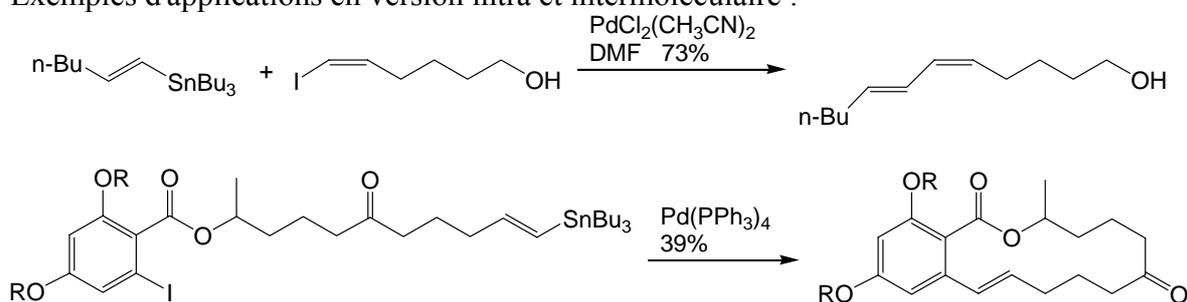


Ce type de réaction est assisté par des sels de palladium, ces sels sont en général de type  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_2)\text{Cl}_2$ .

Le mécanisme invoqué est le suivant :

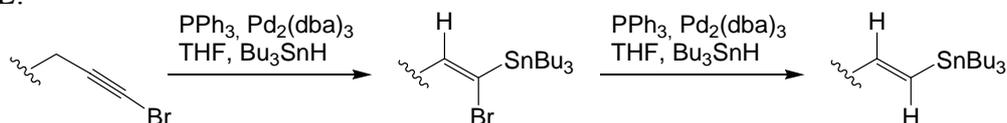


Exemples d'applications en version intra et intermoléculaire :

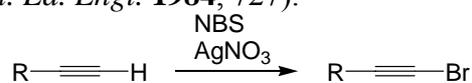


### Réduction d'alcyne en vinylstannate

La réduction décrite par Guibé (*J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1857) et Pattenden (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2417) permet de réduire des bromoalcyne pour donner des vinylstannes de stéréochimie *E*.

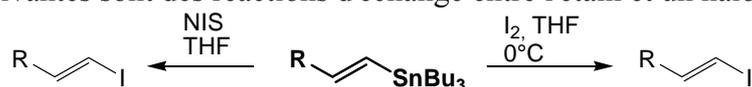


Les bromoalcyne sont préparés à partir des alcyne correspondant par action de NBS en présence de nitrate d'argent (*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, 727).



### Echange Halogène – Étain

Les réactions suivantes sont des réactions d'échange entre l'étain et un halogène :



# Stratégie de synthèse

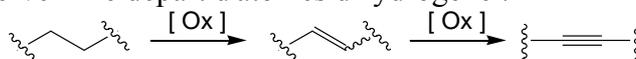


# Réactions d'oxydation

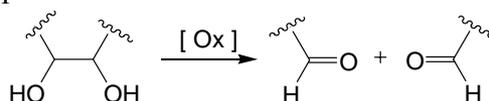
## Généralités

Les réactions d'oxydation en chimie organique sont classées selon 5 catégories :

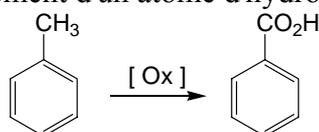
- Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène :



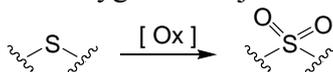
- Les réactions impliquant la rupture d'une liaison C - C :



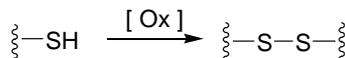
- Les réactions impliquant le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome d'oxygène :



- Les réactions dans lesquelles un atome d'oxygène est ajouté au substrat :



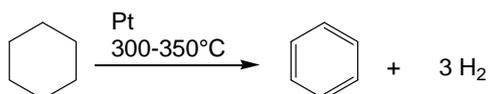
- Les réactions de couplage oxydant :



Le tableau ci-dessous résume l'état d'oxydation des différentes fonctions en chimie organiques. Les fonctions sont classées des moins oxydées vers les plus oxydées.

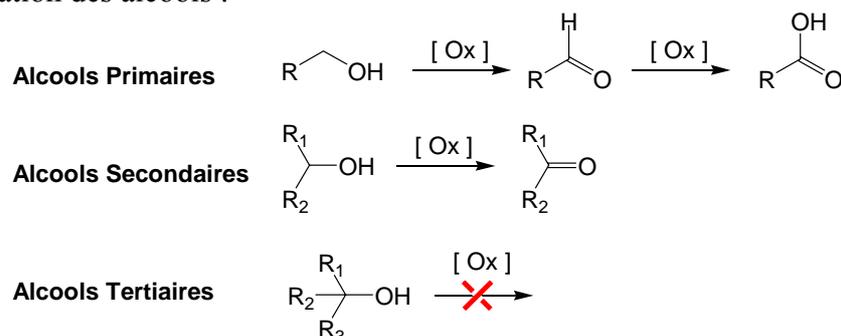
Les moins oxydés		Les plus oxydés	
R-H	R-O-	R-C(=O)H	R-C(=O)X
R-Métal	R-N	R-C(=O)R'	R-CH(X)-C(=O)R'
≡	R-S-	R-C(OR') <sub>2</sub>	
---	R-X	R-C(SR') <sub>2</sub>	
		R-C(OH) <sub>2</sub>	

## Les réactions faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène



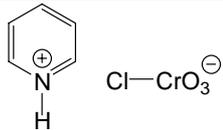
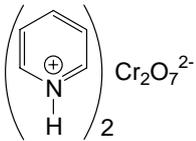
Il est à noter que la réaction se fait d'autant mieux que l'on part du cyclohexène ou du cyclohexadiène. La réaction conduit à un composé aromatique c'est-à-dire un gain d'énergie. La réaction se fait en présence d'un composé capable de réagir avec l'hydrogène formé, évitant à celui-ci de réagir avec le composé aromatique formé.

Les réactions d'oxydation les plus connues faisant intervenir le départ d'atomes d'hydrogène sont les réactions d'oxydation des alcools :

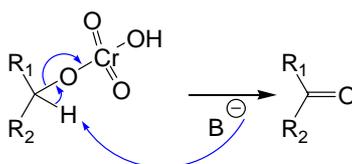


Pour faire ces oxydations il existe un très grand nombre d'agents d'oxydation, dont voici un bref résumé :

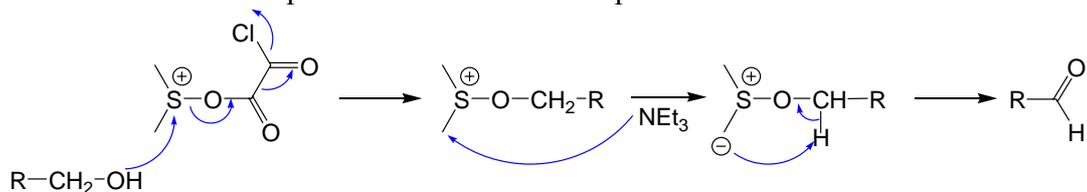
- **Oxydation au chrome** : A noter que le chrome est un composé toxique et polluant donc on l'utilise de moins en moins. Les composés chromés suivants sont classés du plus oxydant au moins oxydant. Les plus oxydants oxyderont les alcools primaires directement en acides carboxyliques, tandis que les moins oxydants permettront de s'arrêter à l'aldéhyde.

Abréviation	Nom / Notes	Formule développée
$\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{CrO}_3$	Réactif de Jones	
$\text{CrO}_3 / \text{Pyridine}$	Réactif de Collins	
PCC	Pyridinium ChloroChromate	
PDC, DMF	Pyridium DiChromate : Dans ce cas on va jusqu'à l'acide carboxylique.	
PDC, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Dans ce cas on s'arrête à l'aldéhyde.	

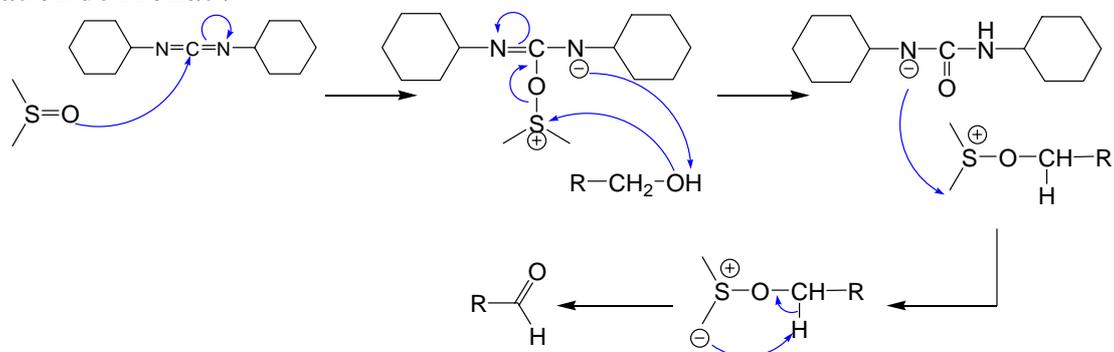
- Mécanisme de l'oxydation au chrome : c'est un mécanisme faisant intervenir une  $\beta$ -élimination.



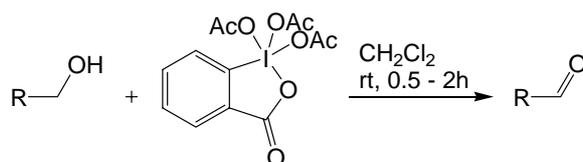
- **Oxydation de Swern** : Pour plus de détails voir le chapitre sur les dérivés soufrés



- **Oxydation de Moffat** :



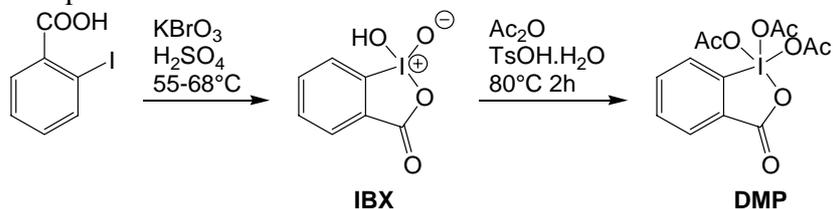
- **Oxydation de Dess – Martin** : Le réactif de Dess – Martin permet d'oxyder un alcool en dérivé carbonyle. Il est couramment utilisé pour oxyder les alcools primaires en aldéhyde, mais il existe quelques exemples d'oxydation d'alcools secondaires en cétones. Le détail du mécanisme est donné au chapitre sur les alcools.



Plusieurs avantages sont à noter :

- Large gamme de solvants d'utilisation (Dichlorométhane, Toluène, Benzène, ...).
- Ce sont des conditions d'oxydation douces, il n'y a pas de risque d'épimérisation d'un centre en  $\alpha$  de l'alcool.
- Le traitement de la réaction est facile, il suffit d'hydrolyser par  $\text{NaHCO}_3$  et  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .
- Contrairement aux oxydations de Swern et Moffat, c'est inodore

La préparation du réactif de Dess - Martin (DMP pour **D**ess - **M**artin **P**eriodinane) se fait à partir de l'acide ortho-iodo benzoïque :



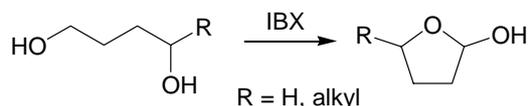
Récemment, Santagostino et ses collaborateurs ont apportés une modification à la première étape cette préparation (*J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537-4538). En effet, ils préconisent l'utilisation de 1.3 équivalent d'oxone ( $2\text{KHSO}_5/\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ ) dans l'eau à  $70^\circ\text{C}$  pendant 3 heures. Cette méthode présente un avantage considérable, puisqu'elle permet de s'affranchir de l'utilisation de  $\text{KBrO}_3$  qui est un agent cancérigène et surtout on évite la formation de  $\text{Br}_2$  qui est très toxique.

A noter que l'IBX, formé au cours de la préparation, peut lui aussi être utilisé comme agent d'oxydation. Néanmoins ce réactif présente l'inconvénient de ne pouvoir s'utiliser que dans le DMSO, d'un autre côté des mélanges avec des cosolvants (THF, AcOEt,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ...) sont possibles.

Cependant ce réactif d'oxydation est très intéressant à deux égards : (Wirth, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814.)

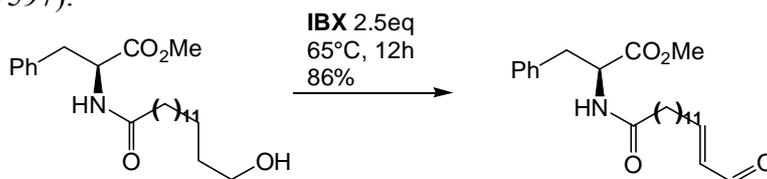
- L'IBX est capable d'oxyder des alcools sur des substrats comportant des fonctions amines et sulfures, ce qui n'est pas toujours le cas du DMP.
- L'IBX est capable d'oxyder un diol-1,2 en dicétone ou en céto-alcool, alors que la plupart du temps le DMP rompt la liaison C-C des diols-1,2.

Dans le même ordre d'idée il est possible d'oxyder, avec l'IBX, des diols 1,4 ce qui conduit à l'obtention de  $\gamma$ -lactols. Ce qui était jusqu'alors impossible en une seule étape. Corey et Palani, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485.

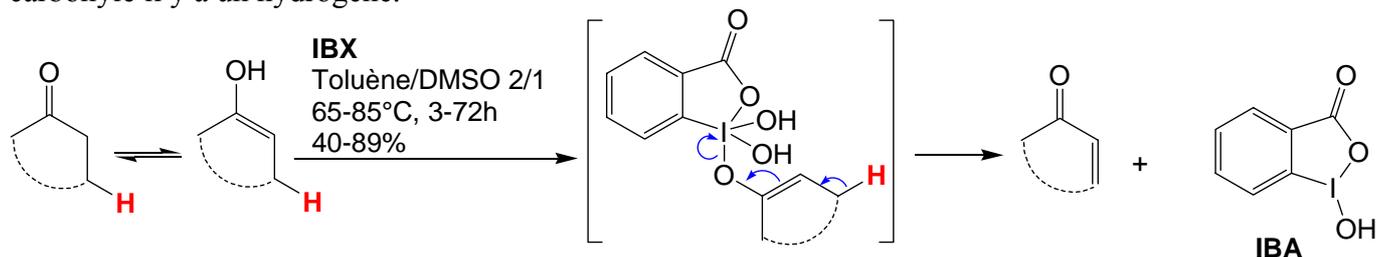


Le grand avantage de l'IBX réside dans le fait de pouvoir oxyder des aminoalcools en dérivés aminocarbonylés et ceux-ci que l'on ait des amines primaires, secondaires, ou tertiaires. Dans le cas des amines primaires et secondaires, il est nécessaire de recourir à l'addition de 1-1.15 équivalent d'acide trifluoroacétique pour protoner l'azote. Dans le cas des amines tertiaire, bien que la protonation soit inutile, il est néanmoins conseillé d'y recourir afin de diminuer le temps de réaction.

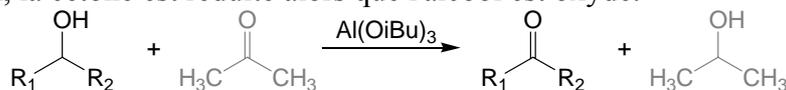
L'autre avantage de l'IBX réside dans le fait qu'il puisse faire des réactions d'oxydation d'alcool directement en dérivé carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé (Nicolaou, K. .C.; Zhong, Y. -L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597).



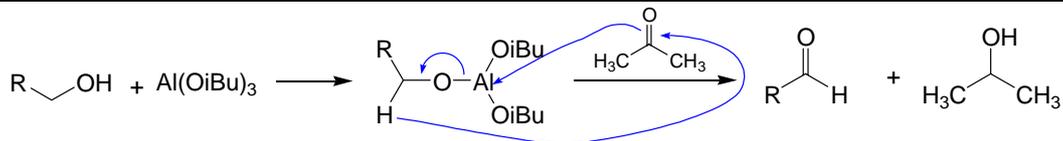
Pour cela il est nécessaire d'ajouter un excès d'IBX, en effet l'opération se fait en deux étapes. La première consiste en une oxydation de l'alcool en dérivé carbonyle, et forme en même temps l'IBA (issu de la réaction de l'IBX avec l'alcool). L'IBA est un produit issu de l'oxydation, mais n'est pas une espèce oxydante. L'excès d'IBX permet donc se fixer sur la forme énole du carbonyle pour conduire à nouveau à la formation d'IBA mais aussi du carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé. Cette réaction n'est possible que si en  $\beta$  du carbonyle il y a un hydrogène.



- **Oxydation d'Oppenauer** : Cette réaction permet d'oxyder un alcool en dérivé carbonyle (cétone ou aldéhyde) par action d'une base ( $\text{Al}(\text{O}i\text{-Bu})_3$ ) en présence d'une cétone (ici l'acétone). A noter que dans cette réaction, la cétone est réduite alors que l'alcool est oxydé.

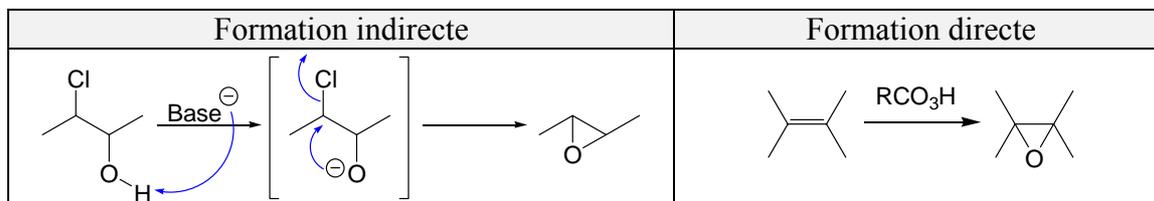


- Mécanisme

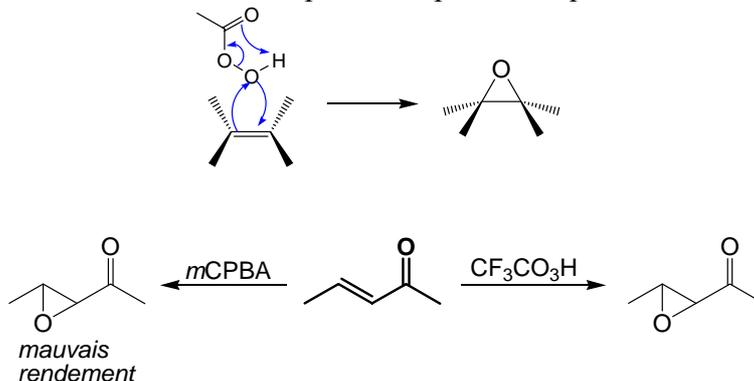


Le même type de réaction existe aussi sous le nom de réduction de Meerwein – Pondorf – Vedleg et permet de réduire un carbonyle en alcool en présence d'un alcool (souvent l'isopropanol).

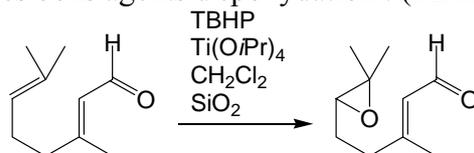
- **Réactions d'époxydation** : Les époxydes peuvent être formés de deux façons, soit par action d'un agent d'oxydation sur une double liaison, soit par substitution nucléophile intramoléculaire.



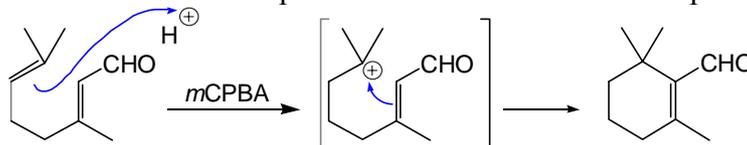
Le mécanisme invoqué lors de la formation directe est un mécanisme de type électrophile. Il est possible d'accélérer la réaction en enrichissant la double liaison à l'aide de groupes donneurs d'électrons. En revanche si on a des groupes attracteurs d'électrons, alors la réaction est plus difficile avec les peracides usuels et il est nécessaire d'avoir recours à des peracides plus exotiques.



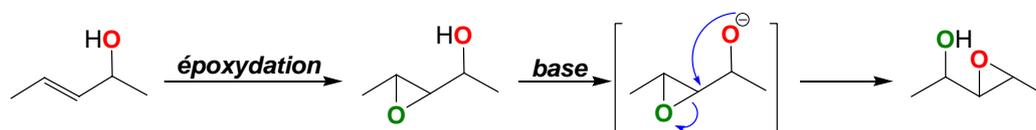
Les peroxydes sont eux aussi de très bons agents d'époxydation : (TBHP : *tert*-ButylHydroPeroxyde)



En effet dans le cas suivant l'utilisation d'un peroxyde permet d'oxyder la double liaison la plus riche en électrons, mais de plus si l'on avait utilisé un peracide une autre réaction compétitive aurait eu lieu.

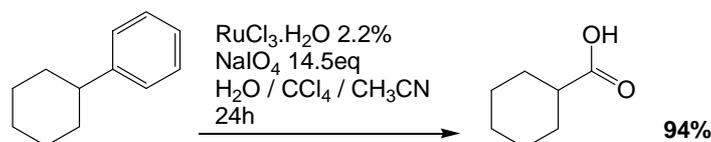


Un dernier cas semble extrêmement intéressant, c'est le cas des alcools allyliques. En effet, il est possible d'oxyder ces alcools (voir l'époxydation de Sharpless dans le chapitre sur les alcools), mais surtout, par action d'une base on peut former un alcoolate qui va pouvoir réagir sur l'époxyde, c'est ce que l'on appelle le réarrangement de Payne (Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3819).

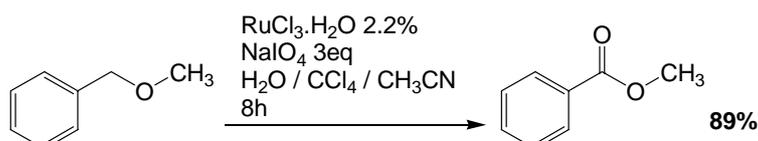


### Réaction impliquant la rupture d'une liaison C-C

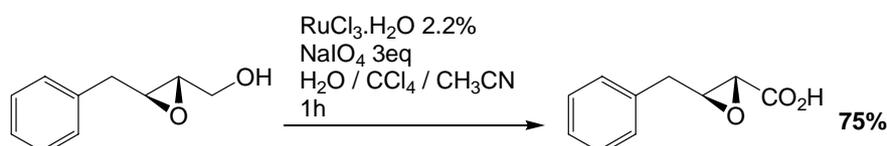
- Oxydation par le tétraoxyde de ruthénium (Sharpless *et al*, *J. Org. Chem.* **1981**, 46/19, 3936-3938). Cette technique d'oxydation permet de transformer, par exemple, un cycle aromatique en un acide carboxylique.



Mais il est à noter que d'autres fonctions peuvent aussi subir une oxydation. Dans certaines conditions l'oxydation peut même être chimiosélective.



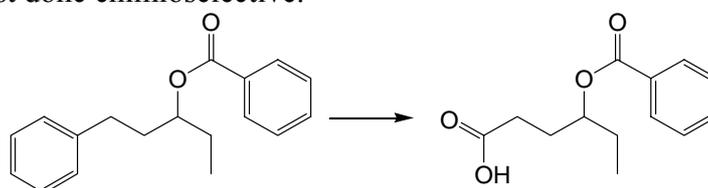
Dans ce cas le cycle aromatique n'est pas touché et ce à cause de la "faible" quantité de NaIO<sub>4</sub>. Autre exemple :



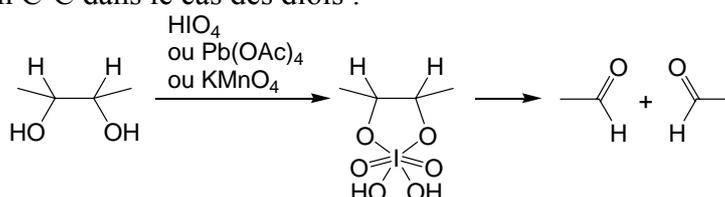
D'autres exemples tout aussi surprenant et utilisant d'autres proportions en RuCl<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O et NaIO<sub>4</sub>, ont aussi été décrits. (Martin *et al*, *J. Org. Chem.* **1990**, 55/6, 1928-1932)

	Coupure oxydante de la double liaison
	Coupure oxydante du diol. Attention, dans ce cas ni le centre asymétrique, ni l'aromatique ne sont touchés

Dans le cas suivant la nature des substituants sur l'aromatique intervient. Dans un cas on a une chaîne aliphatique avec un effet inductif donneur. Dans l'autre cas on a un carbonyle avec un effet mésomère attracteur. L'oxydation est donc chimiosélective.

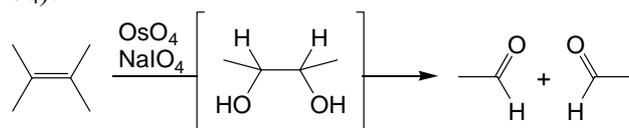


- Coupure de la liaison C-C dans le cas des diols :

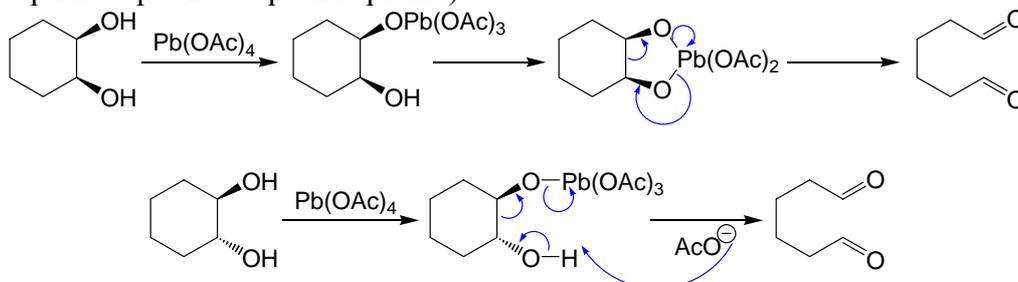


## Réactions d'oxydation

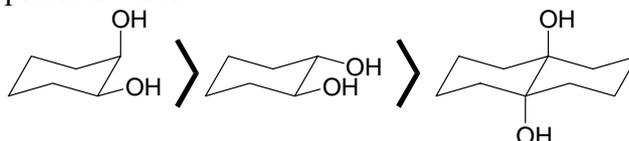
Cas de la coupure oxydante d'une double liaison par action de tétraoxyde d'osmium  $\text{OsO}_4$ , à noter que le métal est en quantité catalytique et qu'il est nécessaire de le régénérer en fin de réaction par action de periodate de sodium ( $\text{NaIO}_4$ ).



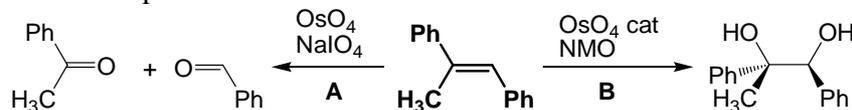
Mécanisme dans le cas de  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  : Cette méthode marche bien sur les cycles dans le cas des diols *cis* et *trans* alors que  $\text{HIO}_4$  (ou  $\text{NaIO}_4$ ) ne marche que dans le cas des diols *cis* (car il y a formation d'un cycle avec l'iode, ce qui n'est pas le cas pour le plomb).



Rapidité de la réaction pour plusieurs diols :



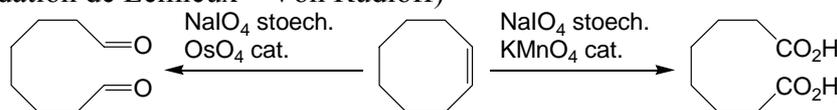
A ce stade il apparaît important de faire un petit résumé: En effet il y a une différence entre dihydroxylation et coupure oxydante de la double liaison. Même si ce sont les mêmes réactifs il existe quelques différences dans les quantités utilisées.



La réaction A se fait en deux étapes :

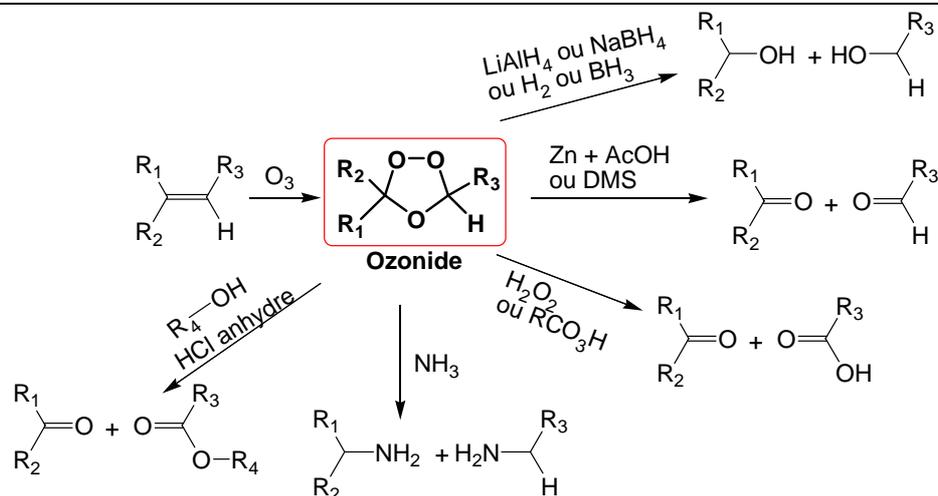
1. Dihydroxylation de la double liaison par  $\text{OsO}_4$ , comme dans le cas de B.
2. Le diol est ensuite coupé (clivé pour faire plus moderne) par  $\text{NaIO}_4$  qui en plus régénère  $\text{OsO}_4$ .

Autre exemple (oxydation de Lemieux – Von Rudloff)



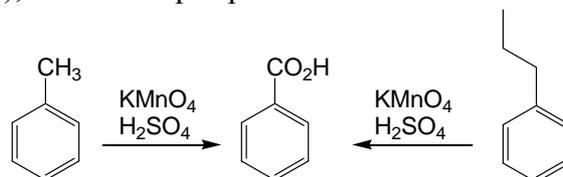
- Coupure d'une double liaison C-C par l'ozone : Cette réaction a déjà été abordée dans le chapitre sur les alcènes. Dans la première étape il se forme un ozonide, l'ozonide est ensuite réduit pour donner divers dérivés.

En pratique, cette réaction s'effectue à  $-78^\circ\text{C}$  où l'on fait buller, dans le milieu réactionnel, de l'oxygène contenant de l'ozone (à 3% ou plus). A bout de quelques minutes la solution devient bleue persistante. Ce qui signifie que l'ozone est en excès et que l'ozonide est formé, il ne reste plus alors qu'à le réduire.

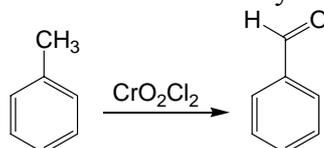


### Réactions impliquant le remplacement d'un hydrogène par un oxygène

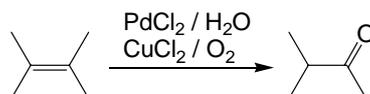
- Oxydation des composés aromatiques : Dans cette réaction on constate que peu importe la nature de la chaîne latérale (aliphatique), elle est coupée pour donner l'acide benzoïque.



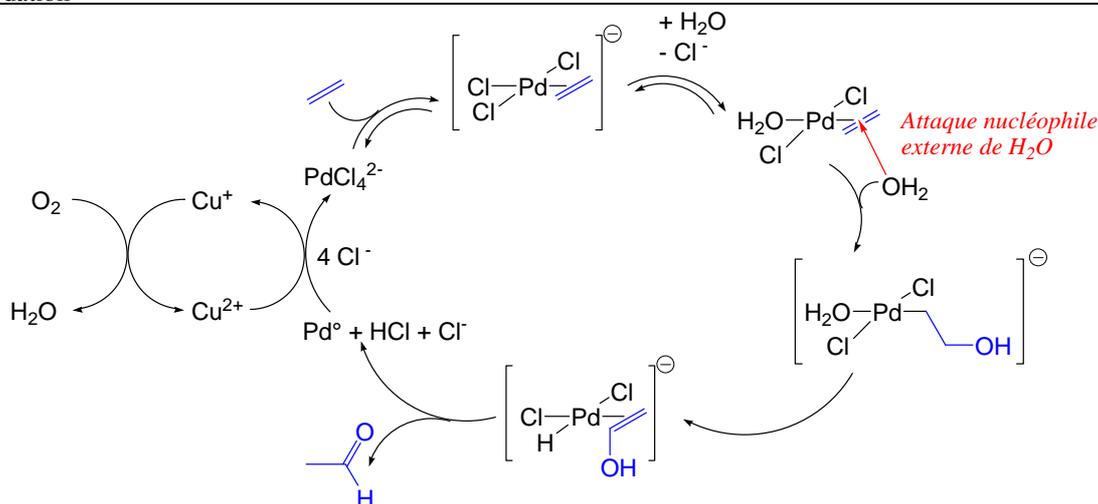
Un oxydant plus doux permet quant à lui de s'arrêter à l'aldéhyde :



- Oxydation des oléfines en aldéhyde ou cétone : Lorsque l'oléfine est l'éthylène, cette réaction porte le nom de procédé Wacker.  $\text{CuCl}_2$  est un cooxydant qui permet en fin de cycle catalytique de réoxyder le palladium.

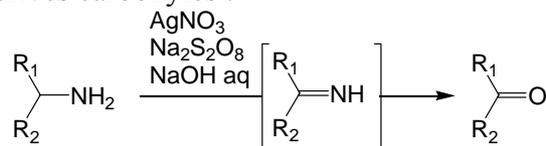


Mécanisme du procédé Wacker, qui reste adaptable à tout autre type d'oléfines (dans le cas de l'éthylène, on obtient après oxydation l'éthanal) :

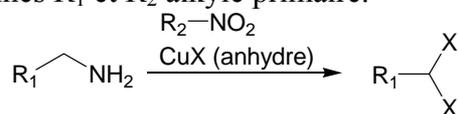


A noter que la réaction marche d'autant mieux que l'on a une oléfine la moins substituée possible. En effet le palladium se coordine le mieux sur une oléfine la moins substituée. De plus la réaction est régiosélective, le groupement hydroxyle (dû à l'introduction de l'eau comme nucléophile externe) vient se mettre sur le carbone le plus substitué.

- Oxydation des amines en dérivés carbonylés :

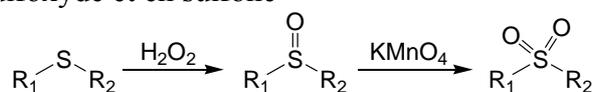


Les amines primaires peuvent être oxydés en imines par action de l'ion Ag<sup>2+</sup> formé *in situ*. L'imine intermédiaire est alors hydrolysée par NaOH pour donner le carbonyle correspondant. De la même façon on peut partir d'une amine pour obtenir un dérivé *gem*-dihalogéné. La seule condition consiste à partir d'une amine primaire avec des chaînes R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> alkyle primaire.



### Réaction où un oxygène est ajouté au substrat

- Oxydation du soufre en sulfoxyde et en sulfone



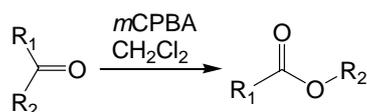
Chose importante à noter, les sulfoxydes sont des composés chiraux. Le soufre du sulfoxyde est un centre asymétrique (ou centre stéréogène), on aura donc deux énantiomères (ou deux diastéréoisomères si la molécule de départ est chirale).

L'oxydation du sulfoxyde en sulfone est plus difficile à faire, c'est pour cette raison que l'on isole facilement les sulfoxydes.

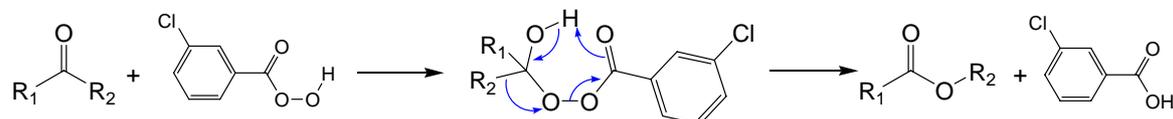


## Réactions d'oxydation

- Réaction de Baeyer-Villiger : Cette réaction forme un ester et c'est le groupement le plus riche en électrons qui migre. (tertiaire > cyclohexyle > secondaire > phényle > primaire > méthyle). Le réarrangement, aussi appelé migration [1,2], se fait avec une totale rétention de stéréochimie pour les groupes  $R_1$  et  $R_2$ .

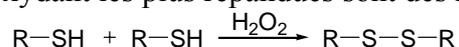


Mécanisme de la réaction :



## Réactions de couplage oxydant

Les réactions de couplage oxydant les plus répandues sont des réactions de dimérisation :



Il y a dans ce cas formation d'une liaison S-S ce qui est important pour les protéines. On parle alors de pont disulfure. Le mécanisme de cette réaction est de type radicalaire, on va générer des radicaux  $RS^\bullet$  qui vont réagir entre eux pour former le produit de dimérisation.

# Réactions de réduction

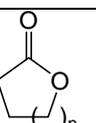
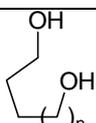
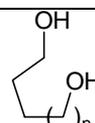
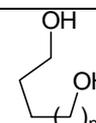
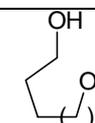
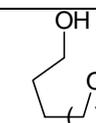
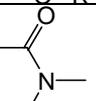
## Généralités

Les réactions de réduction sont souvent difficiles. En effet, les molécules organiques possèdent souvent plusieurs fonctions susceptibles d'être réduites. Il est alors nécessaire de choisir le réactif *ad hoc* qui permettra de réduire la fonction désirée sans toucher aux autres.

Comme pour les oxydations, il existe plusieurs catégories de réaction de réduction :

- Les réactions impliquant le remplacement d'un oxygène (ou d'un halogène) par un hydrogène (ex : un groupe C=O est remplacé par un CH<sub>2</sub>).
- Les réactions dans lesquelles un oxygène est enlevé du substrat et donc remplacé par rien (ex : passage de R-S(O)-R' à R-S-R').
- Les réductions par addition d'hydrogène.
- Les réactions par rupture de liaison (ex: passage de R-O-O-R' à R-OH).
- Les couplages réducteurs (réaction de couplage par action des métaux dissous).

Le tableau suivant résume la tolérance des diverses fonctions organiques en fonction de quelques agents de réduction :

Fonction	NaBH <sub>4</sub>	BH <sub>3</sub>	9-BBN	LiAlH <sub>4</sub>	AlH <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> cat.
						
						
		Pas de réaction	Pas de réaction			
	Pas de réaction					
	Pas de réaction	Pas de réaction	Marche +/-			
	Pas de réaction	Marche +/-	Marche +/-	 + R-OH	 + R-OH	 + R-OH
	Pas de réaction			 + H-N<img alt="Secondary amine" data-bbox="655 675 685 715"/>		
R-CN	Pas de réaction	R- 	Marche +/-	R- 	R- 	R- 
R-NO <sub>2</sub>	Pas de réaction	Pas de réaction	Pas de réaction	R-N=N-R	Pas de réaction	
	Pas de réaction			Pas de réaction	Pas de réaction	

D'après le tableau suivant, on constate que la réduction fait intervenir de l'hydrogène. Une réaction de réduction est donc un transfert d'hydrogène soit sous forme H<sub>2</sub> (c'est le cas de la réduction catalytique), soit "H" (c'est le cas des hydrures comme LiAlH<sub>4</sub> et NaBH<sub>4</sub>) soit H<sup>•</sup> (c'est le cas de la chimie radicalaire, non évoquée dans ce tableau), soit encore des transferts d'électrons ou un transfert chimique.

## Réactions impliquant le remplacement d'un oxygène (ou un halogène) par un hydrogène

Pour faire ces réactions de transfert d'hydrure il existe divers réactifs dont les plus courants sont ici rangés par ordre de réactivité :



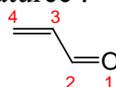
En théorie le bore est capable de donner 4 hydrogènes, mais ça c'est la théorie, car en pratique ce n'est pas le cas. En effet, lorsque le bore donne un hydrogène, il fixe un oxygène et donc l'encombrement autour de l'atome de bore devient de plus en plus important. Conclusion: en pratique on utilise toujours 2 équivalents d'agent de réduction.

A partir de  $\text{LiAlH}_4$ , il est possible de créer des espèces du type  $\text{LiAlH}(\text{XR})_3$  où X est un hétéroatome. Ces espèces sont intéressantes car elles vont permettre une meilleure sélectivité selon la théorie HSAB développée au chapitre sur les dérivés carbonylés.

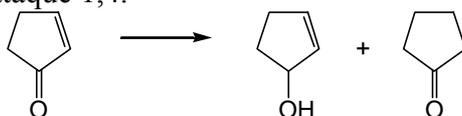


$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$  est un réactif plus dur que  $\text{LiAlH}_4$  (toujours selon la théorie HSAB), alors que  $\text{LiAlH}(\text{SMe})_3$  est plus mou que  $\text{LiAlH}_4$ .

Exemple pour la réduction d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée :



On a vu précédemment, au chapitre sur les carbonyles, que les réactifs durs font une attaque 1,2 alors que les réactifs mous font une attaque 1,4.

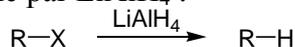


$\text{LiAlH}_4$	15%	85%	attaque 1,4
$\text{LiAlH}(\text{OMe})_3$	93%	7%	attaque 1,2
$\text{LiAlH}(\text{SMe})_3$	5%	95%	attaque 1,4

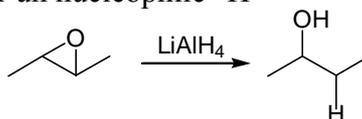
Dernier point important à noter :  $\text{LiAlH}_4$ , est insoluble dans le milieu, on aura donc une réaction en phase hétérogène. En revanche, les composés tels que  $\text{LiAlH}(\text{XR})_3$  sont solubles dans le milieu réactionnel, on a donc une réaction en phase homogène.

- Quelques exemples de réduction par l'hydrure "H" :

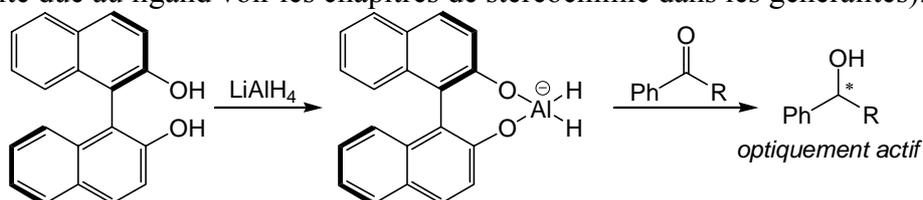
- Réduction d'un dérivé halogéné par  $\text{LiAlH}_4$  :

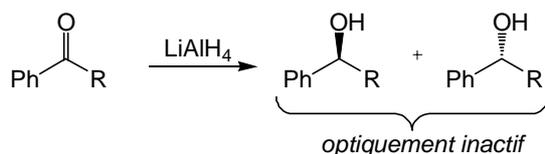


- Ouverture d'un époxyde par un nucléophile "H"

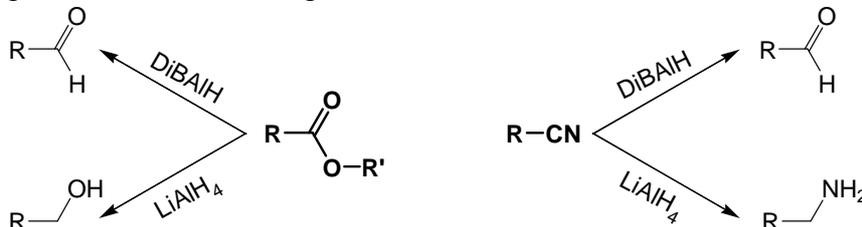


- Réduction asymétrique : En complexant l'espèce réductrice à un ligand chiral comme le binaphtol, il est possible de réduire une cétone achirale en alcool chiral (pour comprendre la chiralité due au ligand voir les chapitres de stéréochimie dans les généralités).

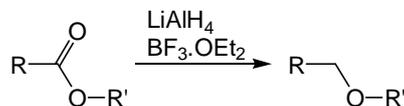




Le DiBAL (aussi noté DiBALH, pour **Di**iso**B**utyl**Al**uminium**H**ydrid) est lui aussi un agent de réduction mais pas aussi fort que LiAlH<sub>4</sub>, il est donc plus sélectif.

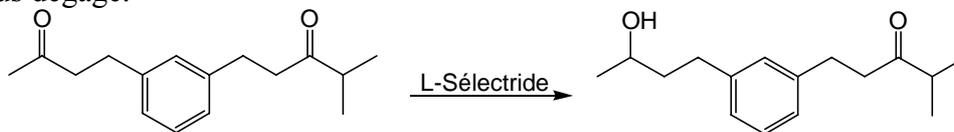


Cette réduction est d'autant plus intéressante que l'on voit que selon l'hydrure utilisé on peut réduire un ester soit en aldéhyde soit en alcool primaire. De plus en ajoutant un acide de Lewis, ici BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, il est possible de réduire l'ester en éther.

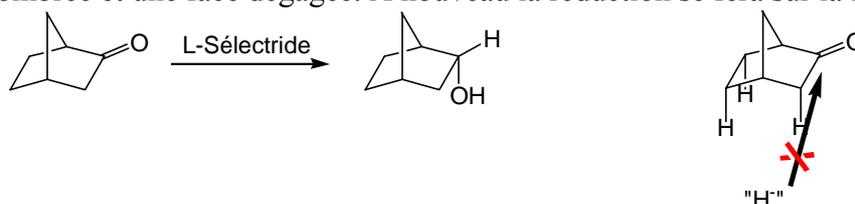


- Sélectrides : Les sélectrides sont des boranes encombrés. Il existe 3 sélectrides le L-Sélectride LiBH(*s*Bu)<sub>3</sub>, le N-Sélectride NaBH(*s*Bu)<sub>3</sub>, et le K-Sélectride KBH(*s*Bu)<sub>3</sub>.

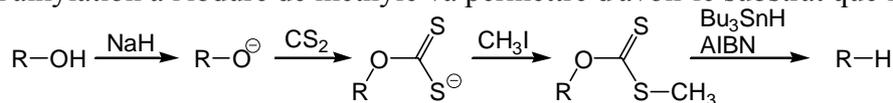
L'exemple suivant montre comment, en encombrant l'atome de bore, on peut réduire sélectivement une fonction carbonyle par rapport à une autre. En effet, le borane étant déjà bien encombré, on va réduire le carbonyle le plus dégagé.



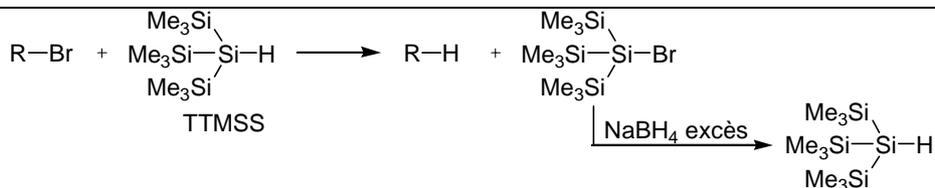
De même, sur les composés de type norbornanes (issus souvent des cycloadditions de Diels-Alder), il existe une face encombrée et une face dégagée. A nouveau la réduction se fera sur la face dégagée.



- Réduction suivant un processus radicalaire : Par réaction radicalaire il est possible de réduire un alcool. La première étape consiste en la formation d'un alcoolate qui par réaction avec CS<sub>2</sub> donnera un xanthate dont l'alkylation à l'iodure de méthyle va permettre d'avoir le substrat que l'on pourra réduire.



De même il est aussi possible par réduction radicalaire de réduire un dérivé halogéné. L'exemple suivant montre une de ces réductions en utilisant le TTMSS comme propagateur de radicaux, à la place de Bu<sub>3</sub>SnH. En effet, l'hydrure de tributyle étain est hautement toxique, mais d'un autre coté le TTMSS coûte environ 75€ le gramme...



A noter que bien que très intéressantes ces réductions radicalaires sont sujettes à caution. En effet, la chimie des radicaux est une chimie à part entière (voir le chapitre des réactions radicalaires), il est donc nécessaire de bien étudier le substrat à réduire avant de se lancer dans une réduction radicalaire, de façon à éviter les réactions parasites comme des cyclisations etc...

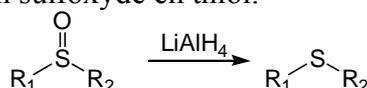
Le tableau suivant résume l'action des hydrures les plus courants :

Hydruire	Remarques
<b>LiAlH<sub>4</sub></b>	<p>C'est un hydruire très général, il réduit la plupart des groupes tels que : aldéhydes, cétones, les acides et leurs dérivés, les nitriles, les dérivés halogénés, les alcools propargyliques, certains dérivés nitro aliphatiques</p> $  \begin{array}{ccc}  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{H, R} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{---} \\ \text{H, R} \end{array} & \text{---CN} \longrightarrow \text{---CH}_2\text{-NH}_2 \\  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{OH} \\ \text{OR} \\ \text{Cl} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} & \text{---NO}_2 \longrightarrow \text{---NH}_2 \\  & \text{---X} \longrightarrow \text{---H}  \end{array}  $ <p>A noter que dans le cas des dérivés nitro aromatiques, la réduction donne des diazos. De même, comme nous l'avons vu plus haut, la réduction de cétone <math>\alpha,\beta</math>-insaturées donne un mélange de composés de réduction 1,2 et 1,4. De plus, la réduction d'ester sulfoniques donne souvent un mélange de composés où les liaisons C-O et S-O sont rompus.</p>
<b>LiAlH(OMe)<sub>3</sub></b>	<p>D'après la théorie HSAB, LiAlH(OMe)<sub>3</sub> est un réactif plus dur que LiAlH<sub>4</sub>, pourtant c'est un réducteur plus doux, c'est ainsi qu'on l'utilise pour la réduction des chlorures d'acides et des esters en aldéhydes, entre autres.</p> $  \begin{array}{ccc}  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{H, R} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{---} \\ \text{H, R} \end{array} \\  \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{OR} \\ \text{Cl} \\ \text{NR}_2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} \longleftarrow \text{---CN}  \end{array}  $ <p>Les esters sont réduits moins facilement que les aldéhydes et les cétones. Pour les cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées on a essentiellement du produit de réduction 1,2.</p>
<b>LiAlH(O<math>t</math>Bu)<sub>3</sub></b>	<p>Même chose que pour LiAlH(OMe)<sub>3</sub> mais grâce à la présence du groupe <math>t</math>Bu ce réducteur est encore plus sélectif (réduction plus diastéréosélective pour les cétones).</p>
<b>Red-Al<sup>®</sup></b>	<p>Son action est similaire à celle de LiAlH<sub>4</sub>. Néanmoins, ce composé est soluble dans les solvants organiques. Les nitriles sont réduits en aldéhydes, et les aldéhydes aromatiques en méthyles aromatiques.</p> $  \begin{array}{ccc}  \text{---CN} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} & \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{CH}_3 \end{array} \\  \begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{---} \end{array} \longleftarrow \text{Red-Al}^{\text{®}} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \\ \text{4} \quad \text{3} \quad \text{2} \quad \text{1} \end{array} \xrightarrow[\text{Cu}^+]{\text{Red-Al}^{\text{®}}} \begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{---} \end{array}  \end{array}  $ <p>La réduction des cétones <math>\alpha,\beta</math>-insaturées se fait en 1,2, si l'on ajoute en plus du cuivre (I) alors on a une réduction 1,4.</p>

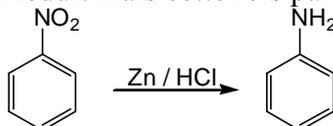
Hydruure	Remarques
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	Réducteur assez doux, qui permet de réduire les cétones, les aldéhydes, les chlorures d'acide ainsi que les imines, et les ions iminiums. Les esters et autres dérivés d'acide réagissent lentement ou pas du tout. Les dérivés halogénés ne sont pas facilement réduits, quand aux époxydes leur réduction est très lente.
<b>LiBH<sub>4</sub></b>	LiBH <sub>4</sub> est plus fort que NaBH <sub>4</sub> , ce qui bien sûr engendre une plus faible sélectivité et ainsi LiBH <sub>4</sub> permet de réduire les esters.
<b>Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub></b>	Même chose que pour NaBH <sub>4</sub> la seule différence s'observant au niveau de la diastéréosélectivité de la réduction qui fait intervenir un modèle chélaté. Cette diastéréosélectivité est en générale supérieure à celle observée avec NaBH <sub>4</sub> .
<b>NaBH<sub>4</sub>.CeCl<sub>3</sub></b>	Même chose que pour NaBH <sub>4</sub> , mais ici comme pour Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> la réduction se fait avec un modèle chélaté. L'autre grande différence avec NaBH <sub>4</sub> , c'est lorsque l'on réduit des cétones α,β-insaturées. En effet, avec NaBH <sub>4</sub> on a un mélange 1,2 et 1,4 (1,4 en faible proportion). Alors qu'avec l'addition de CeCl <sub>3</sub> on a essentiellement de l'addition 1,2.
<b>MBH(O<sub>2</sub>R)<sub>3</sub></b>	M est un métal, et le groupe (O <sub>2</sub> R) est formé à partir de RCO <sub>2</sub> H. Bon agent de réduction pour les imines et les énamines. Son pouvoir réducteur dépend du solvant de la réaction ainsi que de la nature du groupe R. A noter deux réactions parasites : Avec les amines une alkylation peut être observée, avec les alcènes on observe parfois des hydroborations.
<b>LiBHEt<sub>3</sub></b>	Aussi appelé ' <i>Super hydruure</i> ', c'est un agent de réduction fort. Il réduit les dérivés halogénés selon un mécanisme de type S <sub>N</sub> 2. Il permet aussi de réduire les esters sulfoniques par rupture de la liaison C-O.
<b>MBH(<i>s</i>Bu)<sub>3</sub></b>	Ici M est un métal (Na, Li, K). Les sélectrides sont utilisés essentiellement pour réduire les aldéhydes et les cétones, ils sont utilisés lorsque l'on veut faire une réduction hautement diastéréosélective.
<b>NaBH<sub>3</sub>CN</b>	Permet des réductions à pH neutre voire pH acide. Ainsi les dérivés halogénés sont réduits à pH neutre, les aldéhydes et les cétones peuvent être réduits à pH = 4 ou plus bas encore. Les dérivés d'acide carboxylique sont non réactifs.

### Réduction dans laquelle un oxygène est enlevé du substrat

Pour ce genre de réactions, à nouveau on pourra utiliser des hydrures tels que LiAlH<sub>4</sub>. C'est le cas notamment lorsque l'on veut réduire un sulfoxyde en thiol.

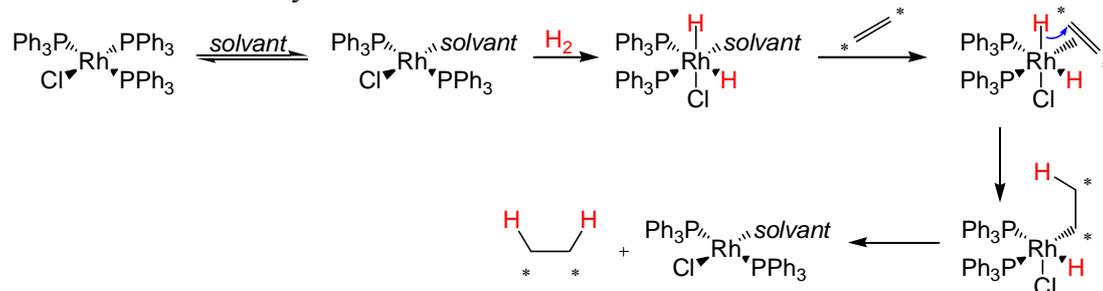


Les groupes nitro peuvent eux aussi être réduits mais cette fois par action d'hydrogène formé *in situ*.

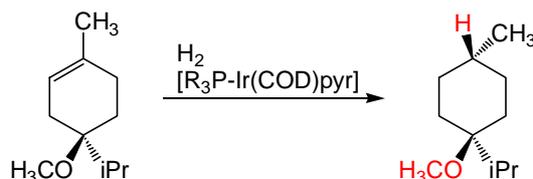




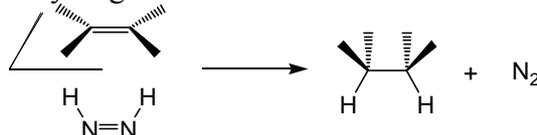
- Mécanisme d'action du catalyseur :



Le catalyseur de Crabtree est quant à lui un catalyseur de *syn* hydrogénation pour les groupes : -OH ; -CONR<sub>2</sub>; -COOR; -OR



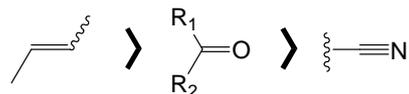
**Hydrogénation par transfert chimique :** Pour cela on utilise le diimide que l'on forme *in situ*, c'est un agent de *syn* hydrogénation. Cette hydrogénation est stéréosélective sur la face la plus dégagée.



Méthodes de préparation du diimide :

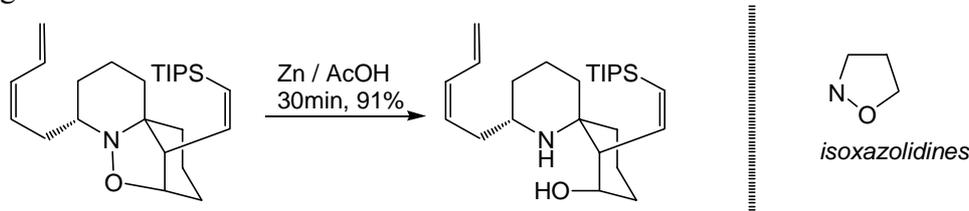


A noter que cet agent de réduction permet aussi de réduire d'autres fonctions comme les cétones et les nitriles. Néanmoins on peut établir l'ordre de réactivité suivant :



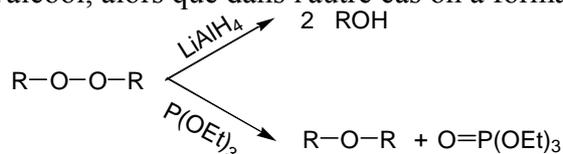
### Réduction par rupture de liaison

La section suivante aborde le cas de la réduction par rupture d'une liaison azote-oxygène. Dans le cas suivant la liaison rompue est remplacée par deux liaisons, une liaison azote-hydrogène et une autre oxygène-hydrogène. C'est le cas de la réduction des isoxazolidines :

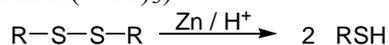


Ici l'agent de réduction est du zinc métallique en milieu acide (Smith, C. J.; Holmes, A. B.; Press, N. J. *Chem. Commun.*, **2002**, 1214-1215).

Cas des peroxydes : Deux types de ruptures possibles, dans un cas on a une réduction avec formation de deux molécules d'alcool, alors que dans l'autre cas on a formation d'un éther.

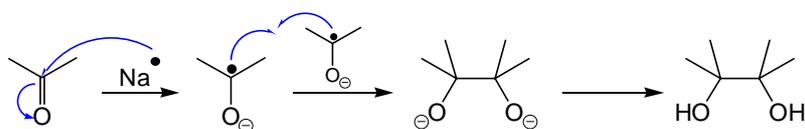


Cas des disulfides : Dans ce cas on forme deux diols, mais il est à noter qu'il existe plusieurs agents de réduction tels que (LiAlH<sub>4</sub>, KBH(OiPr)<sub>3</sub>).



### Couplages réducteurs (action des métaux dissous)

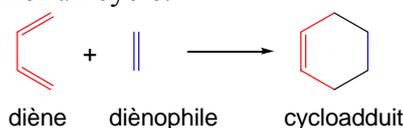
L'action des métaux dissous sur un carbonyle va permettre de générer un radical sur le carbone qui porte l'oxygène d'où la réaction de couplage entre les deux radicaux (voir le chapitre sur la chimie radicalaire).



# Cycloadditions

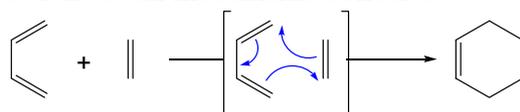
## Généralités

Les cycloadditions sont des réactions mettant en jeu deux partenaires. Au cours de la réaction, les deux partenaires vont se lier pour former un cycle.

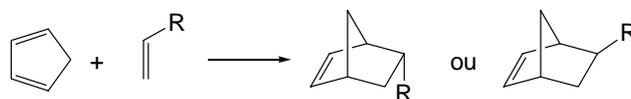
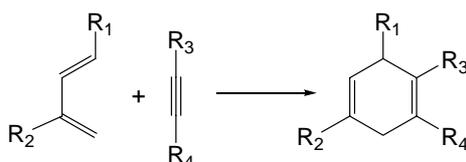
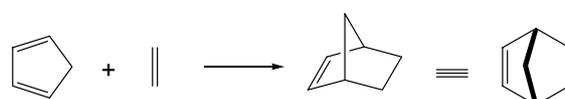


L'exemple ci-dessus représente une cycloaddition de type [4+2] aussi appelé réaction de Diels-Alder. Réaction de [4+2] signifie qu'un des partenaires possède 4 électrons qu'il peut mettre en jeu, et l'autre possède 2 électrons. La réaction met donc en jeu 6 électrons. Or pour former une liaison (ici on en forme deux) il faut 2 électrons. Conclusion, dans notre cas on utilise 4 électrons, il en reste 2 que l'on retrouve sous la forme d'une liaison  $\pi$  dans la partie appartenant initialement au diène. Le partenaire à 4 électrons est le diène (diène, deux doubles liaisons) et le partenaire à 2 électrons est le diénophile (entité qui veut s'ajouter à un diène). Le produit de la réaction est un cycloadduit.

Le mécanisme postulé pour la réaction est un mécanisme concerté :



La réaction de cycloaddition peut aussi être une réaction de type [3+2], [2+2]. De plus, les partenaires peuvent avoir des structures un peu plus compliquées et présenter des substitutions. Voici quelques exemples de [4+2] :

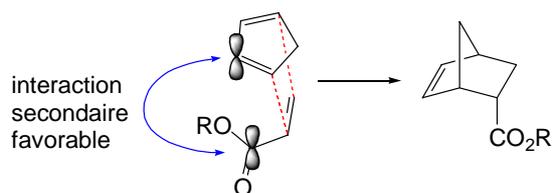


Dans ce dernier exemple, on remarque un nouveau problème. En effet avec un diénophile substitué, il peut y avoir formation de deux composés : le composé dit **endo** et le composé dit **exo**. Le choix du composé majoritaire se fait à un niveau orbitalaire (dont nous verrons quelques notions plus loin), tout dépend de la façon dont le diénophile va s'approcher :

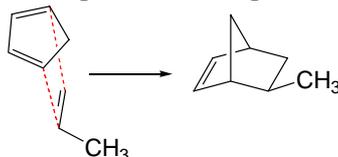


On voit donc qu'il y a deux types d'approche possibles pour le diénophile. Chaque type d'approche donne un produit différent. La première donne le produit **endo**, quant à la seconde elle donne le produit

**exo**. Le type d'approche dépend de la nature du groupe R. Si R est capable de former des interactions secondaires favorables avec le diène alors on aura le composé **endo**, sinon on aura le composé **exo**. S'il n'y a pas d'interactions secondaires favorables alors la forme **exo** est privilégiée et ce pour des raisons d'encombrement.

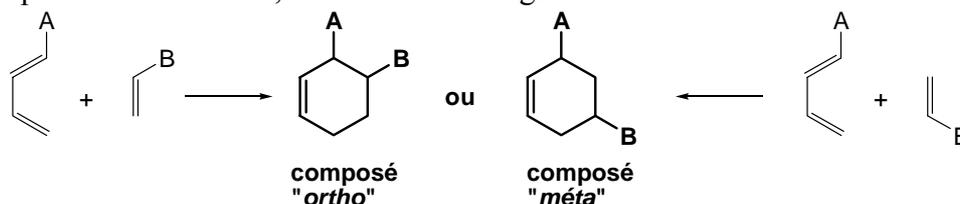


Ici notre diénophile s'approche du diène par la face inférieure mais il est à noter que le même résultat est obtenu si le diénophile s'approche par la face supérieure.

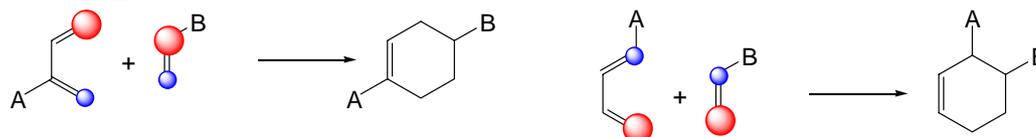


Pour que la réaction ait lieu le plus facilement, il faut que les niveaux des orbitales frontières des deux partenaires soient le plus proche possible. C'est-à-dire qu'il faut que la différence d'énergie entre la LUMO (orbitale la plus basse vacante) et l'HOMO (orbitale la plus haute occupée) soit la plus faible possible. C'est le cas lorsque le diénophile est appauvri en électrons (LUMO basse) et que le diène est enrichi en électrons (HOMO haute).

Un autre problème intervient, c'est celui de la régiosélectivité de la réaction :

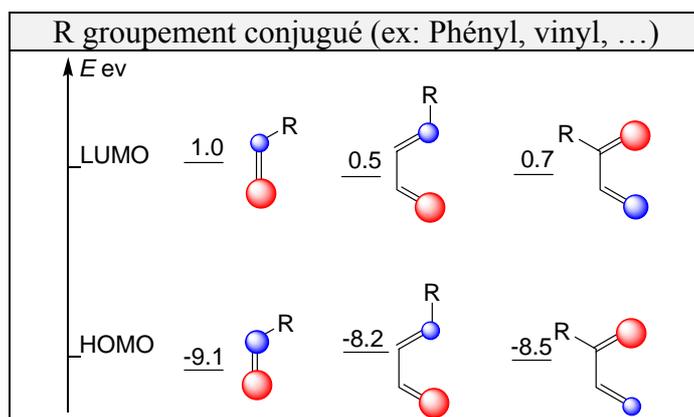


Pour cela on étudie les coefficients des orbitales frontières. Deux gros coefficients s'associent et deux petits s'associent.



### Tableau des énergies relatives

R électrodonneur (ERG : Electron Releasing Group, en anglais)	R électroattracteur (EWG : Electron Withdrawing Group, en anglais)



Le tableau ci-dessus regroupe les énergies des orbitales frontières pour les divers diènes et diénophiles. Ainsi il permet de connaître la régiosélectivité puisqu'il suffit, en gros, d'associer les boules rouges ensemble et de même pour les bleus.

L'exemple suivant illustre l'utilisation de ce tableau :

Le diène est stabilisé par un groupe méthyle, donc donneur. Sa LUMO est à +2.3eV et sa HOMO à -8.7eV	Le diénophile est substitué par un groupe attracteur. Sa LUMO est à 0eV et sa HOMO à -10.9eV.

Faisons donc le calcul de la différence des niveaux d'énergies :

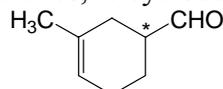
$$\Delta E = \text{LUMO}(\text{diène}) - \text{HOMO}(\text{diénophile}) = 13.2\text{eV}$$

$$\Delta E = \text{LUMO}(\text{diénophile}) - \text{HOMO}(\text{diène}) = 8.7\text{eV}$$

Il y aura donc interactions entre la LUMO du diénophile et la HOMO du diène.

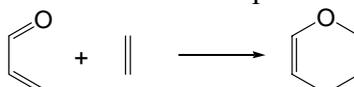


D'après l'étude des coefficients orbitales, le cycloadduit formé est :

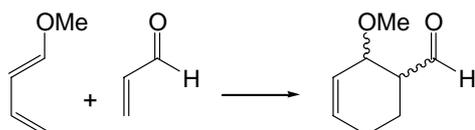


De plus, à cause des interactions secondaires favorables on sait que l'on forme le cycloadduit endo, mais ici le composé est racémique. En effet, il y a 50% d'approche du diénophile par la face supérieure et 50% d'approche par la face inférieure.

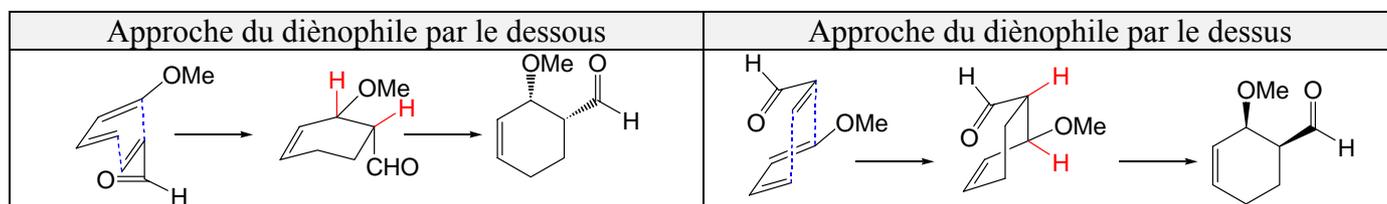
Pour les réactions de Diels-Alder, il existe aussi une autre particularité, on a vu que ces réactions étaient des [4+2] avec des électrons provenant de liaisons carbone-carbone. Il est possible d'avoir des réactions dites d'hétéro Diels-Alder, c'est-à-dire le cas où l'on n'a pas de double liaison carbone-carbone, mais une double liaison carbone-hétéroatome. C'est le cas pour les carbonyles.



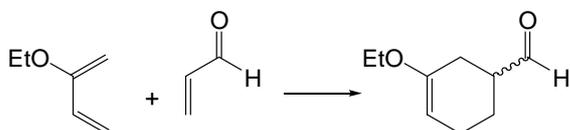
## Réactions intermoléculaires



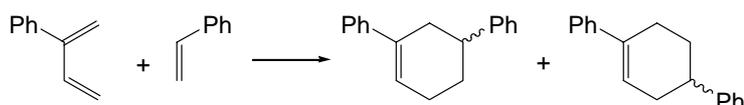
Interaction entre HOMO du diène et LUMO du diénophile. Le produit majoritaire est l'endo, car il y a des interactions secondaires dues à la présence de l'aldéhyde. Ici, on recherche la configuration relative des deux centres stéréogènes.



Pour obtenir le produit *trans* il faut faire une approche exo.



Dans ce cas, on obtient un mélange de racémiques, on ne peut pas déterminer la configuration absolue du centre asymétrique. Les deux types d'approches du diénophile (par le dessus, ou le dessous) sont possibles.



Dans ce cas, on obtient un mélange de deux composés, car la différence d'énergie entre HOMO du diène et LUMO du diénophile, est proche de celle entre LUMO du diène et HOMO du diénophile.

Conformation <i>s-cis</i> , entre la double liaison et le carbonyle.	Conformation <i>s-trans</i> , non favorisée à cause de la gêne stérique.
	<p>Formation du produit endo majoritaire, car il existe des interactions secondaires entre le diène et l'aldéhyde. L'approche du diène se fait par la face la moins encombrée du diénophile, c'est-à-dire par la face avant.</p> <p><b>ATTENTION</b> : Ici 'A' représente un acide de Lewis.</p>

## Réactions intramoléculaires

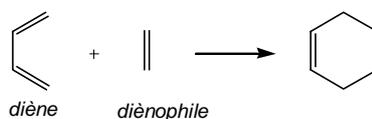
	<p>Ici on choisit la forme <i>s-cis</i>, qui est la moins encombrée. L'approche du diène sur le diénophile se fait par la face arrière, à cause de la présence du groupement Phényle en avant du plan.</p>
	<p>Les deux cycles ont une jonction trans.</p>
	<p>Cette réaction se fait avec une très bonne sélectivité grâce au phénomène de <math>\pi</math>-staking (c'est-à-dire interactions <math>\pi</math>-<math>\pi</math>) Il faut une certaine distance maximum et minimum pour que ce système soit favorable. Pour voir si on a un phénomène de <math>\pi</math>-staking, on fait l'expérience avec le groupement <math>-\text{CH}_2\text{Ph}</math> et avec le groupement <math>-\text{CH}_2\text{-cycloC}_6\text{H}_{12}</math>. Si la sélectivité est meilleure avec <math>-\text{CH}_2\text{Ph}</math>, on dit qu'il y a <math>\pi</math>-staking.</p>

	<p>La régiosélectivité de la réaction est imposée par le lien ortho. La stéréosélectivité est endo.  Le produit minoritaire est obtenu par une approche exo. Avec l'approche exo on obtient le composé à jonction trans.</p>
<p>Approche exo :</p>	

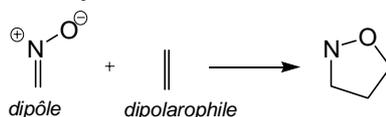
## Réactions 1,3-Dipolaires

Les réactions 1,3-dipolaires sont aussi des réactions de cycloaddition. Elles font intervenir un dipôle c'est-à-dire une espèce qui possède des charges mais qui est globalement neutre, et un dipolarophile qui a donc une certaine affinité pour le dipôle.

### • Réaction de Diels-Alder

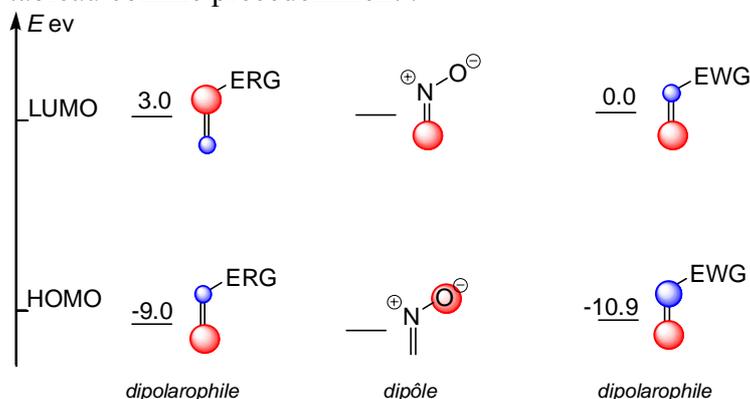


### • Réaction 1,3-Dipolaire



En générale, si le dipolarophile est substitué par un groupe électroattracteur (EWG), alors on a réaction entre la HOMO du dipôle et la LUMO du dipolarophile. En revanche, si le dipolarophile est substitué par un groupe électrodonneur (ERG), alors on a réaction entre la HOMO du dipolarophile et la LUMO du dipôle.

On peut donc établir un tableau comme précédemment :

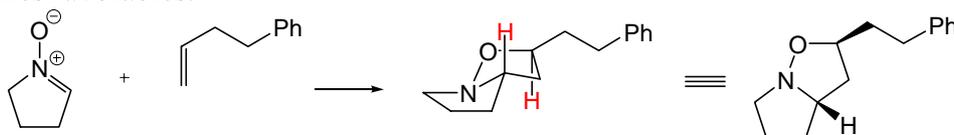


Il existe un grand nombre de dipôles dont seulement quelques uns sont représentés ici. A noter que pour ces dipôles il y a des formes limites mésomères dont il faudra tenir compte pour écrire la structure du cycloadduit. Dans le tableau suivant on a fait figurer plusieurs fois dans la même molécule le groupe R. Ce groupe R représente un groupe quelconque et peut être différent à chaque fois.

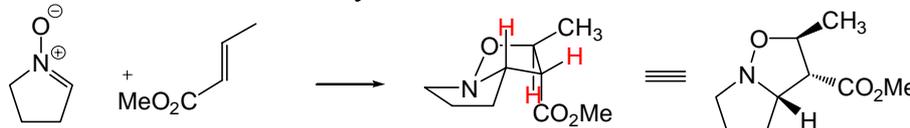
Famille	Formule
Diazoalcanes	$\text{R}-\text{N}^{\oplus}\equiv\text{N}^{\ominus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{R}$
Azoture	$\text{R}-\text{N}^{\oplus}\equiv\text{N}^{\ominus}-\text{N}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{N}-\text{R}$
Ylure de nitrile	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{R}$
Oxyde de nitrile	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R}$
Ylure d'azométhine	$\text{R}-\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{R}$
Nitrone	$\text{R}-\text{C}=\text{N}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R}$
Oxyde de carbonyle	$\text{R}-\text{C}=\text{O}^{\oplus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R} \longleftrightarrow \text{R}-\text{C}^{\oplus}=\text{O}^{\ominus}-\text{O}^{\ominus}-\text{R}$

## Exemples en série cyclique

- Cas d'un groupe électrodonneur, de plus on forme le produit *exo* car on n'a pas d'interactions secondaires favorables.

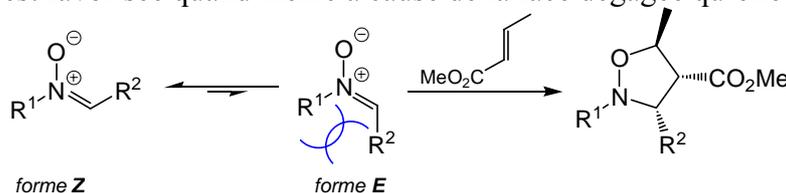


- Cas d'un groupe électroattracteur donc une régiosélectivité inverse par rapport au cas précédent. De plus on forme l'adduit *endo* car il y a des interactions secondaires favorables.

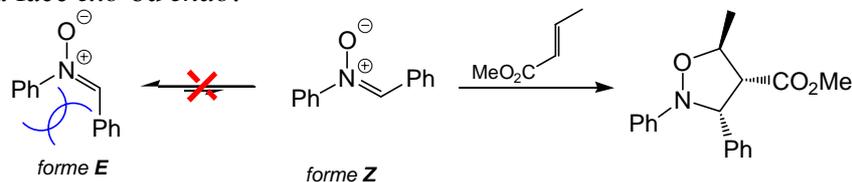


## Exemples en série acyclique

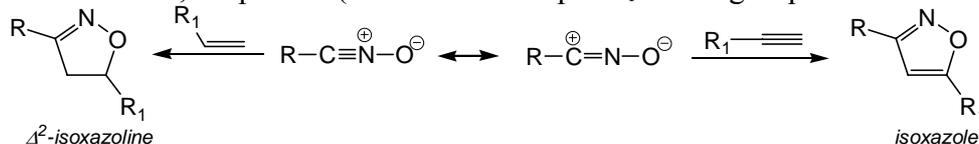
- En série acyclique, on a un problème d'isomérisation des nitrones acycliques : Il y a favorisation de la forme *Z* car la forme *E* provoque des interactions stériques gênantes. Cependant, l'approche sur la forme *E* est favorisée quand même à cause de la face dégagée qu'elle propose.



- Cas particulier des phényles : Dans ce cas les deux extrêmes sont volumineux, l'équilibre n'est donc pas déplacé vers la forme *E*. Il faut donc regarder le dipolarophile pour savoir si l'approche se fera sur la face *exo* ou *endo*.



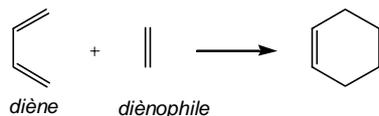
Autre exemple de réaction 1,3-dipolaire (dans notre exemple R<sub>1</sub> est un groupe électrodonneur) :



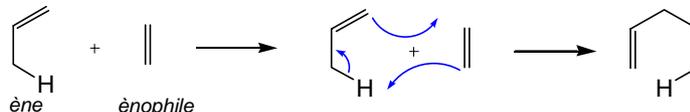
**Ene réactions**

Comme pour les autres cycloadditions, la ène réaction se fait entre un "ène" et un "énophile".

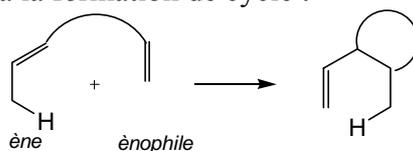
- **Réaction de Diels-Alder**



- **Ene réaction**

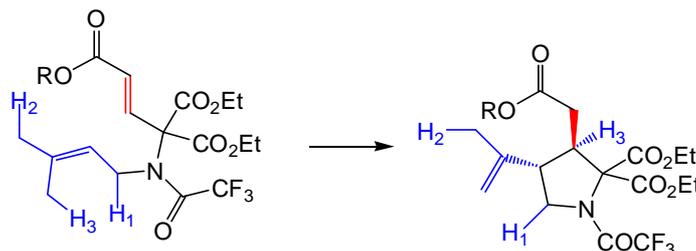


La nature de l'énophile peut être assez variée : alcènes, alcynes, carbonyles, thiones, imines, et d'autres. La version intramoléculaire conduit à la formation de cycle :

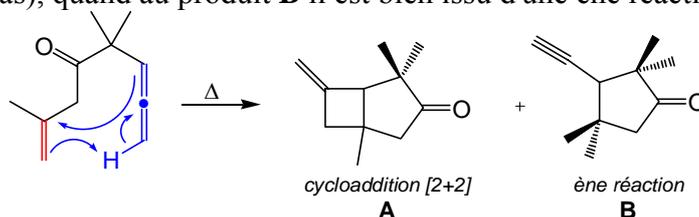


Quelques exemples :

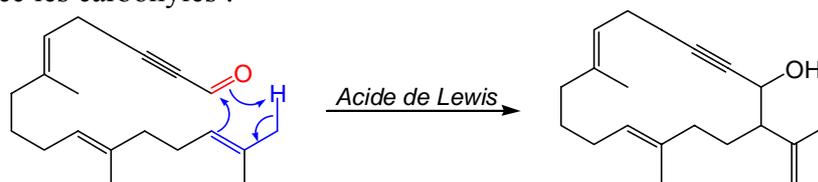
- Réactions avec les alcènes : Choix des deux partenaires : Dans ce cas, on a un seul **énophile** possible. Par contre, on a le choix entre 3 **ènes**. Si on implique H<sub>1</sub> dans la réaction, on aura alors un H secondaire, ce qui n'est pas bon pour des raisons stériques, de plus on formerait un cycle à 7. Reste à faire le choix entre H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>, on prend le plus dégagé c'est-à-dire H<sub>3</sub>. R est un groupe chiral.



- Autre exemple de réaction entre un énophile qui n'est autre qu'un alcène et un ène qui est un allène. Dans ce cas particulier deux produits se forme. Le produit **A** est issu d'une réaction de [2+2] (voir plus bas), quand au produit **B** il est bien issu d'une ène réaction.



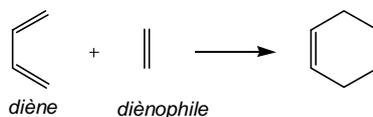
- Réactions avec les carbonyles :



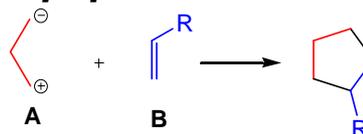
**Réactions de [3+2]**

La réaction de [3+2] est aussi appelée réaction d'annélation assistée par les métaux de transition. Par analogie avec la réaction de Diels-Alder, cette annélation fait intervenir 2 partenaires. Le partenaire **A** possède 3 électrons qui est formé par action d'un métal de transition, et le partenaire **B** qui est une espèce à deux électrons (Troost, B. M. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5972, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2326).

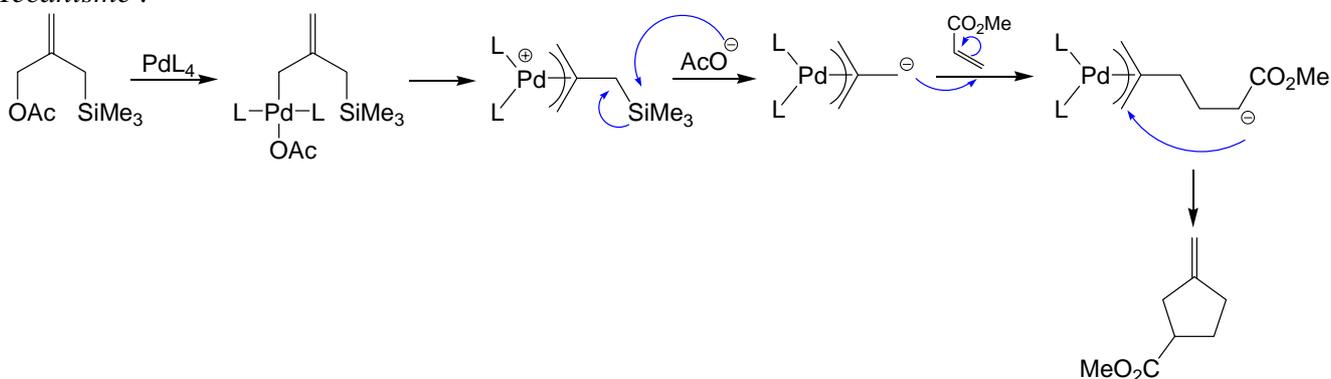
- **Réaction de Diels-Alder**



- **Réaction de [3+2]**

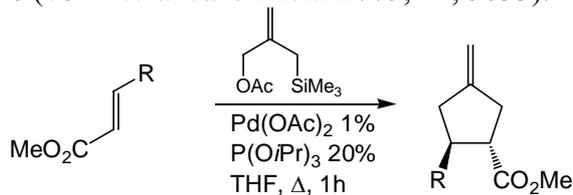


Mécanisme :

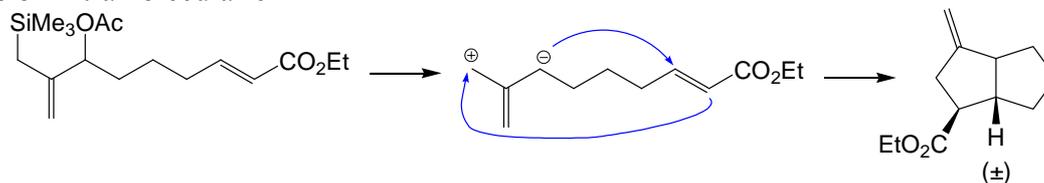


Exemples :

- Version intermoléculaire (voir *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5033).



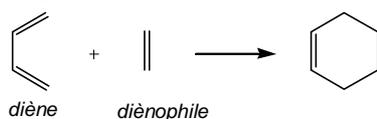
- Version intramoléculaire



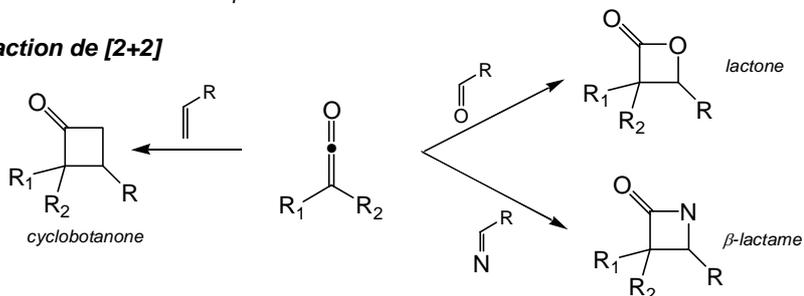
**Réactions de [2+2]**

La réaction de [2+2] fait intervenir deux partenaires mettant en jeu chacun deux électrons. L'approche des deux partenaires est perpendiculaire.

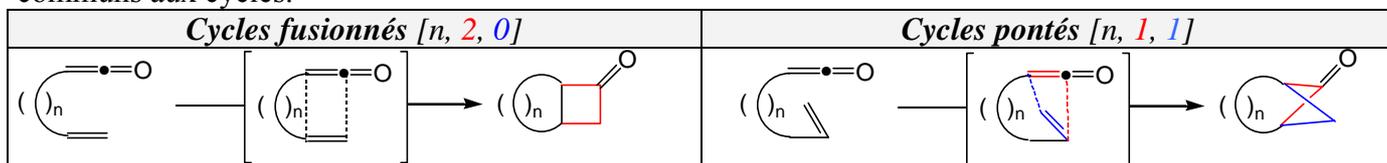
- **Réaction de Diels-Alder**



- **Réaction de [2+2]**

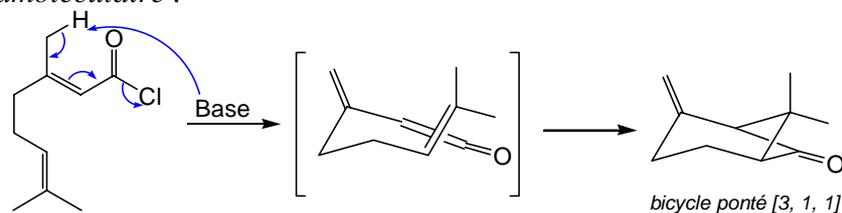


Lors de ces réactions, il n'est pas rare de former des bicycles. Ces bicycles adoptent une nomenclature particulière. Les chiffres entre crochets représentent le nombre d'atomes de carbone qui ne sont pas communs aux cycles.

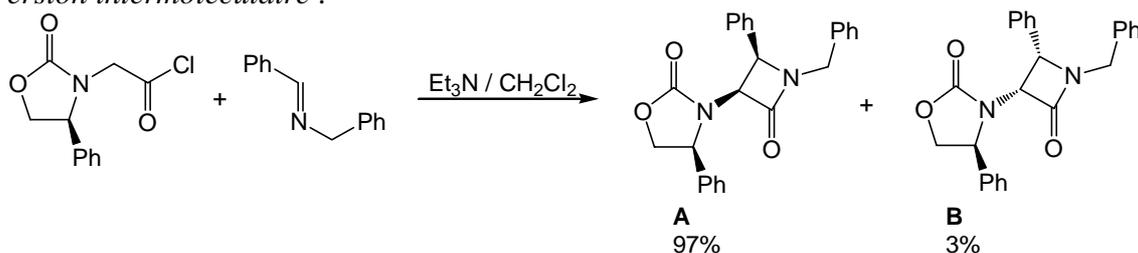


Exemples :

- *Version intramoléculaire :*

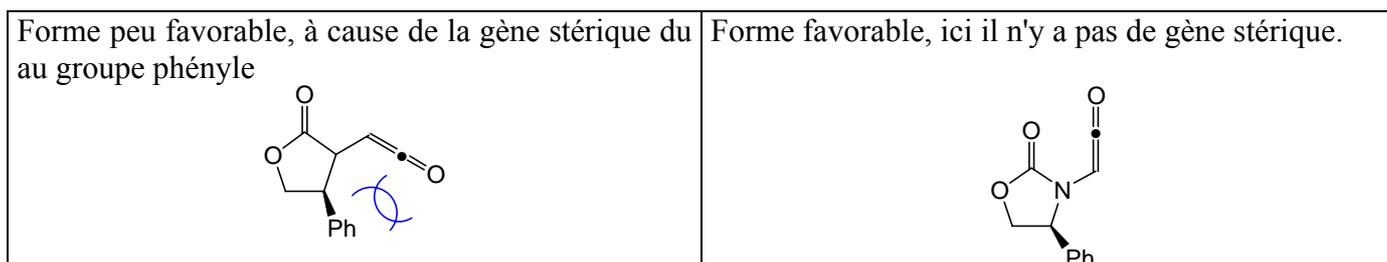


- *Version intermoléculaire :*

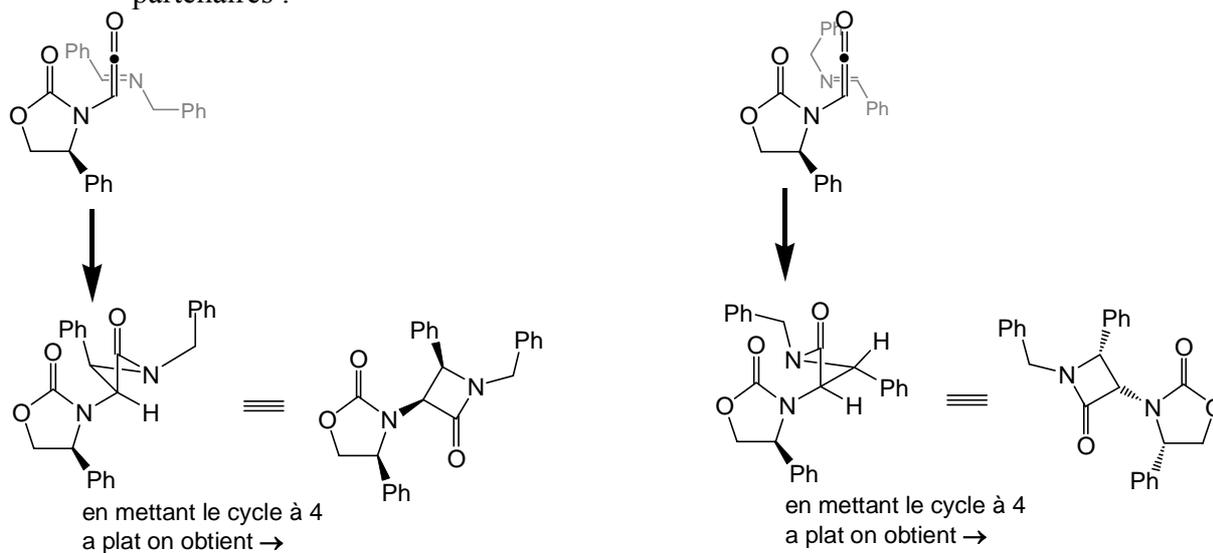


Explication de ce dernier résultat :

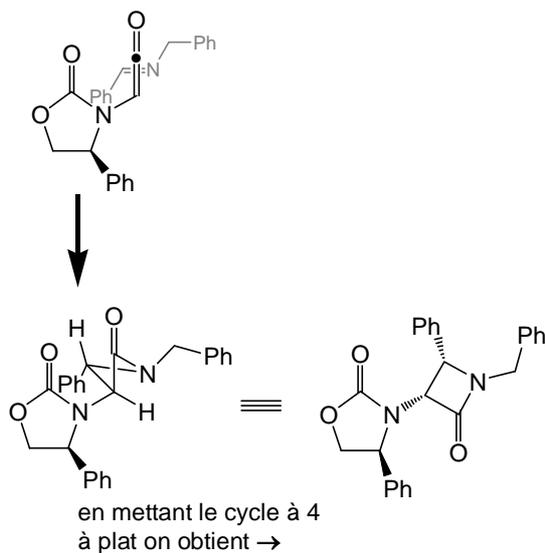
Dans un premier temps, il faut regarder la position du cétène par rapport à l'auxiliaire chirale



- Pour former le composé **A**, il y a deux possibilités tout dépend de l'approche des deux partenaires :



- Pour former le composé **B**, on a :



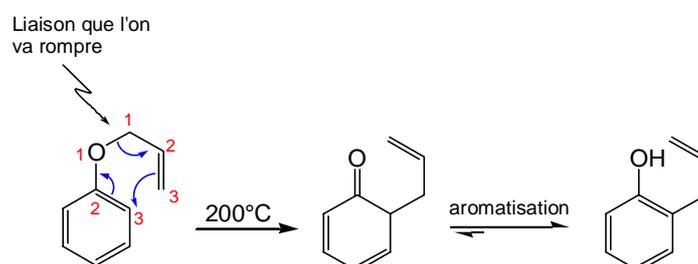


# Réarrangements sigmatropiques

## Généralités

Une sigmatropie est la migration d'une liaison  $\sigma$  le long d'un système  $\pi$ . Cette définition permet de mieux comprendre ce qu'est un réarrangement sigmatropique. Ainsi un tel réarrangement ne peut pas avoir lieu sur un alcane, car ce dernier ne possède pas de liaison  $\pi$ . A noter que cette liaison  $\pi$  peut provenir d'une double liaison, d'une fonction carbonyle, et bien d'autres...

Le réarrangement sigmatropique admet une nomenclature bien particulière. En effet, on parle de réarrangement de type  $[n, m]$ . Avec  $n$  et  $m$  des valeurs décimales. Ces valeurs sont simples à attribuer, il suffit d'établir une numérotation à partir de la liaison que l'on va rompre (des deux cotés on attribue une numérotation), puis on attribue les valeurs de  $n$  et  $m$  à la position que va occuper la liaison  $\sigma$  qui a migrée. L'exemple suivant montre donc une sigmatropie de type  $[3, 3]$ . L'exemple ci-dessous est un réarrangement de Claisen.

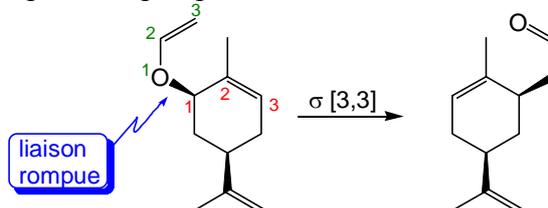


## Réarrangement de Claisen

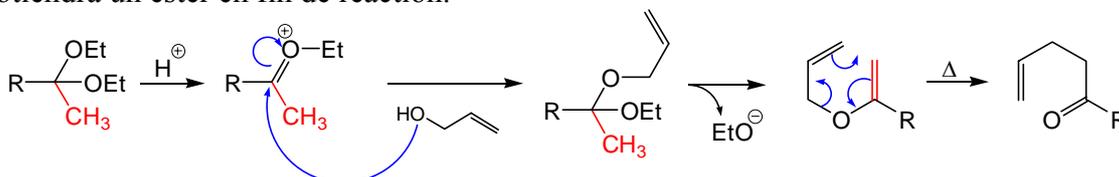
Les publications originales sont en allemand mais qu'importe quand on aime... Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157; *Chem. Ber.* **1925**, *58*, 275 et *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2344. Voir aussi, mais en anglais cette fois-ci, la revue de Nowicki, J. *Molecules* **2000**, *5*, 1033.

- Transfert de chiralité-1,3 :

L'exemple ci-dessous est un peu particulier puisqu'en fait au cours de cette sigmatropie on va rompre une liaison portée par un carbone stéréogène. Ce centre stéréogène va être recréé, après le réarrangement et il y aura eu transfert de chiralité de la position 1 (en rouge) vers la nouvelle position 3 (en rouge), mais nous reviendrons en détail sur ce point un peu plus loin.

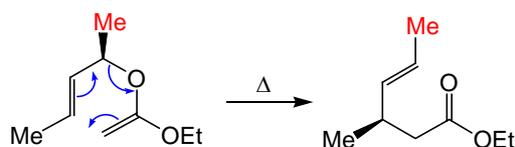


- Méthode de Johnson : Cette méthode permet de mettre en place la fonction alcool allylique nécessaire au réarrangement. Pour cela on utilise un ortho ester. Dans le cas suivant le produit final sera une cétone dans le cas où le groupe R est de type alkyle. Si R est de type OEt alors on obtiendra un ester en fin de réaction.



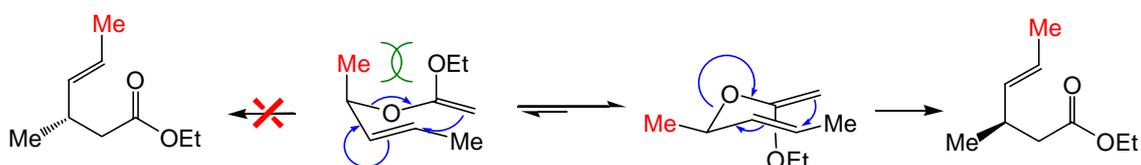
## Réarrangements sigmatropiques

Transfert de chiralité : Basé sur la même méthode, on peut utiliser l'alcool allylique chiral suivant. Au cours du réarrangement on aura conservation de la stéréochimie. Cela est dû à l'état de transition, en effet ici on fait un réarrangement [3, 3], donc l'état de transition est de type Zimmerman-Traxler, d'où un très bon transfert de chiralité.

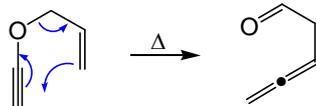


Deux points importants sont à souligner pour cet exemple :

1. Le groupe méthyle qui est en avant du plan, avant réarrangement, se retrouve aussi en avant du plan après le réarrangement. De plus sa configuration absolue est *R* avant et après réarrangement, mais ça c'est pas une règle c'est juste une observation car il faut toujours vérifier les ordres de priorité selon les règles de Cahn-Ingold-Prelog.
2. La stéréochimie *E* de l'insaturation reste inchangée avant et après réarrangement.



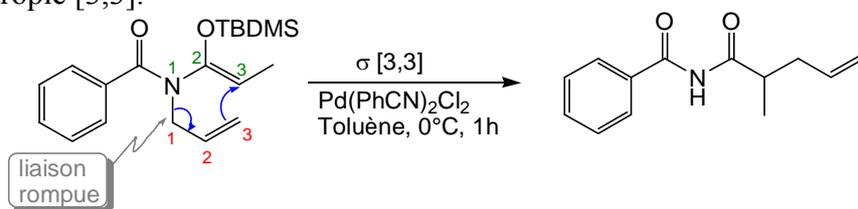
Le réarrangement de Claisen est aussi possible à partir de triples liaisons carbone-carbone (ce qui va alors donner un allène) ou à partir d'une triple liaison carbone-azote.



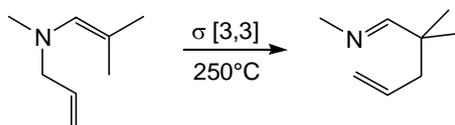
Tous ces réarrangements sont des réarrangements qui se font par chauffage. Par addition d'un acide de Lewis, il est possible de diminuer cette température et ainsi éviter des dégradations ou des polymérisations.

### • Réaction d'aza Claisen :

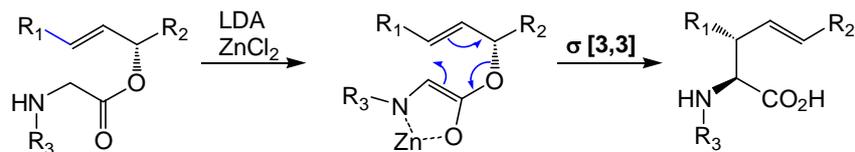
Le réarrangement d'aza Claisen est semblable au réarrangement de Claisen classique à la petite exception que dans le cas de l'aza Claisen il y a un atome d'azote qui intervient. En gros on va rompre une liaison carbone-azote. Dans le cas suivant la réaction est palladocatalysée, alors on ne peut pas vraiment écrire le mécanisme avec les flèches comme précédemment, mais on peut quand même mettre quelques flèches juste pour mieux comprendre (Overmann, L. E. *Angew. Chem.* **1984**, 96, 565). A nouveau, on observe une sigmatropie [3,3].



Pour bien comprendre voici donc un exemple encore plus simple (Hill, R. K.; Gilman, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1421) :

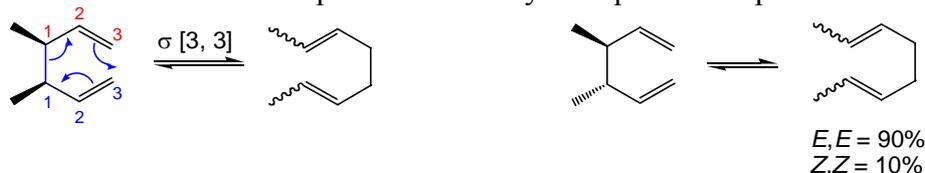


Enfin, un dernier exemple utilisé en synthèse cette fois-ci (Kazmaier, U.; Schneider, C. *Synthesis* **1998**, 9, 1321) : Dans cet exemple on a un réarrangement de Claisen classique, avec transfert 1,3 de chiralité.



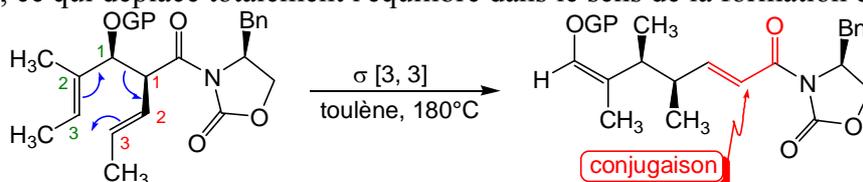
### Réarrangement de Cope

Le réarrangement de Cope est assez proche de celui de Claisen (Cope, A. C.; Hardy, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 441). A nouveau, on observe une sigmatropie [3,3], cette fois-ci la réaction est un équilibre qui évolue vers la formation du produit thermodynamiquement le plus stable.

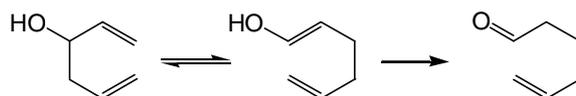


L'addition de complexes de palladium est connue pour faciliter ce réarrangement, comme nous l'avons vu pour le réarrangement de Claisen.

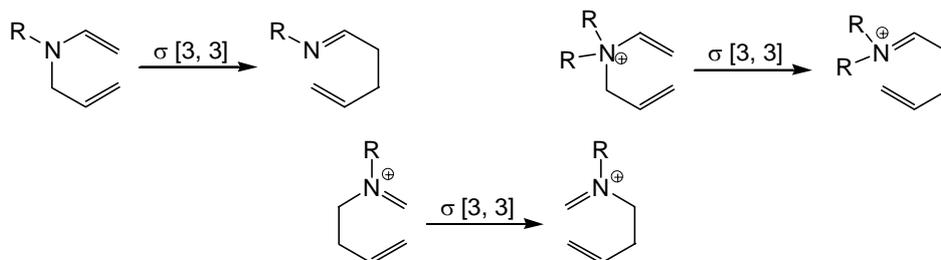
L'exemple suivant décrit en 1997 (Schneider, C. *Synlett* **1997**, 815) l'utilisation de ce réarrangement en synthèse. Ici la force motrice de la réaction est la conjugaison de la double liaison à la fonction carbonyle, ce qui déplace totalement l'équilibre dans le sens de la formation du produit.



- Oxy-Cope : Concernant la réaction d'oxy-Cope, il n'y a pas grand chose à dire si ce n'est qu'elle est très proche de la réaction de Cope.



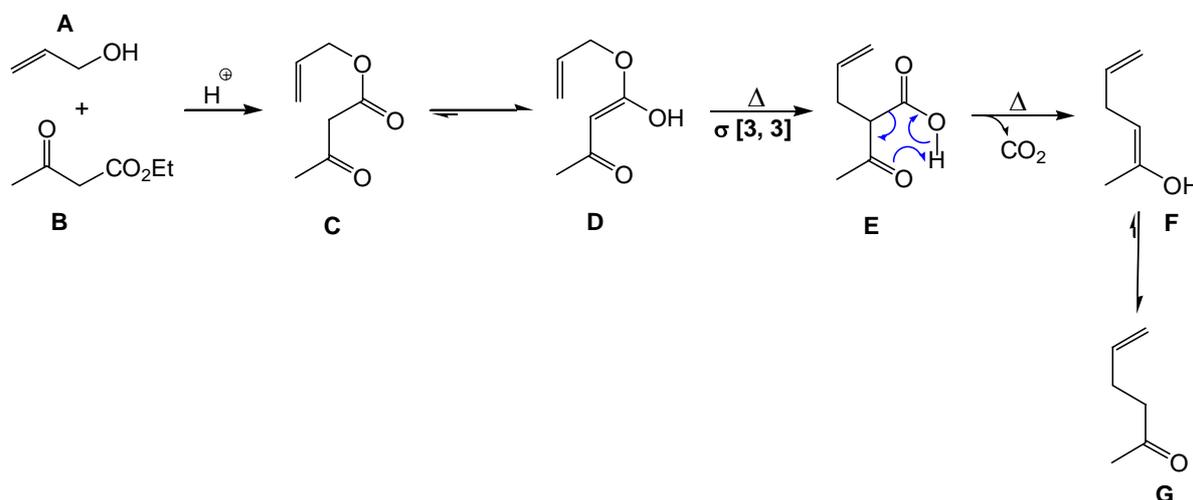
- Aza-Cope : De même que l'on avait observé une réaction d'aza-Claisen, il existe une réaction d'aza-Cope qui fait intervenir un atome d'azote, comme sont nom l'indique... En fait, il existe plusieurs types de réactions d'aza-Cope, comme pour les aza-Claisen, et celles peuvent se faire à partir de molécules neutres ou de molécules chargées comme des ions iminiums.



### Réarrangement de Carroll

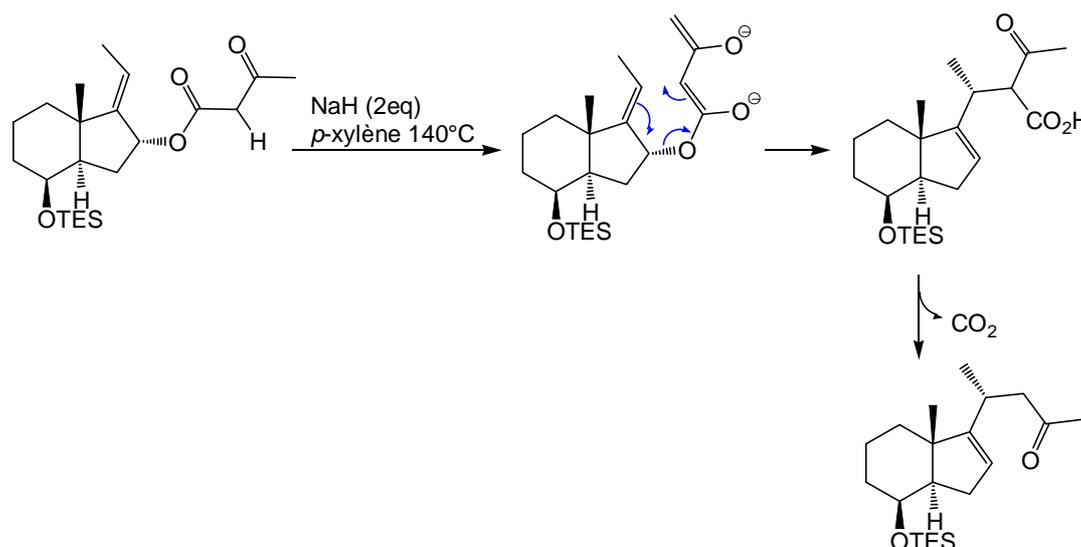
Le réarrangement de Carroll est un réarrangement extrêmement stéréosélectif. (Carroll, K. F. J. *Chem. Soc.* **1940**, 704.)

L'exemple suivant montre le réarrangement de Carroll classique. Celui-ci commence par une transestérification entre l'alcool allylique **A** et le cétoester **B**, pour donner un nouvel ester **C**. Ce nouveau cétoester **C** peut exister sous deux formes, une forme cétone **C** (minoritaire) et une forme énoil **D** (majoritaire). C'est cette forme énoil **D** qui va permettre le réarrangement sigmatropique pour donner l'acide **E**. Or comme pour faire cette sigmatropie, on chauffe, on va observer une décarboxylation pour finalement obtenir la cétone **G**.

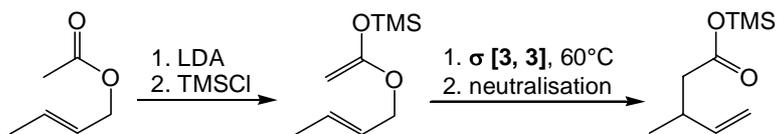


L'exemple ci-dessous met en valeur un réarrangement de Carroll au cours de la synthèse d'une molécule naturelle (Hatcher, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5009).

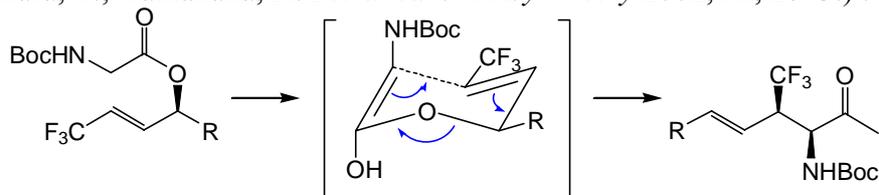
La première étape consiste en une déprotonation par NaH au pied du cétoester. Cette déprotonation se fait à chaud dans le *para*-xylène, et ainsi le réarrangement se fait dans la foulée, ainsi que la décarboxylation ce qui donne directement le produit issu du réarrangement. Alors bien sûr au cours de cette réaction il y a création d'un centre stéréogène (celui qui porte la fonction acide carboxylique) mais comme la molécule est immédiatement décarboxylée, on n'étudie pas la configuration absolue de ce centre.



- Variante de Ireland : La variante de Ireland, permet de faire le même réarrangement de Carroll toujours en chauffant, mais cette fois-ci on évite la réaction de décarboxylation. Car cette fois on ne part plus d'un cétoester, mais tout simplement d'un ester (Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897; Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868).



L'exemple ci-dessous montre un réarrangement de Ireland avec un parfait transfert de chiralité (Konno, T.; Daitoh, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2743.) :



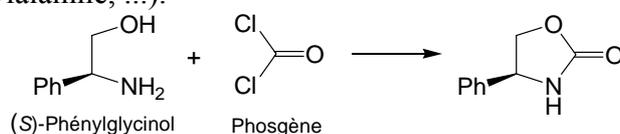


# Oxazolidinones d'Evans

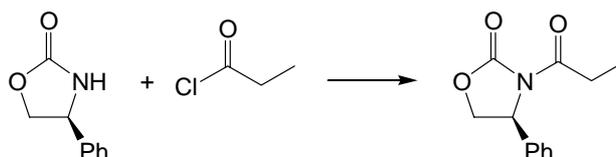
Dans cette page, nous allons développer l'utilisation des oxazolidinones d'Evans pour la synthèse asymétrique. Les oxazolidinones d'Evans sont aussi appelées copules chirales, ce sont en effet des copules qui de part les groupements qu'elles possèdent vont permettre de créer des centres asymétriques de façon contrôlée.

## Formation des copules

Les copules chirales sont formées par action du phosgène ( $\text{Cl}_2\text{CO}$ ) sur un aminoalcool de configuration donnée. La configuration absolue des centres (**4** et/ou **5**) de cet aminoalcool est importante, car ce sont eux (**4** et/ou **5**) qui vont déterminer la configuration des futurs centres que l'on veut créer de façon contrôlée. Dans notre exemple, nous utiliserons le (*S*)-phénylglycinol comme aminoalcool. Mais il est à noter qu'une fois que l'on a compris le principe, cette méthode s'applique à beaucoup d'autres aminoalcools (Valine, Phénylalanine, ...).

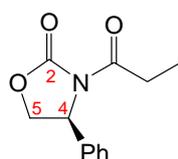


La copule prête, il suffit de faire agir dessus un chlorure d'acide. Le réactif pour la synthèse asymétrique est enfin prêt.



## Mécanisme d'action

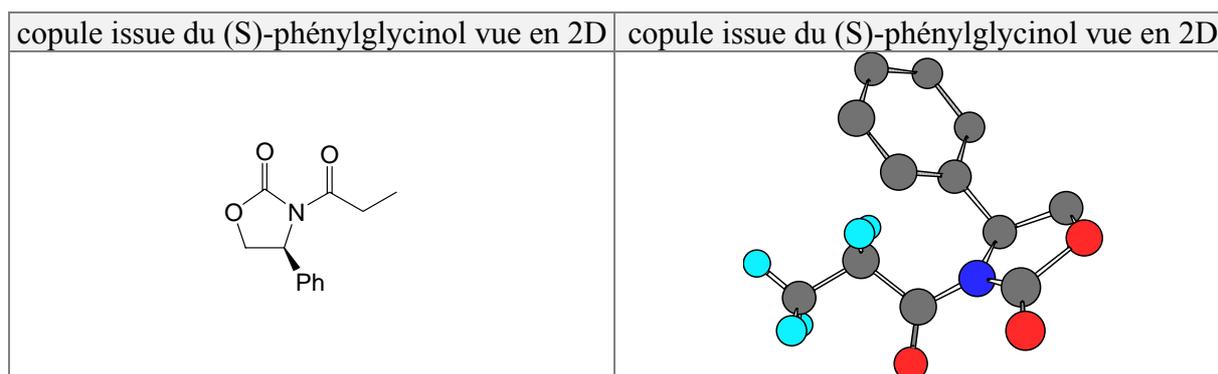
Passons maintenant aux choses sérieuses! Pour cela, dans un premier temps, nous allons numéroter les atomes de notre copule.



Nous voyons donc ici, qu'en fonction de l'ainoalcool utilisé, on aura les carbones **4** et/ou **5** qui seront substitués. Nous allons regarder, en trois dimensions, ce qui se passe quand la copule ne comporte aucun substituant en **4** et **5**.

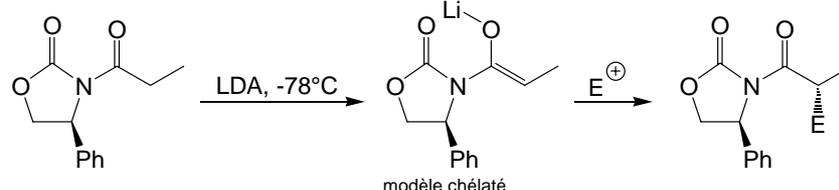
vue en 2D de la copule	Vue en 3D de la même copule

Regardons maintenant ce qui se passe quand on reprend notre copule issue du (S)-phénylglycinol.



**Conclusion :** L'oxazolidinone est une molécule plane, par contre lorsque l'on rajoute des substituants en position **4** et/ou **5**, la molécule occupe alors les trois dimensions de l'espace. De plus, on constate qu'une face est plus encombrée (à cause des substituants en **4** et/ou **5**) par rapport à l'autre. Autant dire tout de suite que le secret de la synthèse asymétrique selon les copules chirales d'Evans ne tient qu'à ces considérations stériques, c'est-à-dire : la configuration des substituants introduits en **4** et **5**.

La suite de la synthèse est simple, il suffit de faire agir une base sur la copule, pour obtenir l'énolate (l'énolate et la copule forme une molécule totalement plane). Ensuite, on fait réagir un électrophile sur l'énolate. L'approche de l'électrophile est déterminée par la configuration de la copule chirale. Si la face supérieure est encombrée, alors l'électrophile arrive par la face inférieure, et vice-versa. Dans notre exemple, l'approche de l'électrophile se fait par la face arrière, à cause de l'encombrement de la face avant dû au groupement phényle sur le carbone **4**.

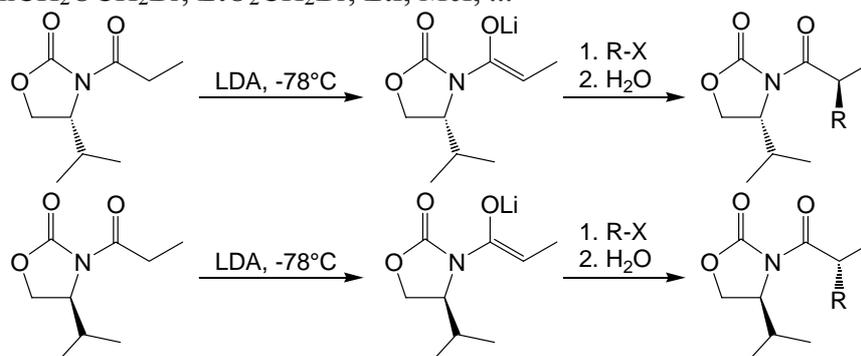


Dans notre exemple, nous avons utilisé le LDA (Lithium DiisopropylAmidure) comme base, nous aurions pu aussi utiliser la base de Hunig ((*i*Pr)<sub>2</sub>N<sup>+</sup>Et) avec un composé à base de Bore ((*n*Bu)<sub>2</sub>BOTf). Nous étudierons ce dernier en détail lors de l'aldolisation. Remarquons de plus que le Lithium utilisé avec le LDA a l'avantage de se chélater avec le groupement carbonyle de l'oxazolidinone.

### Addition d'électrophiles

- Alkylation

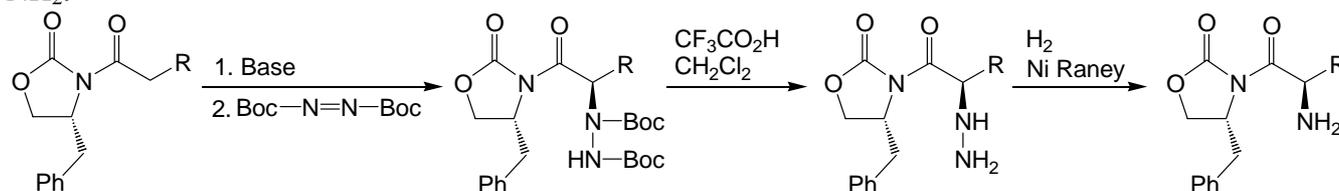
Dans ce cas, l'électrophile que l'on utilise est un dérivé halogéné de type R-X et c'est le groupement -R que l'on introduit. Le composé électrophile peut être : PhCH<sub>2</sub>Br, CH<sub>2</sub>=C(Me)CH<sub>2</sub>I, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, PhCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Br, EtO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br, EtI, MeI, ...



Référence Bibliographique : D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Marthe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.

- Amination

L'amination va permettre d'introduire le groupement  $-NH_2$ , pour cela on utilise un électrophile qui contient la fonction amine masquée. Il suffira ensuite de traiter l'électrophile pour avoir notre groupement  $-NH_2$ .



Remarques :

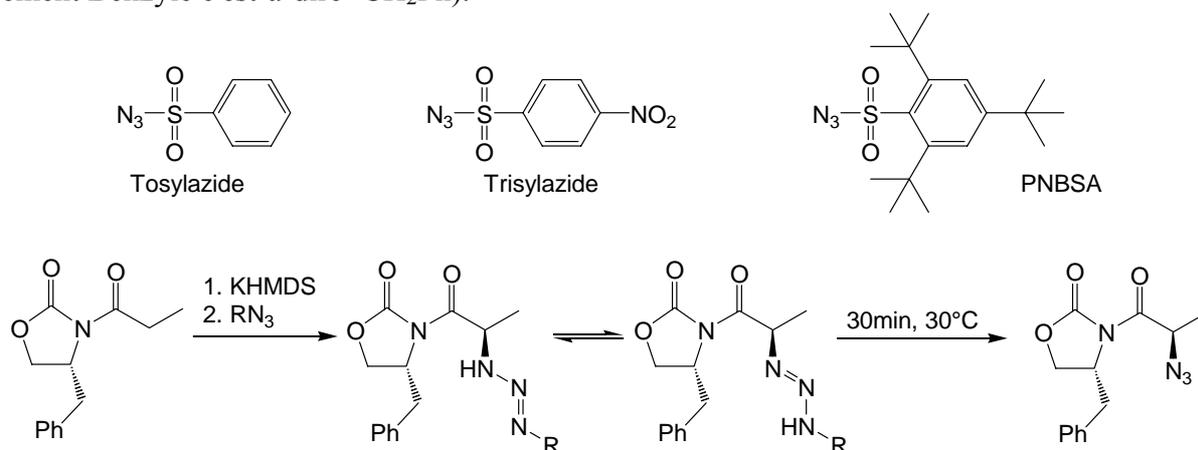
1. Pour une fois notre oxazolidinone de départ contient un groupement  $-R$  qui n'est pas un méthyle. Ce groupement peut être :  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-Ph$ ,  $-CHMe_2$ ,  $-CMe_3$ , ...
2. Le groupement  $-Boc$  est celui que l'on utilise pour protéger la fonction azote, et a pour formule  $Me_3C-O-CO-$ .

Référence Bibliographique : D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6395-6397.

- Azidation

L'azidation consiste à introduire le groupement  $-N_3$  sur un composé organique. Le problème c'est que  $N_3^-$  est un nucléophile, or la méthode par les oxazolidinones ne permet que d'introduire des électrophiles. Il faudra donc utiliser un moyen détourné.

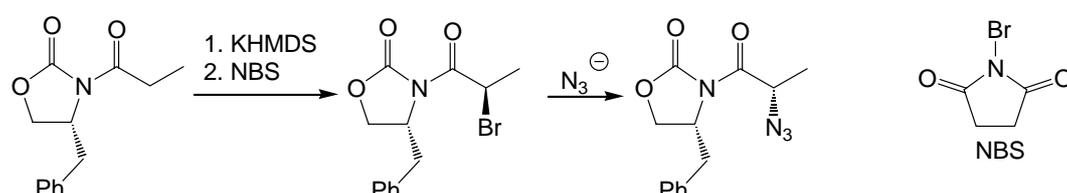
Les électrophiles utilisés sont le para-nitrobenzenesulfonidazide (PNBSA), le tosylazide, ou le trisylazide. Le composé est ensuite chauffé 30 minutes à  $30^\circ C$  et conduit au groupement azide. (Bn : représente le groupement Benzyle c'est-à-dire  $-CH_2Ph$ ).



Référence Bibliographique : D. A. Evans, T. C. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6881-6883.

- Bromation

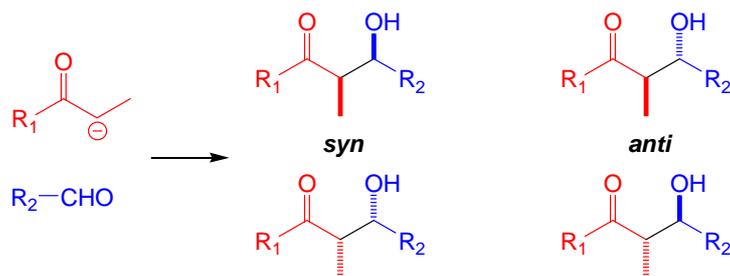
La réaction de bromation permet d'introduire un brome sur notre substrat. Le problème étant que, là encore, le brome n'est pas vraiment un électrophile, il va donc falloir trouver une entité capable de générer un  $Br^+$ . L'affaire est d'autant plus intéressante que le brome est un bon groupe partant, on pourra donc facilement faire une substitution nucléophile de type  $S_N2$ . Ce qui va donc nous permettre de faire des réactions d'azidation, entre autres. Dans notre exemple, le brome est introduit par action de NBS (*N*-Bromosuccinimide).



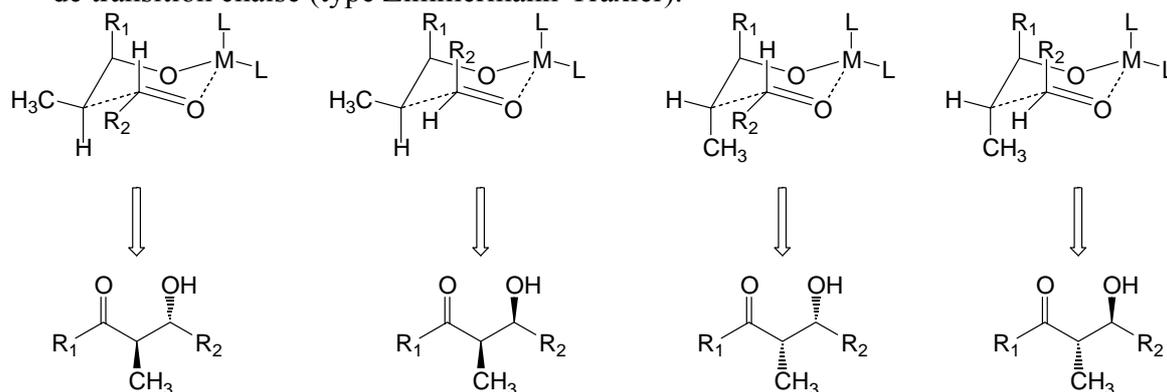
Référence Bibliographique : D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *11*, 1123-1126.

## Condensation aldolique

Lors de la condensation aldolique, on peut obtenir 4 produits, 4 diastéréoisomères.

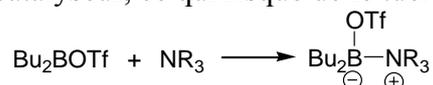


- Modèle de Zimmermann-Traxler : Le contrôle de la diastéréosélectivité se fait à l'aide d'un modèle de Zimmermann Traxler. Chacun des 4 diastéréoisomères précédents est issu d'un état de transition chaise (type Zimmermann-Traxler).

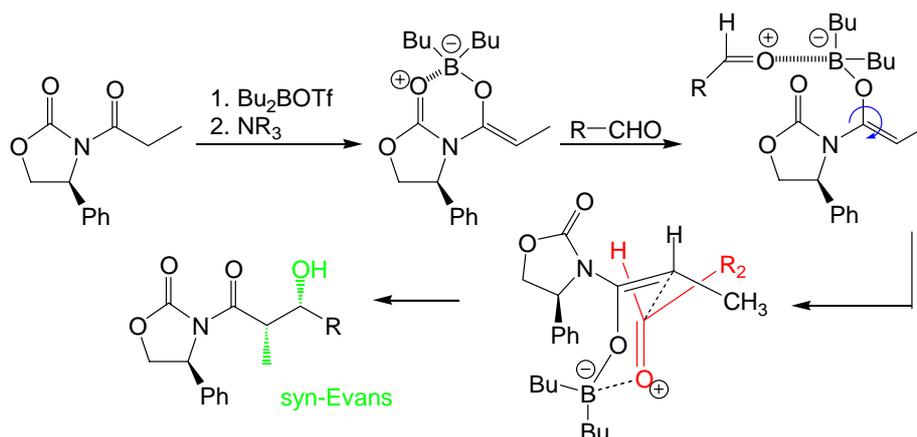


On remarque quand même quelques problèmes liés à l'utilisation de ce modèle. En premier lieu, les modèles donnant les composés *syn* ne sont pas favorisés puisqu'ils sont issus de formes chaises dans lesquelles on retrouve d'importantes interactions 1,3 diaxiales, dues aux groupements  $-R_1$ ,  $-R_2$ , et  $-L$ . D'autre part, on note aussi une grande importance de la longueur des liaisons métal-oxygène.

Afin de résoudre ces problèmes, on utilise  $Bu_2BOTf$ , en plus de  $NR_3$ . La base  $NR_3$  doit être encombrée pour éviter qu'elle réagisse avec le catalyseur, ce qui risque de le tuer.

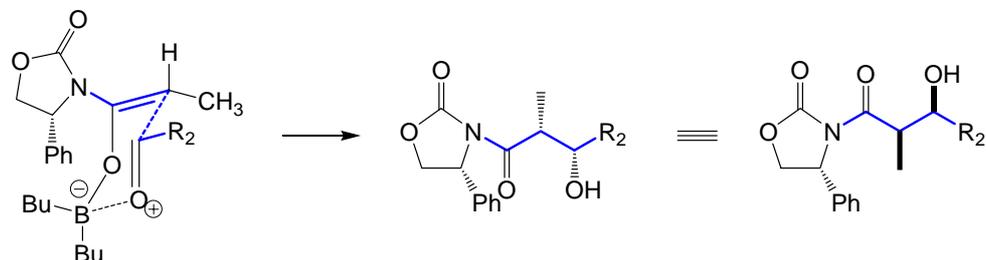


L'intérêt d'une telle base c'est qu'avec **1 équivalent** de  $Bu_2BOTf$  le Bore se chélate avec les deux groupements carbonyles de l'oxazolidinone, mais dès que l'on approche l'aldéhyde, le chélate se rompt (notamment à cause des interactions 1,3 diaxiales) et il se forme un chélate entre l'aldéhyde et le groupement carbonyle. Il est à noter que ce modèle chélaté s'éloigne le plus possible du CO de l'oxazolidinone, il se met en *anti*. On parle alors souvent d'Anti-Evans, sous entendu que le bore est en *anti* du carbonyle de l'oxazolidinone. Mais de toute façon dans ces conditions le produit obtenu est le *syn*-Evans.

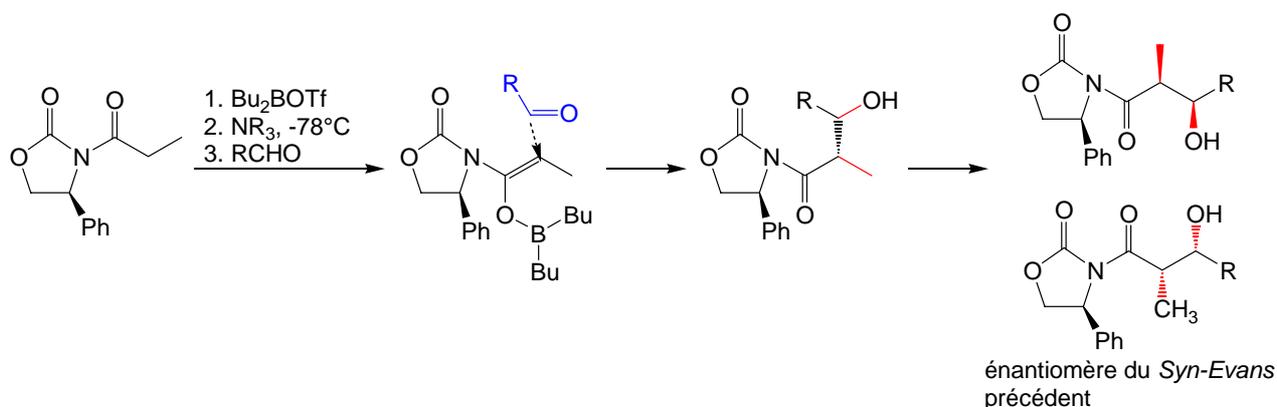
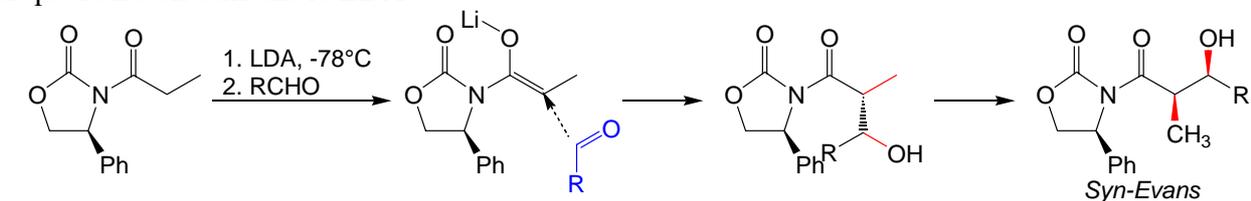


*Remarque* : sur ce schéma on voit bien que dans la représentation chaise on a pris garde de mettre l'aldéhyde vers l'arrière, ce qui est normal puisque sur la face avant on a le groupement phényl de la copule.

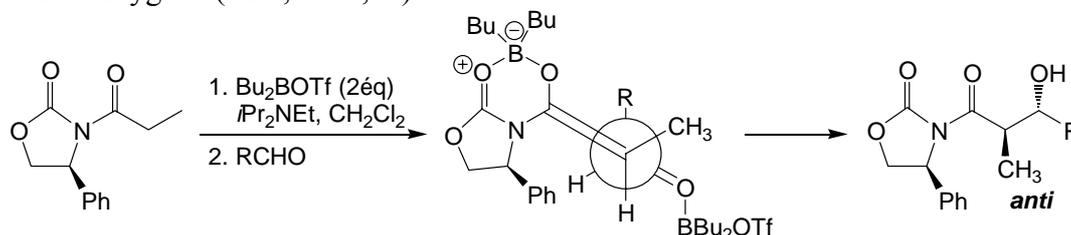
Bien sûr, avec un modèle chélate, il faut mettre la chaîne la plus longue en zigzag dans le plan (en bleu) et regarder de quels côtés se trouvent les substituants.



*Conclusion* : On note qu'avec **1 équivalent** de  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  on doit passer par le modèle de Zimmermann-Traxler, en éloignant les deux groupements carbonyles de la molécule. Alors qu'en utilisant le LDA il suffit juste de choisir l'approche de l'électrophile selon la face la moins encombrée. Dans le deux cas on obtient le produit syn, mais celui que l'on obtient dans le cas du bore, est l'énantiomère de celui que l'on a en utilisant le LDA.



Que se passe-t-il si on met **deux équivalents** de  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  au lieu d'un seul ? Et bien en fait dans ce cas ce qui change c'est l'état de transition, on aura alors un modèle ouvert. Bien sûr dans ce modèle l'approche de l'aldéhyde est toujours déterminée par l'encombrement de la copule. Mais un autre phénomène intervient, c'est l'attaque sur la face Ré ou la face Si de l'aldéhyde. Dans la représentation de Newman le groupement R se mettra de façon à minimiser la gêne stérique, gêne que l'on peut contrôler en fonction du composé qui se trouve sur l'oxygène (bore, étain, ...).



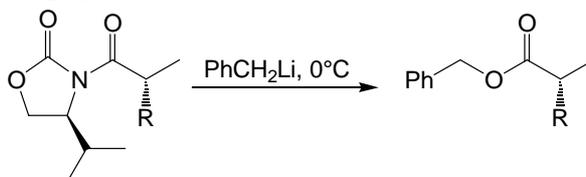
Si, pour compliquer la situation un peu plus, on ajoute un acide Lewis à notre  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  on aura alors :

Acide de Lewis	Equivalent	Produit majoritaire
$\text{Et}_2\text{AlCl}$		Produit <i>anti</i> car l'aluminium a le même comportement que le Bore.
$\text{SnCl}_4$	0.5eq	Formation du composé <i>anti</i> , car l'étain peut se chélater à deux groupements carbonyles, ce qui revient à mettre deux équivalents de Bore.
$\text{SnCl}_4$	2eq	Le produit majoritaire est le <i>syn</i> énantiomère de celui que l'on obtient si on ne met qu'un équivalent de $\text{BuB}_2\text{OTf}$ .

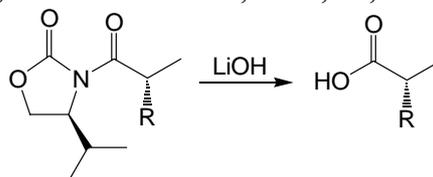
## Déprotection

Une fois que l'on a créé nos centres asymétriques, il faut séparer la copule chirale de la molécule, pour cela il existe plusieurs méthodes. La déprotection est une étape très délicate, car il faut faire attention à ne pas épimériser le centre chirale en  $\alpha$  de la cétone.

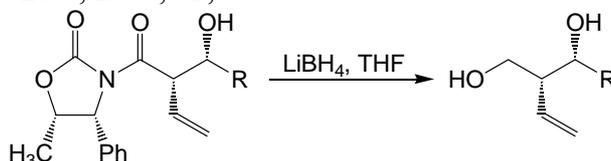
- Méthode permettant de former un ester : D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Marthe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.



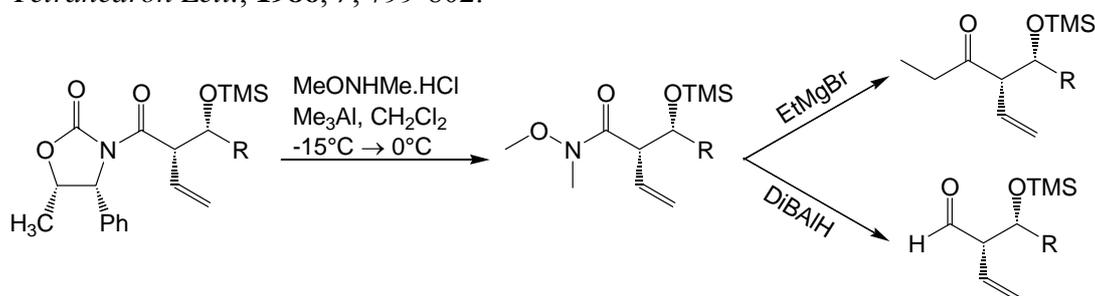
- La méthode utilisant la lithine ( $\text{LiOH}$ ) permet d'obtenir l'acide carboxylique : D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *11*, 1123-1126.



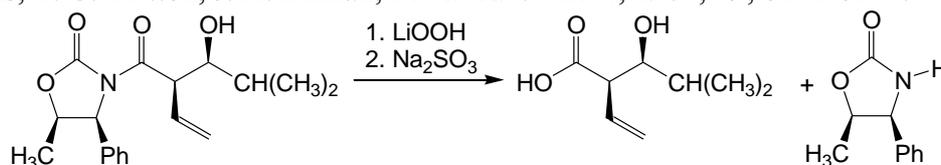
- Une autre méthode permet de séparer la molécule en la réduisant directement en alcool primaire, pour cela on utilise  $\text{LiBH}_4$  ou  $\text{LiAlH}_4$  : D. A. Evans, E. B. Sjogren, J. Bartoli, R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *41*, 4957-4960.



- La formation de l'amide de Weinreb peut être un bon moyen pour enlever la copule chirale. Cette technique présente de multiples avantages. Une fois la déprotection faite, on obtient l'amide de Weinreb, il est alors facile de faire réagir cette fonction, soit avec un magnésien pour former une fonction cétone, soit tout simplement avec le DiBAIH pour former l'aldéhyde, ce qui permettra à nouveau de faire une condensation aldolique. D. A. Evans, S. L. Bender, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 7, 799-802.



- Très vite, on peut avoir des problèmes pour la déprotection. En fait lorsque l'on déprotège par une base, on a deux sites d'attaque possible. Le premier est le centre cinétique, qui se situe sur la molécule que l'on essaie de séparer, le second est le carbonyle de l'oxazolidinone. Lorsque le centre cinétique est très encombré, la déprotection est plutôt difficile et il y a compétition entre les deux centres. Pour éviter cela il faut utiliser un agent de déprotection qui soit très nucléophile, et plutôt petit, on utilise alors  $\text{LiO}_2\text{H}$ , préparé à partir de  $\text{LiOH}$  et  $\text{H}_2\text{O}_2$ . D. A. Evans, T. C. Britton, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 49, 6141-6144.





# Chimie radicalaire

## Les différents types de radicaux

Les radicaux sont issus de coupures homolytiques. Ce sont des espèces très réactives qui peuvent évoluer de diverses façons (transposition, élimination d'un proton, attaque nucléophile). Les espèces radicalaires possédant un électron non apparié sont dites radicalaire, il est alors possible d'en faire l'étude par RPE (méthode comparable à la RMN, mais dans ce cas au lieu d'étudier les noyaux, on étudie les électrons).

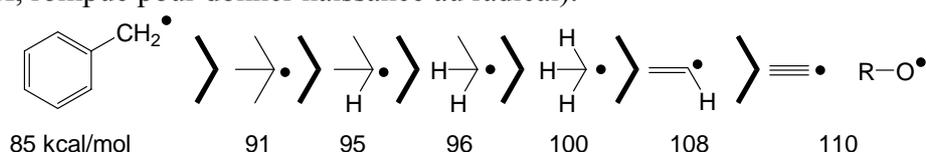
- Coupure homolytique :



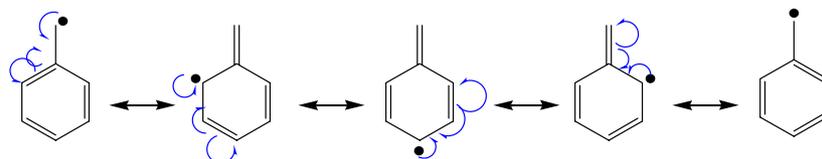
A ne pas confondre avec les carbènes, les carbocations, et les carbanions qui, bien que très réactifs, sont issus de coupures hétérolytiques.

Un radical peut aussi être formé à partir d'un cation, par gain d'un électron, ou à partir d'un anion par perte d'un électron.

- Stabilité des radicaux : La stabilité d'un radical est liée à la force de la liaison que l'on va rompre. Plus la liaison est faible et plus le radical sera stable. (Dans chacun des cas suivant, on a étudié la force de la liaison C-H, rompue pour donner naissance au radical).



Conclusion : Il est plus facile de former un radical benzyle qu'un radical tertio-butyle, etc... La stabilité du radical benzyle est due à sa résonance. Par résonance le radical va se retrouver délocalisé sur le cycle.

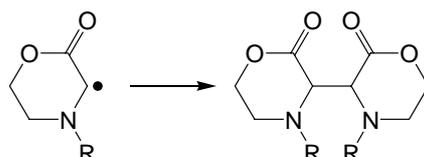


- Les radicaux allyliques peuvent être stabilisés par résonance.



En chimie radicalaire, les flèches pour les mécanismes réactionnels sont des demi flèches impliquant la migration d'un seul électron.

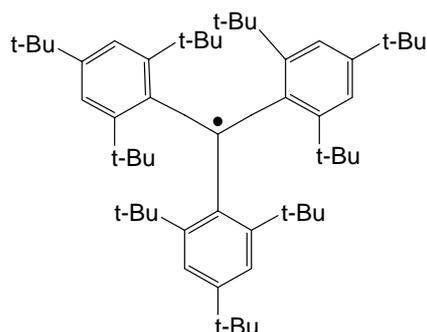
- Radicaux capto-datifs : Un radical capto-datif est un radical qui en  $\alpha$  possède un groupement électrodonneur, et en  $\alpha'$  un groupement électroattracteur. Ce type de radicaux a la propriété de donner des réactions de couplage.



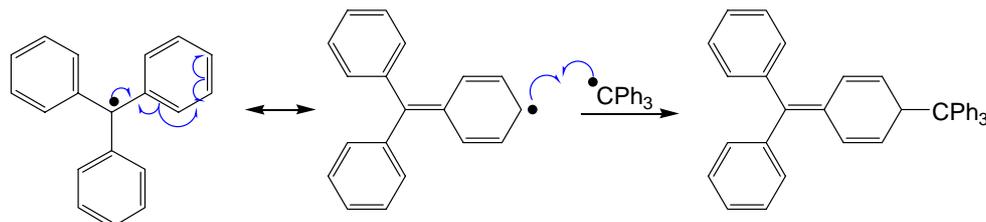
Certaines fois, les effets électroattracteur et donneur sont tels que le radical peut être stabilisé, ce qui permet de le conserver, mais c'est un phénomène très rare.

- Radicaux persistants : ce sont des radicaux stable qui ne se dimérisent pas.

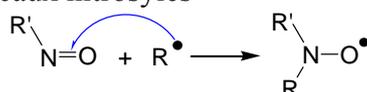
Exemple de radical persistant



On remarque que sur les positions ortho et para des groupements phényles, on a mis des groupes *tert*-butyles. Ceci afin d'éviter la réaction de dimérisation due à la délocalisation du radical.



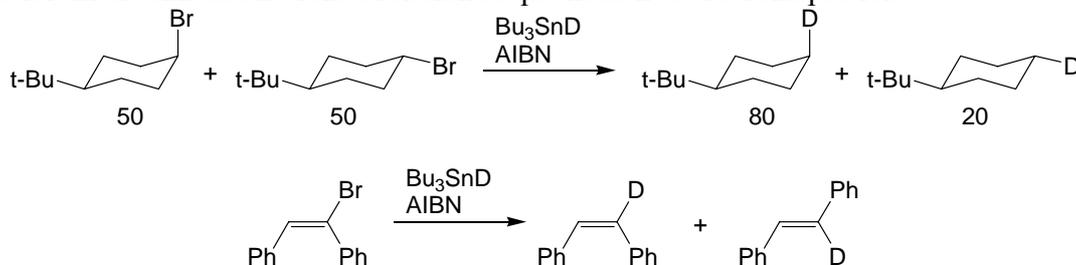
- Stabilisation par formation de radicaux nitrosyles



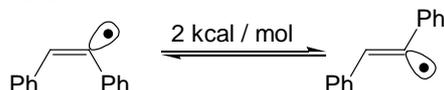
Le radical ainsi obtenu est persistant ce qui va permettre une étude RPE (méthode comparable à la RMN, sauf qu'au lieu de faire l'étude de noyaux, on étudie les électrons)

- Stéréochimie : Les radicaux n'ont pas la mémoire de la stéréochimie du produit de départ.

Exemple : Proportions différentes à cause de l'effet anomérique qui favorise la position axiale. L'effet anomérique fait intervenir des notions orbitales que nous n'aborderons pas ici.



Dans ce cas, lorsque le radical est formé il s'établit un équilibre de 2kcal/mol entre les 2 formes, ce qui explique que l'on obtienne les composés Z et E.

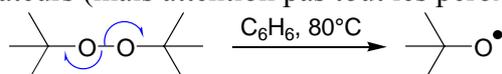


## Réactions de chaînes

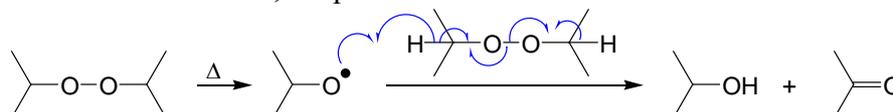
Ces réactions se déroulent en trois étapes

1. **Initiation** : Formation des radicaux à partir d'une espèce qui n'en possède pas, mais qui peut en générer facilement, par rupture de liaison par chauffage.
2. **Propagation** : C'est une étape rapide (plus la réaction est exothermique, plus c'est rapide). Le radical formé au cours de l'initiation réagit sur la molécule, il se forme un produit, le radical de départ est reformé rendant la réaction "catalytique".
3. **Terminaison** : Tous les radicaux présents dans le milieu s'associent.

- Initiation : La rupture d'une liaison C-H demande 100 kcal/mol, en revanche rompre une liaison C-C ne demande que 90 kcal/mol, mais pour cela il faut néanmoins atteindre les 600°C. Une liaison O-O est plus facile à rompre (35 kcal/mol) il faut donc une température de 100°C. Les peroxydes vont donc être un bon choix d'initiateurs (mais attention pas tout les peroxydes).

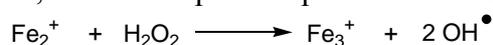


Certains peroxydes possèdent des hydrogènes en  $\alpha$  de la fonction peroxyde, il ne faut pas les utiliser, car lorsqu'on les chauffe, ils explosent. La réaction qui se produit est une réaction en chaîne, très violente. Par contre, les produits formés sont inoffensifs.

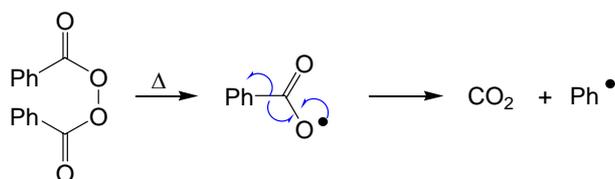


Pour éviter le problème lié aux peroxydes  $\alpha$  hydrogénés, il existe plusieurs autres peroxydes que l'on peut choisir.

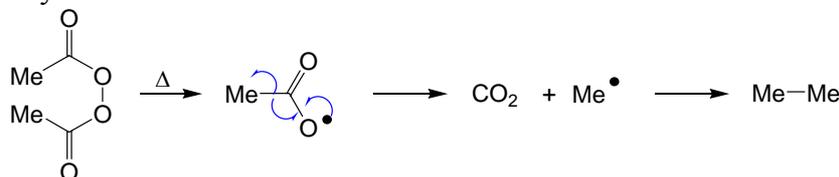
- Eau oxygénée : (attention ici, on ne tient pas compte de la stœchiométrie)



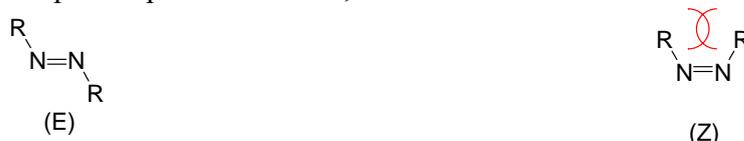
- Benzoyle peroxyde :



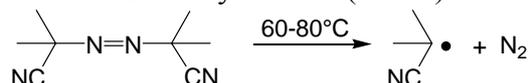
- Peroxyde d'acétyle :



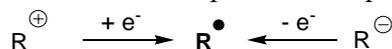
Les composés diazos sont aussi de bons initiateurs de radicaux. On remarque même que les diazos de stéréochimie Z se décomposent plus facilement, et ce à cause de l'encombrement.



Le plus connu de ces composés est l'azobisisobutyronitrile (AIBN)



Pour initier les radicaux, on peut aussi choisir la voie photochimique (réaction rédox).

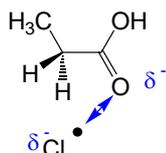


## Transfert d'atomes ou de groupes d'atomes



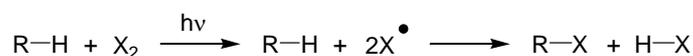
Les groupes d'atomes pouvant être transférés sont : H, Cl, Br, I, PhS, SePh. Les liaisons formées sont généralement plus fortes que les liaisons rompues (aspect thermodynamique). Pas de retour en arrière, la liaison la plus forte est formée le plus rapidement (aspect cinétique).

- Transfert d'hydrogène : Formation du radical le plus stable en  $\alpha$  du groupe  $\text{CO}_2\text{H}$ .

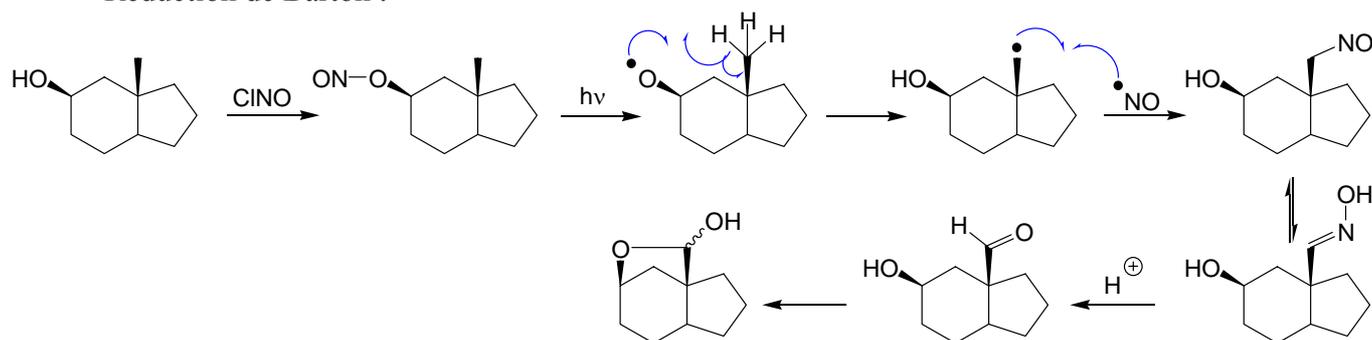


Attention dans ce cas, le radical formé est en  $\beta$  de  $\text{CO}_2\text{H}$ , car lors de l'approche de Cl en  $\alpha$  de  $\text{CO}_2\text{H}$ , il y a répulsion de charges électrostatiques entre Cl et O.

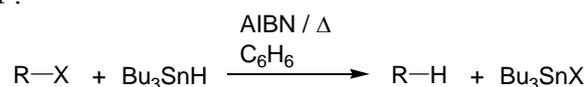
- Halogénéation :



- Réduction de Barton :

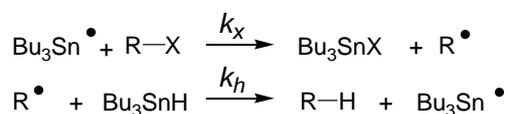


- Réduction par  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  :



La liaison Sn-X est très solide.

Etude de l'étape de propagation :



$k_x$  dépend de la nature de X :

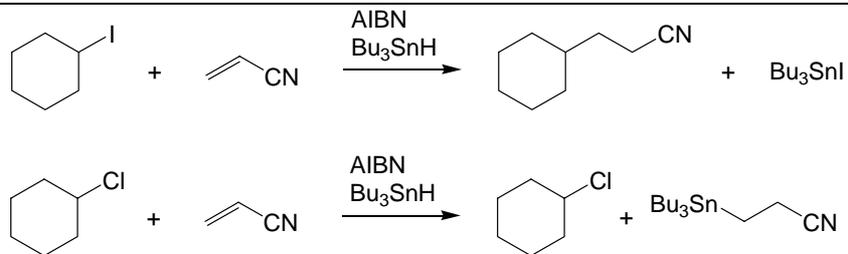
$$X = \text{I} \quad k_x = 10^9 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

$$X = \text{Br}, \text{SePh} \quad k_x = 10^8 - 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

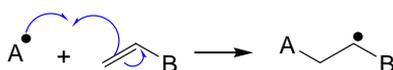
$$X = \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{SPh} \quad k_x < 10^5 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

$$k_h = 2 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$$

**Conclusion :** Pour ce type de réaction il est préférable de partir d'un dérivé iodé car sinon on risque de ne pas avoir la formation du produit désiré.



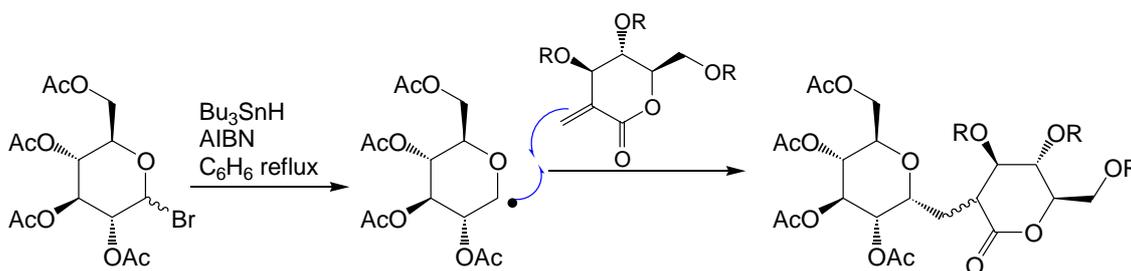
### Réactions d'additions



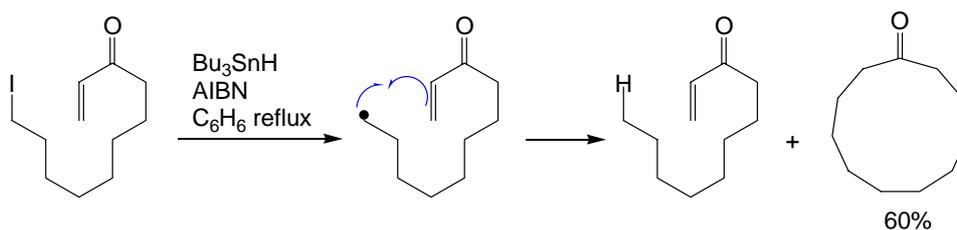
Etude de l'état de transition :

Approche d'un radical sur une double liaison (système trigonal)	Approche d'un radical sur une triple liaison (système digonal)

- Réactions avec les glucides : l'anomère  $\alpha$  est majoritaire.



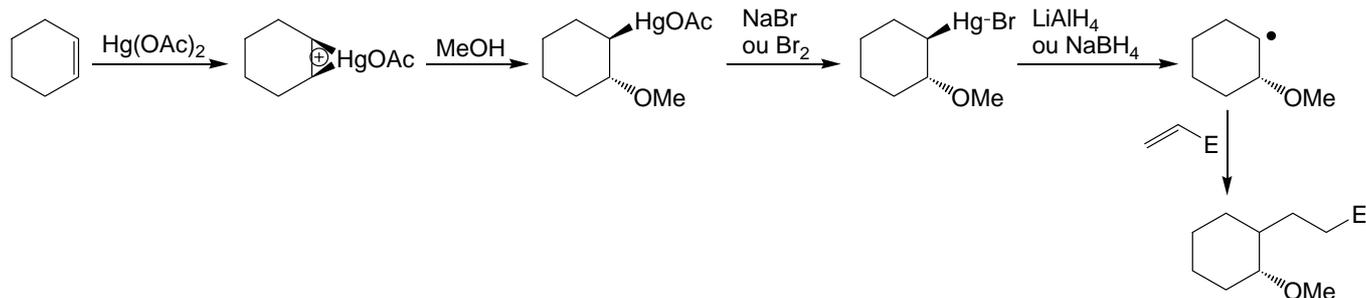
- Réaction intramoléculaire :



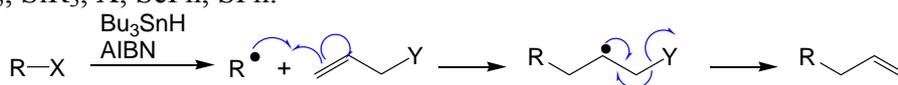
Les hautes dilutions permettent d'avoir des réactions intramoléculaires. Les très hautes dilutions, permettent aussi de former des macrocycles.

## Autres réactifs permettant d'obtenir un radical

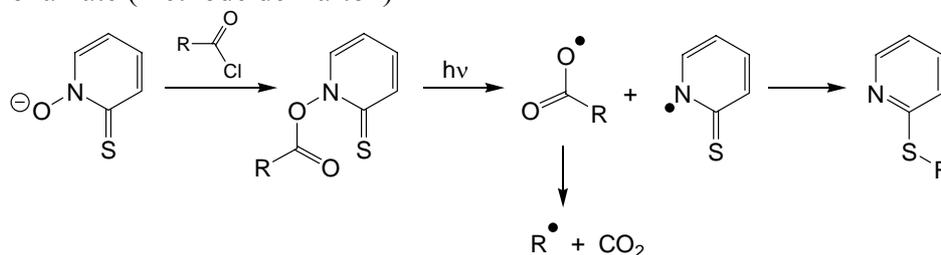
- Réactif au mercure :



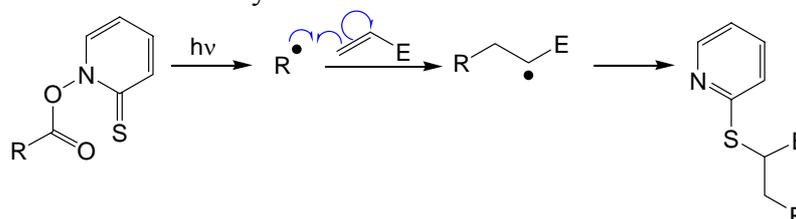
- Les fragmentations : Pour ce genre de réactions, il faut de bons groupes partants tels que  $\text{Y} = \text{SnR}_3, \text{SiR}_3, \text{X}, \text{SePh}, \text{SPh}$ .



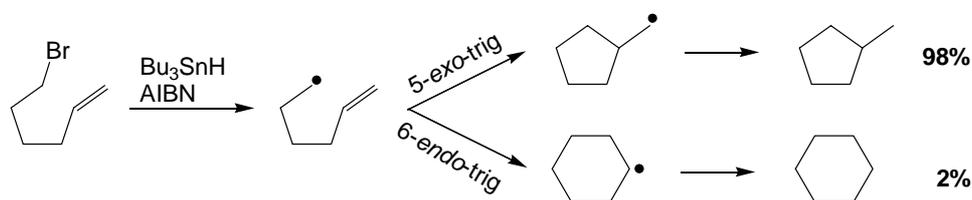
- Thiohydroxamate (méthode de Barton)



Si dans le milieu, on met une molécules contenant une double liaison, alors le radical R va s'additionner dessus, et le nouveau radical réagira sur l'atome de soufre du cycle. La liaison C-S, ainsi formée peut ensuite être coupée par le nickel de Raney.

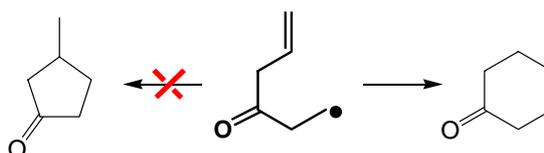


## Formation de cycles

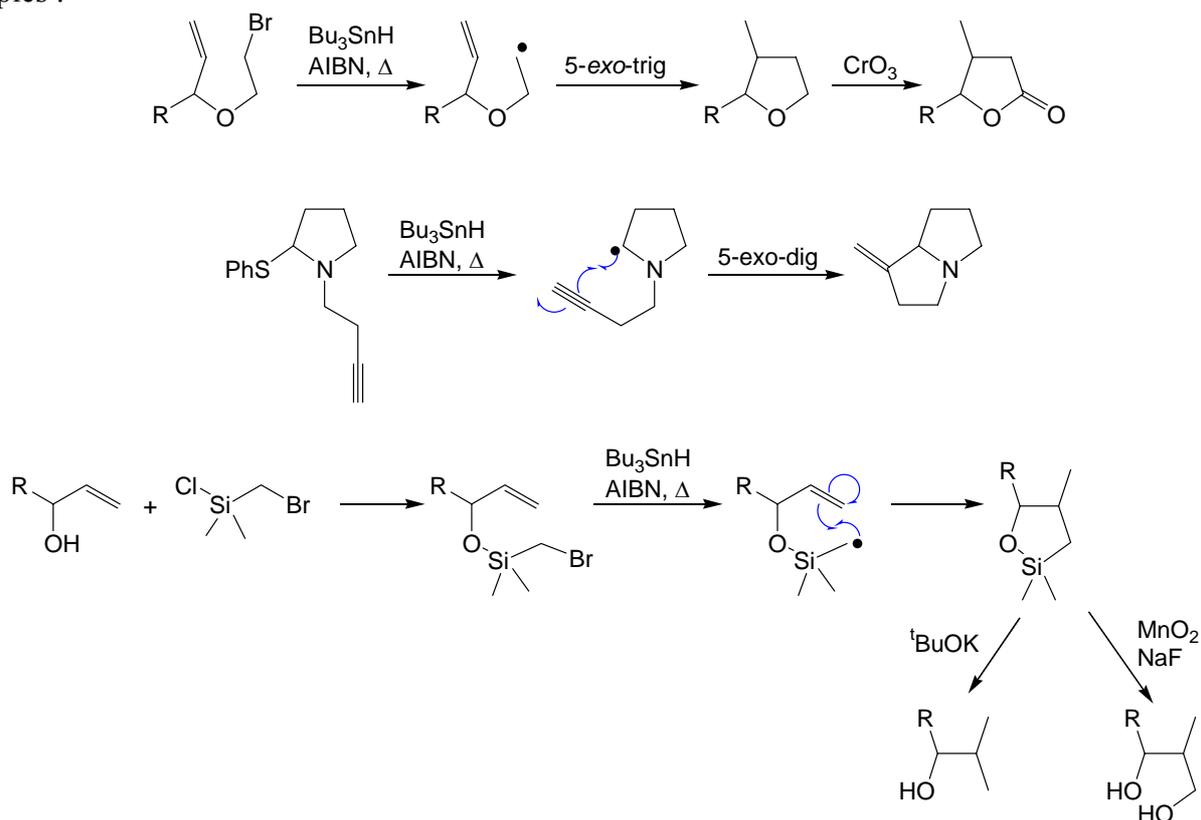


La cyclisation de type 5-*exo*-trig est favorisée par rapport à celle de type 6-*endo*-trig, et ce d'après les règles de Baldwin.

Il existe cependant quelques exceptions, en effet l'angle d'attaque d'un radical sur un système trigonal doit être de  $109^\circ$ .



Exemples :

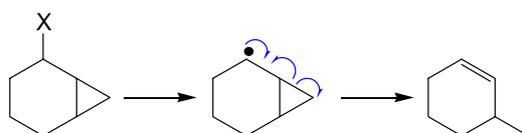


- Radicaux en  $\alpha$  d'un cycle

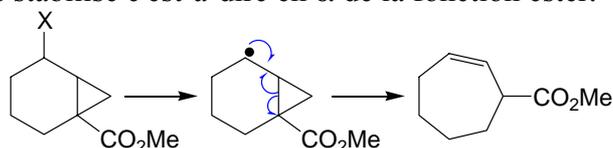
Si on gène un radical en  $\alpha$  d'un cyclopropane on aura alors ouverture avec formation d'une oléfine (alcène). C'est une très bonne méthode pour mettre en évidence un mécanisme radicalaire. Le même phénomène est observé pour les radicaux en  $\alpha$  d'un cyclobutane.



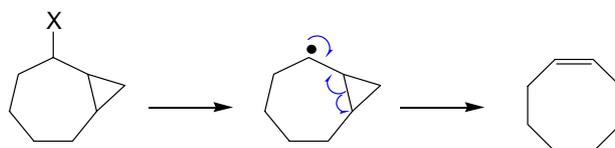
Exemples :



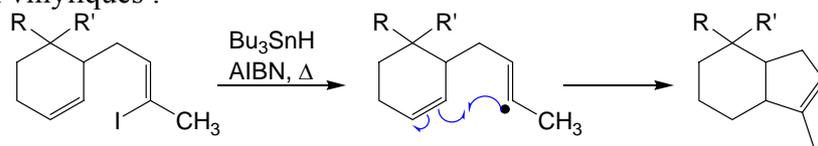
Ici on forme le radical le plus stabilisé c'est-à-dire en  $\alpha$  de la fonction ester.



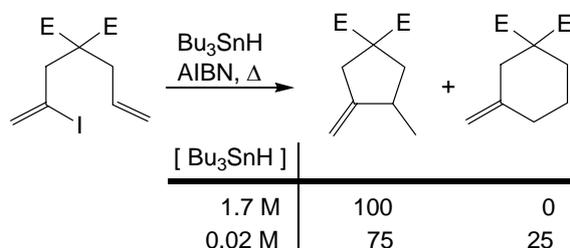
Recouvrement maximum entre les orbitales  $\sigma$  et SOMO (*Semi-Occupated Molecular Orbital*). Il y a rupture de la liaison endocyclique ce qui assure un meilleur recouvrement.



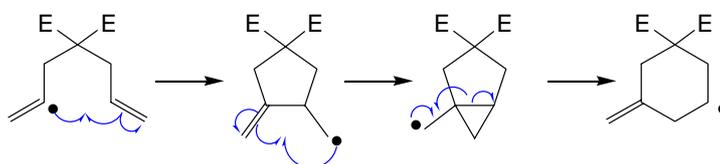
- Radicaux vinyliques :



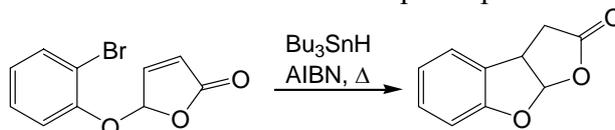
Mécanisme de cyclisation des radicaux vinyliques en fonction de la concentration en  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . On constate donc une très grande importance de la concentration.



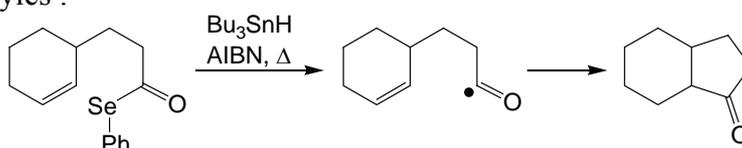
En faisant une étude mécanistique, on constate que le composé cyclique à 6 chaînons n'est pas issu d'une réaction 6-endo-trig.



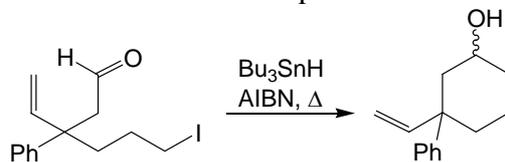
Radicaux aryles : Ici l'intermédiaire radicalaire est stabilisé par la présence de la fonction lactone.



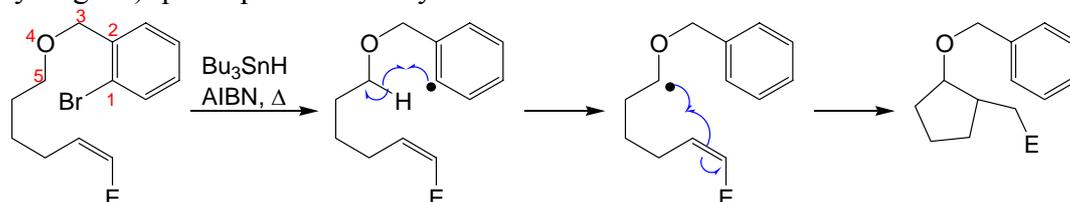
- Radicaux acyles :



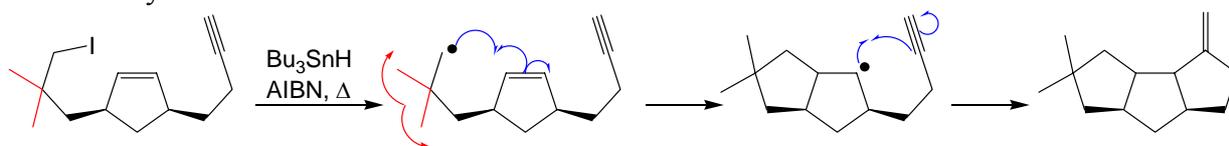
Les carbonyles accepteurs : C'est le seul produit formé, donc on constate que la vitesse d'attaque du radical sur le carbonyle est supérieure à la vitesse d'attaque du radical sur la double liaison.



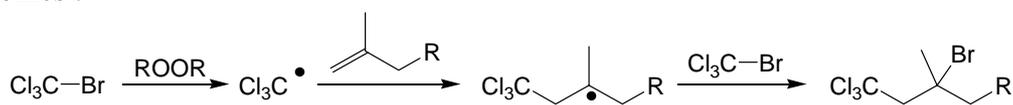
Délocalisation des radicaux : Cyclisation après transfert 1,5 d'hydrogène. L'hydrogène en position 5 va être arraché (on retrouve alors un cycle aromatique classique). C'est le nouveau radical formé (par transfert d'hydrogène) qui va permettre la cyclisation.



Réaction radicalaire en tandem : Les deux groupes méthyles représentés en rouge induisent un effet Thorpe-Ingold. Il y a répulsion des deux groupes méthyles, ainsi comme on a répulsion d'un côté, de l'autre les atomes se rapprochent. Donc la cyclisation est plus facile. L'effet Thorpe-Ingold permet donc de favoriser la cyclisation.



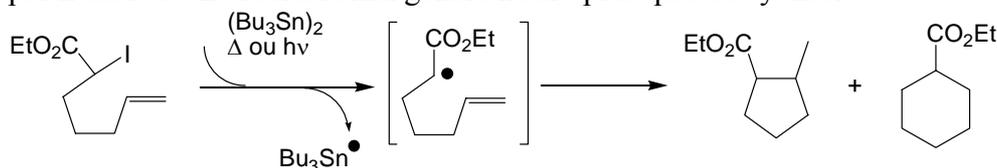
Transfert d'atomes :



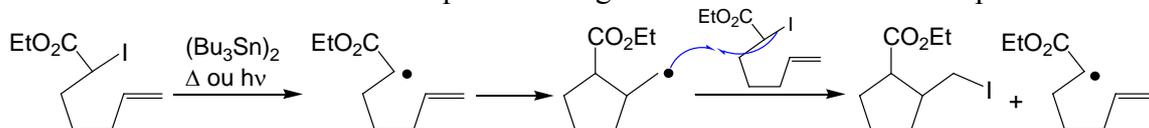
### Utilisation de Bu<sub>3</sub>SnSnBu<sub>3</sub>

Là aussi le produit formé dépend de la quantité de Bu<sub>3</sub>SnSnBu<sub>3</sub> introduit :

- 1 équivalent de Bu<sub>3</sub>SnSnBu<sub>3</sub> : Dans ce cas, on a suffisamment de radicaux Bu<sub>3</sub>Sn• pour créer des radicaux à partir du iodé. Le radical ainsi généré n'aura plus qu'à se cycliser.

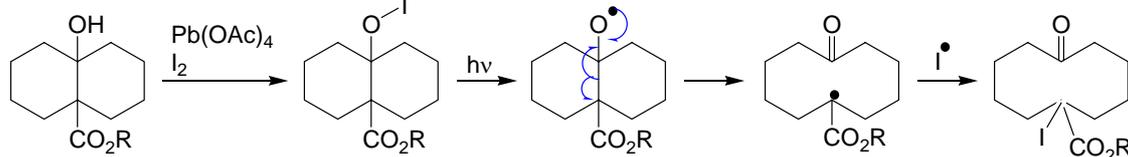


- 0.1 équivalent de Bu<sub>3</sub>SnSnBu<sub>3</sub> : Dans ce cas, on ne génère que peu de radicaux Bu<sub>3</sub>Sn•. Donc après la cyclisation c'est le radical du substrat qui va venir générer un nouveau radical à partir du iodé.

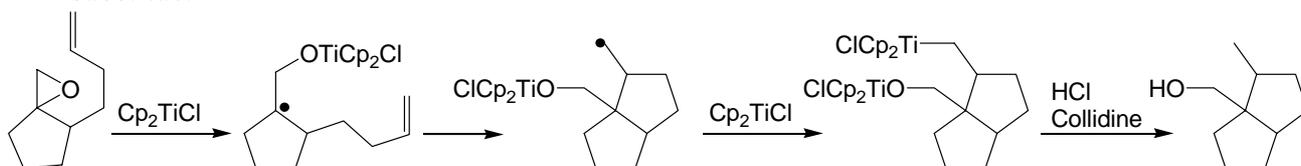


### Formation de radicaux par d'autres méthodes

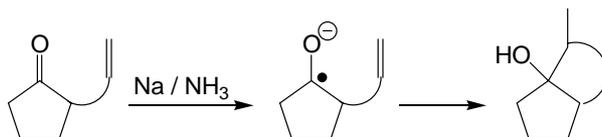
- Utilisation de l'acétate de Plomb



- Utilisation des complexes du titane III : Il y a ouverture de l'époxyde pour former le radical le plus substitué.



- Utilisation des métaux :
  - Métaux dissout :



La même réaction peut être faite par irradiation avec de la triéthylamine (Et<sub>3</sub>N, hν).

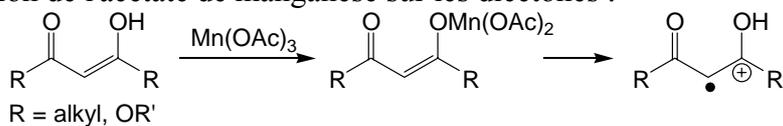
- Iodure de samarium :

Exemples :

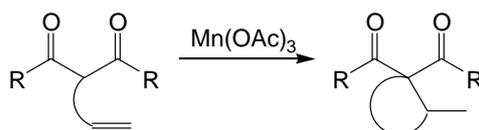


- Méthode de type oxydante :

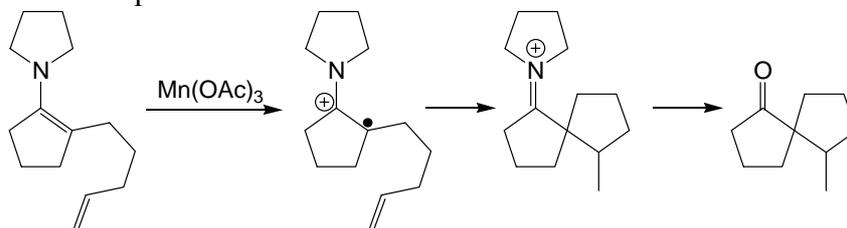
- Utilisation de l'acétate de manganèse sur les dicétones :



Exemple :



- Utilisation possible sur les amines :



# Photochimie

La photochimie existe depuis de nombreuses années, mais malheureusement les chimistes ne savaient pas comment la contrôler afin de l'utiliser efficacement en synthèse. C'est ainsi que pendant des années, la seule réaction photochimique que l'on faisait et qui de plus était parfaitement contrôlée, a été le ... bronzage. Pourtant la photochimie s'est considérablement développée et ce grâce aux avantages qu'elle représente :

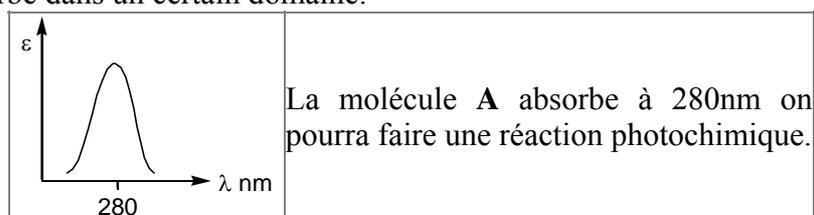
- pas de déchet
- peu coûteux
- permet de mettre en évidence certains intermédiaires
- donne accès à des réactions que l'on ne peut pas faire avec la chimie normale

Face à ces avantages, on note quelques contraintes :

- choix de la longueur d'onde
- choix du solvant
- choix de la concentration (réaction mono et/ou bimoléculaire)

Une réaction photochimique se résume à cette équation :  $A \xrightarrow{h\nu} B$

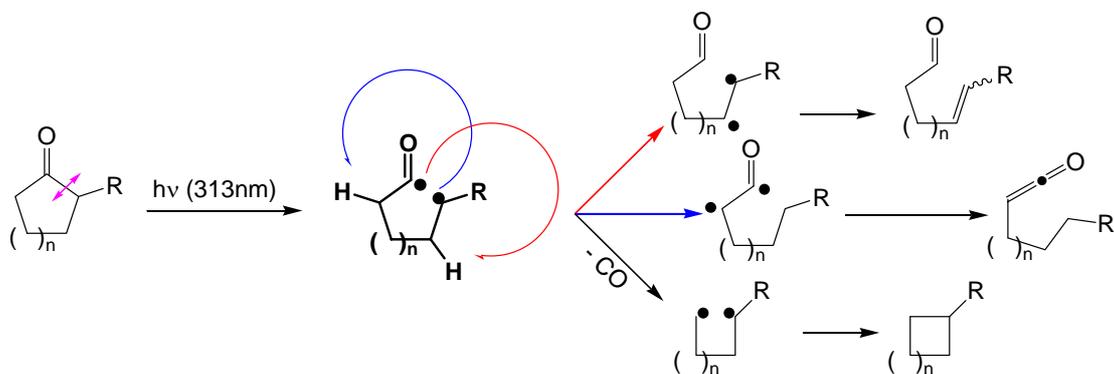
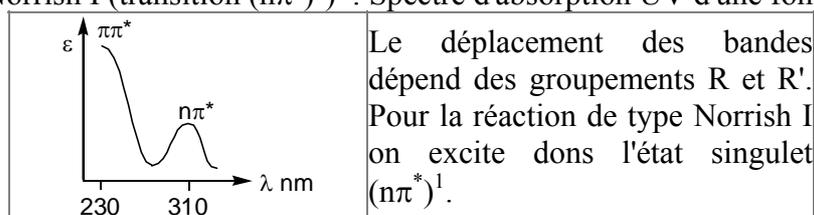
Pour faire une réaction photochimique, il faut d'abord prendre le spectre UV de la molécule **A** afin de s'assurer qu'elle absorbe dans un certain domaine.

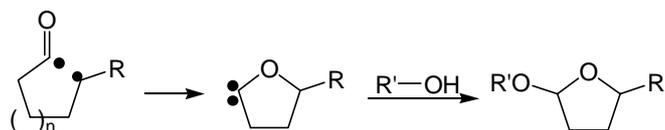


Nous n'aborderons pas ici la théorie avec notamment les problèmes de fluorescence, phosphorescence, l'étude du diagramme de Jablonski, le rendement quantique, les sensibilisateurs. Tous ces points sont développés dans le Carey et Sundberg au chapitre 13.

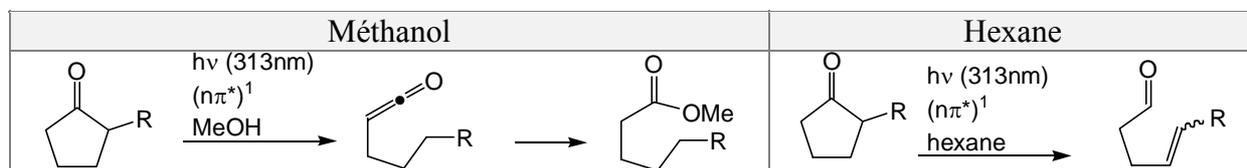
## Réaction de Norrish I

Réaction de Norrish I (transition  $(n\pi^*)^1$ ) : Spectre d'absorption UV d'une fonction cétone :



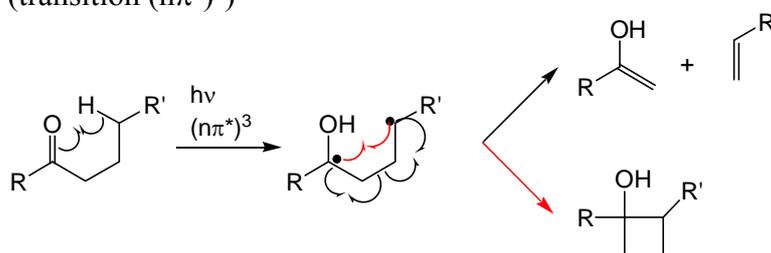
Si  $n = 0$ 

On a vu que le choix du solvant était important, en effet lorsque la même réaction est faite dans le méthanol ou dans l'hexane, le résultat est différent.



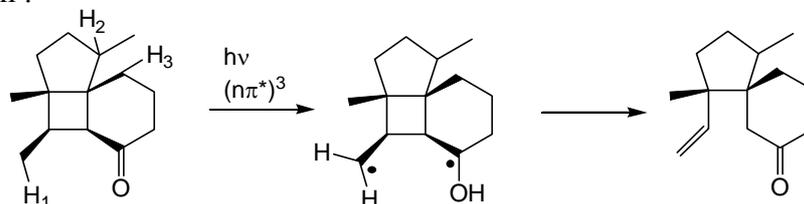
### Réaction de Norrish II

Réaction de Norrish II (transition  $(n\pi^*)^3$ )



Pour avoir une réaction de Norrish II, il faut absolument que le H en position  $\gamma$  se trouve dans le même plan que la fonction carbonyle.

Exemple d'application :

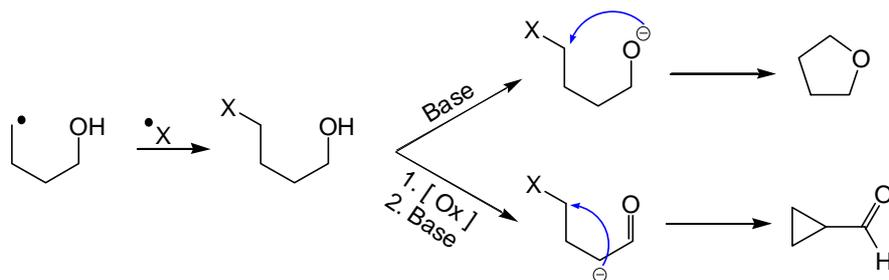
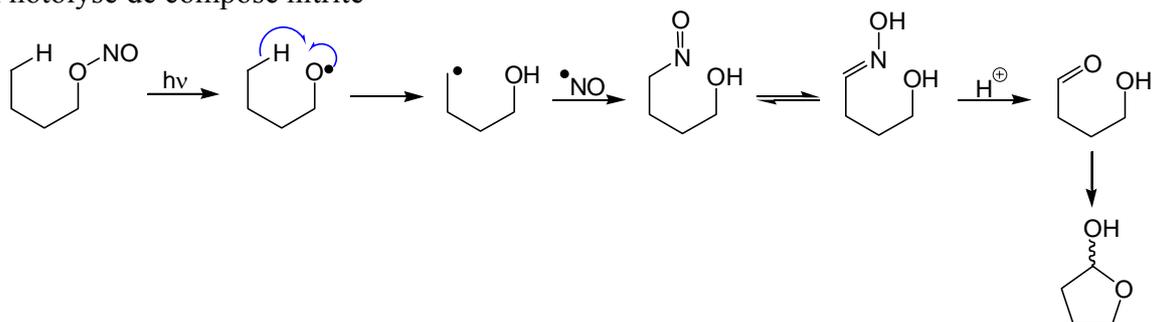


Deux choses importantes dans cette réaction :

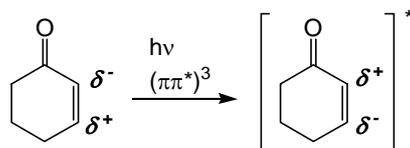
- D'abord, dans la seconde étape on remarque un radical en  $\alpha$  d'un cyclobutane. Il y a donc ouverture du cyclobutane et formation d'une double liaison. (voir réactions radicalaires)
- En  $\gamma$  du carbonyle il y a  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_2'$  et  $H_3$ . Mais pour avoir une réaction de type Norrish II, il faut que le H en  $\gamma$  soit dans le plan du carbonyle. Seul  $H_1$  est dans le plan.

## Arrachement d'hydrogène 1,5

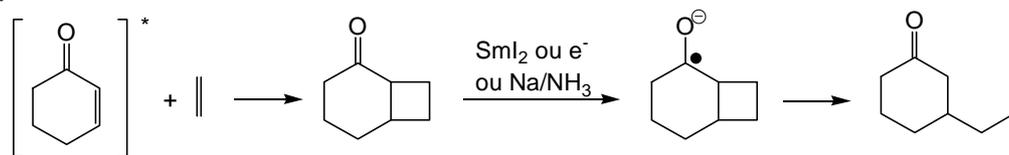
Photolyse de composé nitrite



## Réactions d'étones en photochimie



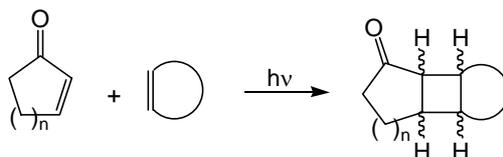
Dans l'état  $(\pi\pi^*)^3$  on fait un renversement des charges ce qui peut être intéressant pour les réactions de Diels - Alder.

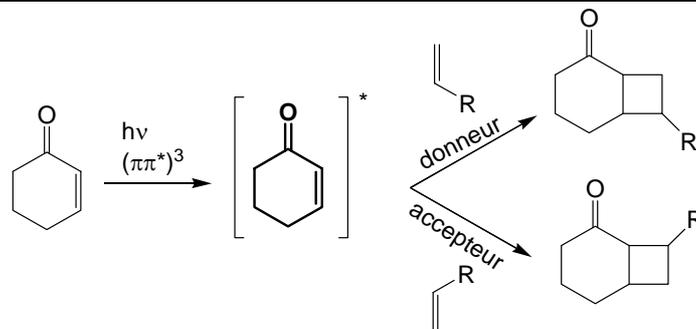


- Cycloaddition intermoléculaire

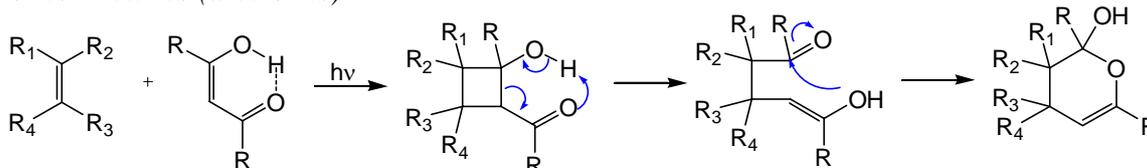
Polarisation de la double liaison en fonction de la nature du groupement R :

donneur	accepteur
$\delta^+$ R $\delta^-$	$\delta^-$ R $\delta^+$

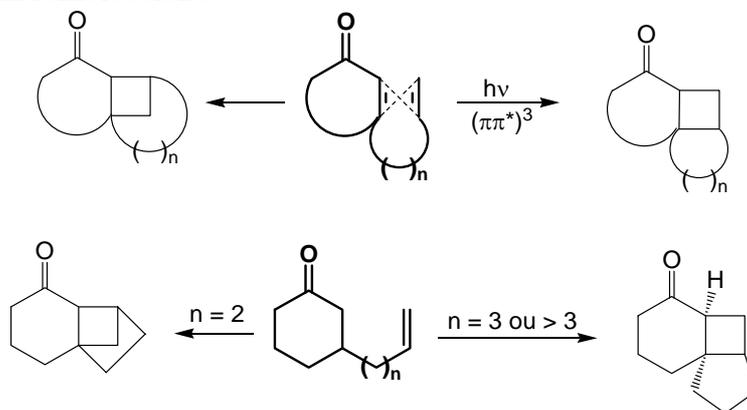




Enones linéaires (dicétones) :

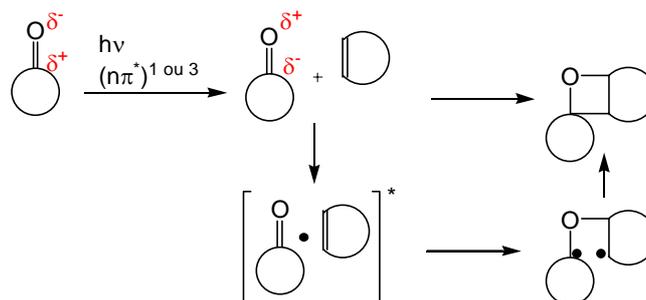


- Cycloadditions intramoléculaires



## Cycloadditions

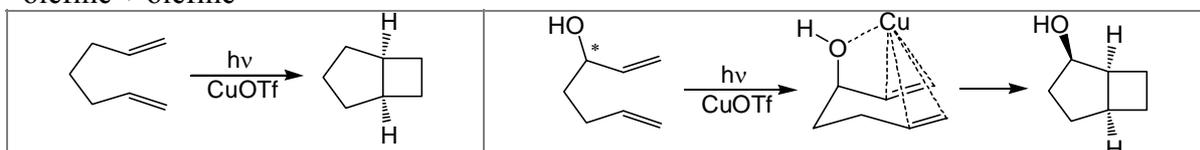
- cétone + oléfine



$(n\pi^*)^1$  : bonne sélectivité et stéréosélectivité mais mauvaise régiosélectivité

$(n\pi^*)^3$  : mauvaise stéréosélectivité mais bonne régiosélectivité

- oléfine + oléfine



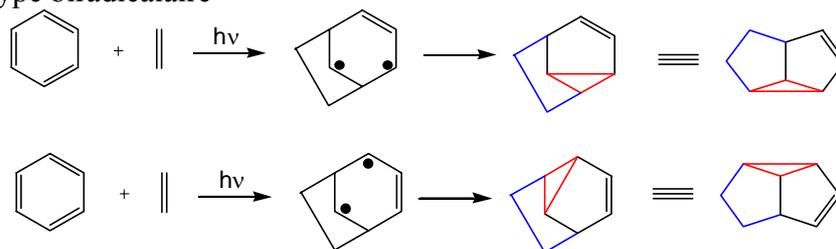
Jonction de cycle trans par rapport à la fonction hydroxyle. C'est une réaction qui marche bien pour faire

<http://membres.lycos.fr/nico911/chorga.html>

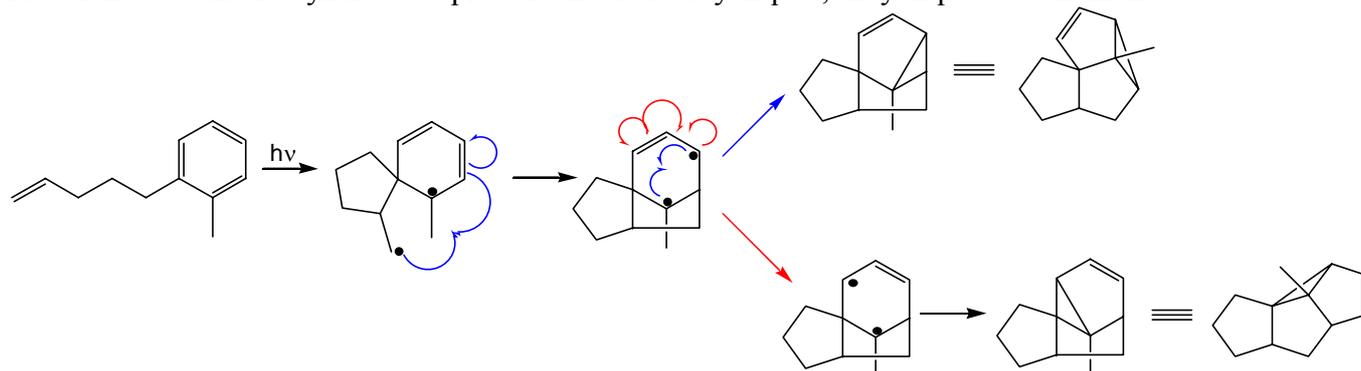
des bicycles 5-4 par contre elle ne marche pas pour les autres bicycles.

- Cycloaddition de type méta (à 254nm)

Mécanisme de type biradicalaire



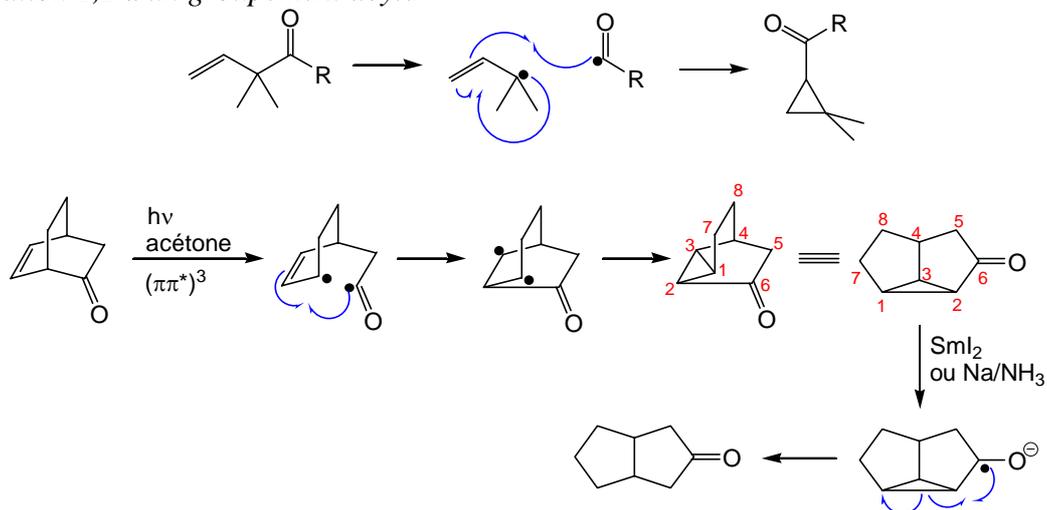
Réaction de Wender : synthèse de produits naturels bicycliques, tricycliques à 5 chaînons.



### Réarrangement oxo-di- $\pi$ -méthane

Cétones  $\beta,\gamma$ -insaturées réactions qui se passe dans l'état  $(\pi\pi^*)^3$ . La réaction se fait en général dans l'acétone.

- Migration 1,2 d'un groupement acyle

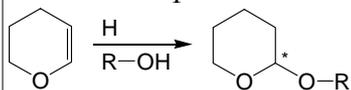
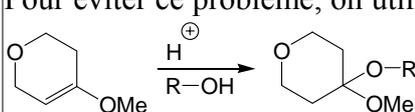
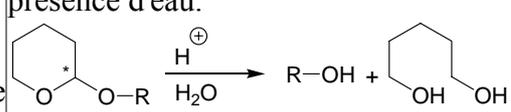




# Protection des fonctions alcools, amines et carbonyles

## Protection des alcools

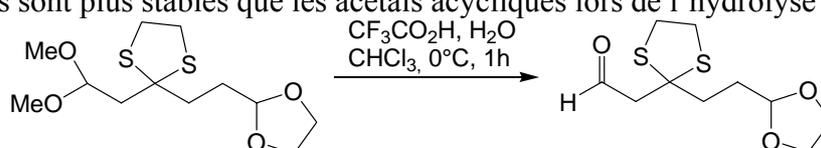
- Protection en fonction acétal

Protection	Déprotection
<p>Pour cela on peut utiliser le DHP (<i>DiHydroPyranne</i>) :</p>  <p>Cette méthode présente l'inconvénient d'introduire un centre asymétrique. On aura donc deux diastéréoisomères ou des énantiomères, selon la nature du groupe R.</p> <p>Pour éviter ce problème, on utilise un dihydropyranne modifié.</p> 	<p>Déprotection en milieu acide, et en présence d'eau.</p> 

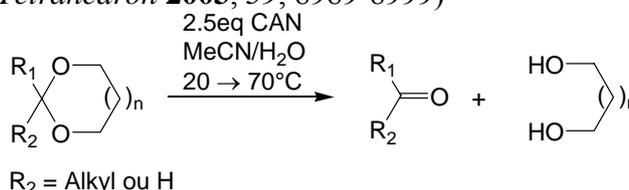
*La protection résiste* : aux bases, donneurs de  $H^-$ , oxydants non acide,  $[H_2]$  catalytique, radicaux, réactifs nucléophiles,  $RMgX$

*La protection ne résiste pas* :  $H^+$

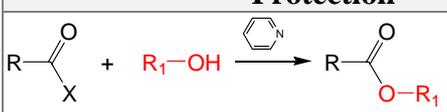
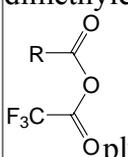
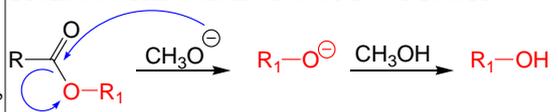
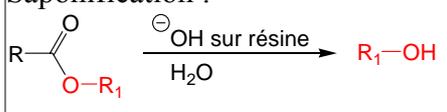
Les acétals cycliques sont plus stables que les acétals acycliques lors de l'hydrolyse :



Exemple de déprotection : (*Tetrahedron* **2003**, 59, 8989-8999)



- Protection en fonction ester : La protection peut se faire à partir d'un acide carboxylique, mais dans ce cas la réaction est équilibrée, il faudra donc éliminer l'eau formée au cours de la réaction. Sinon, on peut utiliser un chlorure d'acide ou un anhydride.

Protection	Déprotection
 <p><math>X</math> peut être un chlorure d'acide ou un anhydride, ou un groupe imidazole. En général, on active la réaction par introduction de 4-DMAP (4-diméthyle amino pyridine).</p>  <p>plus réactif que l'anhydride, grâce au groupe trifluoro.</p>	<p>Transestérification : <math>NaOMe / MeOH</math></p>  <p>Saponification :</p> 

Protection des fonctions alcools, amines et carbonyles

$R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OH + R_1-OH \xrightarrow{\text{DCC}} R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-R_1$	
<p>Chlorure de pyvaloyle</p>	Saponification

La protection résiste :  $H^+$  sans  $H_2O$ , radicaux, oxydants,  $[H_2]$  catalytique

La protection ne résiste pas :  $RMgX$ ,  $H^-$ ,  $OH^-$ ,  $RO^-$

- Protection en fonction éther oxyde

Protection	Déprotection
$R-O^- + H_3C-I \longrightarrow R-O-CH_3$	<p>HI : Température ambiante                      HBr : En chauffant ou <math>BCl_3</math> (inconvenient c'est un électrophile)</p>
	<p>La protection ne résiste pas : <math>H^+</math>, anhydride acétique + <math>FeCl_3</math>, <math>BBr_3</math></p>
<p>Trityle 'TrCl'</p> $Ph_3C-Cl + R-OH \xrightarrow{\text{pyridine}} R-O-CPh_3$ <p>Méthode sélective des alcools primaires par rapport aux alcools secondaires.                      Mécanisme de type <math>S_N1</math></p>	<p><math>CH_3COOH</math> chaud                      La protection ne résiste pas : <math>H^+</math>, <math>H^+ / H_2O</math>, <math>[H_2]</math> catalytique</p>
$R-OH + \text{allyl bromide} \xrightarrow{NaH} R-O-allyl$	<p>La première étape réside dans l'isomérisation de la double liaison, pour cela il existe deux méthodes. Puis l'énol vinylique est facilement hydrolysé en milieu acide.</p>

- Protection en fonction éther benzylique

Protection	Déprotection
$R-O^- + \text{benzyl halide} \xrightarrow[DMF]{NaH} R-O-CH_2-Ph$	
<p>Pour cette réaction, on note une grande importance pour le choix du solvant, ici le DMF</p>	

La protection résiste : bases,  $H^-$ , oxydants (pas tous), radicaux (pas tous),  $RMgX$

La protection ne résiste pas:  $[H_2]$  catalytique,  $BCl_3$ , acides de Lewis ( $FeCl_3$ ,  $SnCl_4$ )

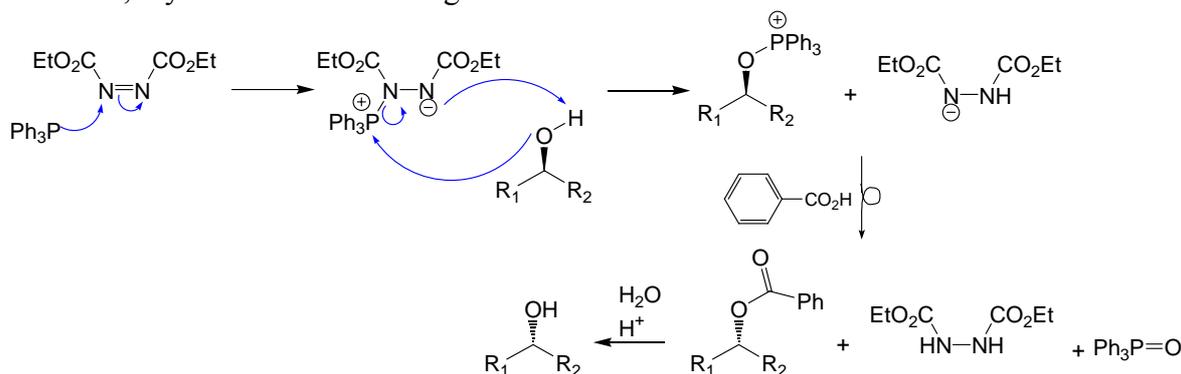
- Protection en éther silylé : L'avantage de cette méthode réside dans la protection sélective des alcools (I, II, III) en fonction de l'encombrement sur le silicium. Ainsi un groupe TMS protégera plus facilement un alcool primaire (dégagé) qu'un tertiaire (très encombré). De même, pour deux éthers silylés identiques, il est plus facile de déprotéger celui qui est le moins encombré.

Protection	Déprotection
$R-OH + Cl-Si \xrightarrow{Et_3N} R-O-Si$ <p>Permettent de faire une bonne sélectivité des alcools non encombrés</p>	$R-O-Si \xrightarrow{F^-} R-O^-$

La protection résiste : bases, H<sup>-</sup>, oxydants, RMgX, [H<sub>2</sub>] catalytique

La protection ne résiste pas: H<sup>+</sup>, F<sup>-</sup> (Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>)

- Protection par la méthode de Mitsunobu : Le problème de cette méthode, c'est qu'on forme un ester et donc il ne résiste pas à H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O; RMgX ; H<sup>-</sup> ; OH<sup>-</sup> ; RO<sup>-</sup>. De plus lors de cette formation de l'ester, il y a inversion de configuration.



### Protection des diols et des carbonyles

- Protection en fonction acétal

Protection	Déprotection
<p>Protection pour les alcools vicinaux :</p> <p>A la place de l'acétone on peut utiliser  qui permet aussi de former l'acétal. On peut aussi utiliser  :</p>	$-Si-Cl + NaI \longrightarrow -Si-I + NaCl$ <p>Me<sub>3</sub>SiI est très réactif et permet de déprotéger <b>presque</b> tous les éthers</p>

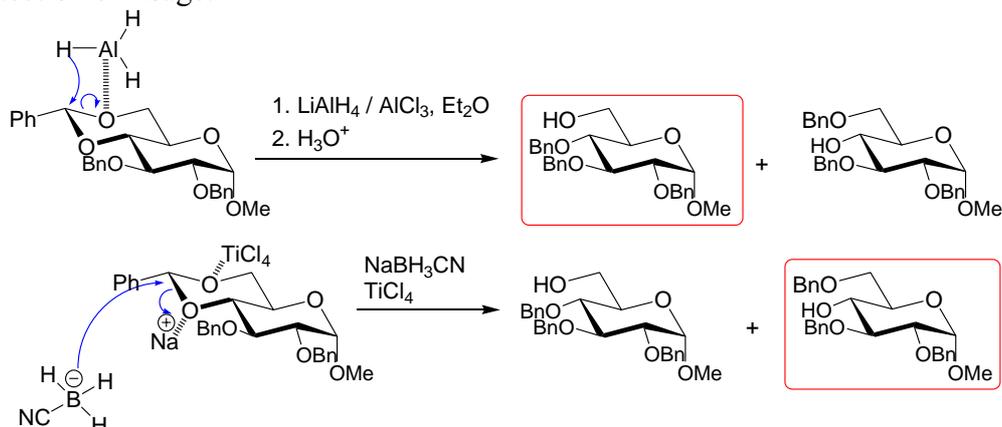
La protection résiste : bases, nucléophiles

La protection ne résiste pas: H<sup>+</sup>

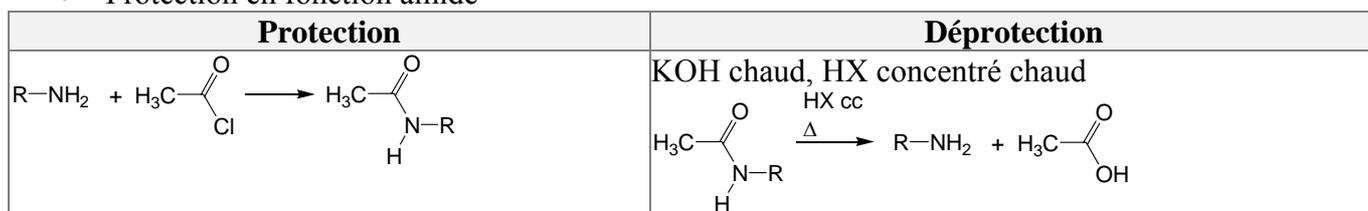
Protection
<p>on peut aussi utiliser PhCH(OMe)<sub>2</sub> / ZnCl<sub>2</sub> Avantage : On bloque les deux géométries en conformation chaise</p>

**Déprotection**

2 types d'ouverture et donc deux types de produit que l'on peut obtenir, tout dépend du groupe hydroxyle que l'on veut récupérer non protégé. Le produit encadré est le produit majoritairement obtenu suivant le type de déprotection envisagé.

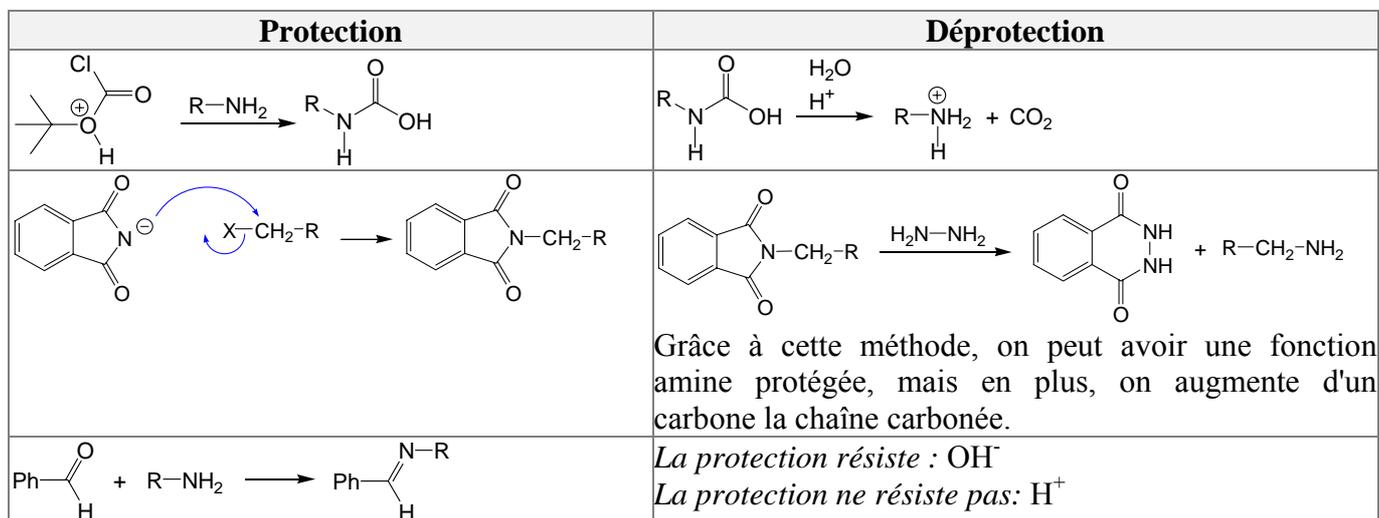

**Protection des amines**

- Protection en fonction amide



La protection résiste :  $\text{NaBH}_4$ , oxydant, acide et base modérés

La protection ne résiste pas:  $\text{LiAlH}_4$



# Chimie organométallique

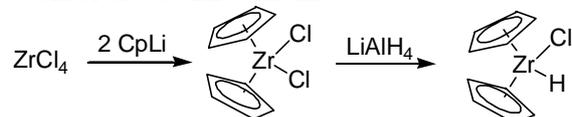


# Composés du Zirconium

## Hydrozirconation

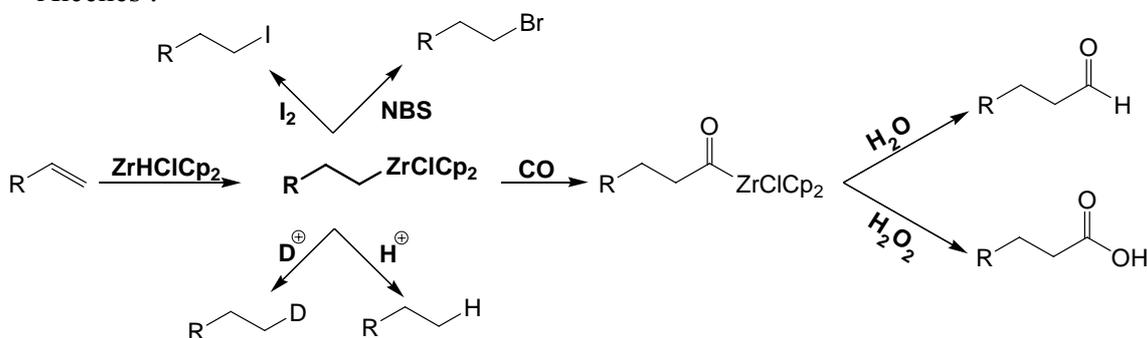
- Réactif de Schwartz : *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 3875

Préparation du réactif à partir du chlorure de zirconium :

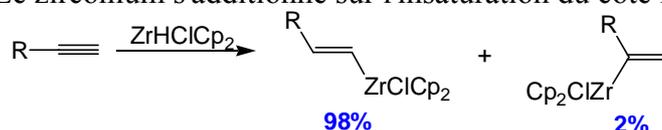


Utilisation du réactif de Schwartz sur les composés présentant une insaturation éthylénique ou acétylénique.

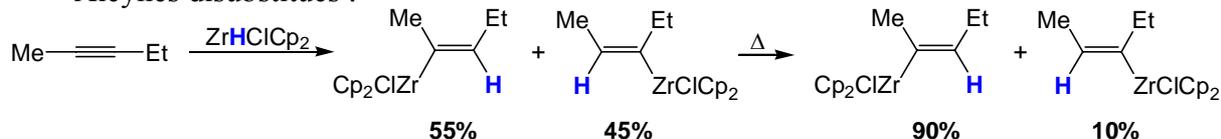
- Alcènes :



- Alcyne vrais: Le zirconium s'additionne sur l'insaturation du côté le moins encombré.

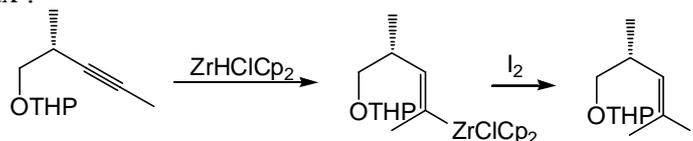


- Alcyne disubstitués :

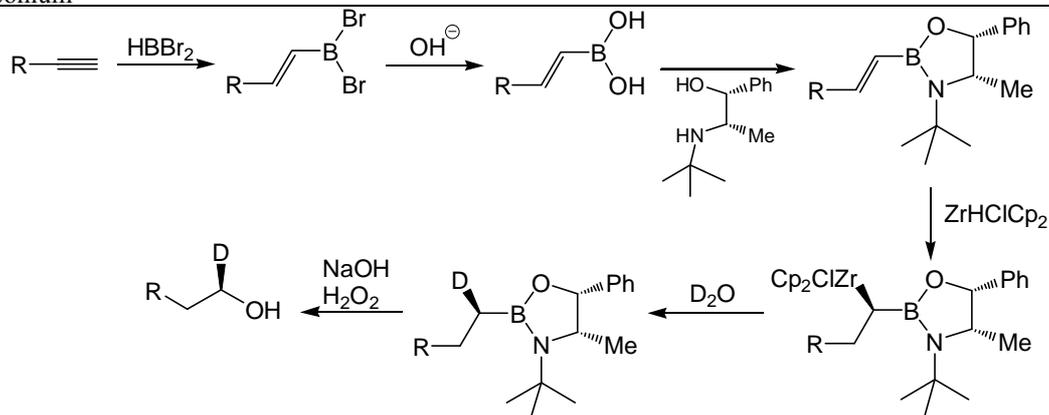


- Applications :

- Exemple dans lequel le zirconium se met du côté ou le groupement est le moins volumineux :

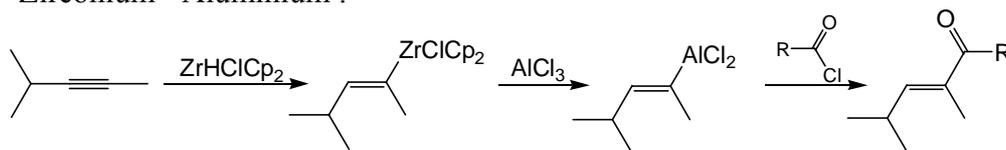


- Exemple dans lequel le zirconium nous permet de créer un centre asymétrique, grâce à l'introduction d'une éphédrine chirale sur le Bore. La copule chirale présente sur le Bore encombre la face arrière, donc le zirconium s'additionne sur la double liaison par la face avant. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 6247.

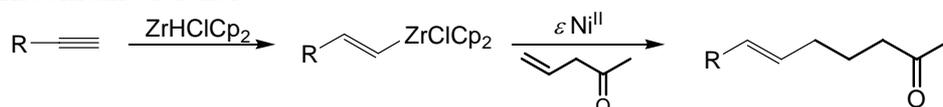


- Echange Zirconium - Métal :

- o Zirconium - Aluminium :

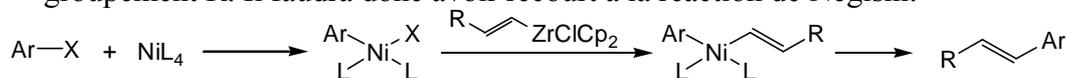


- o Zirconium - Nickel :

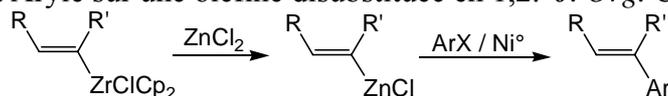


ArX est un très mauvais électrophile, néanmoins complexé au nickel il peut s'avérer être un très bon électrophile.

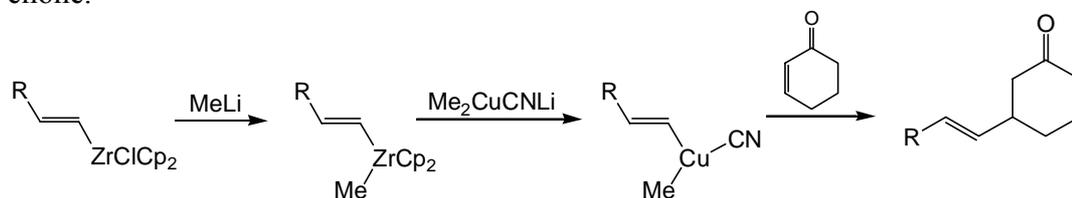
**ATTENTION** : Cette réaction ne marche pas bien si en  $\alpha$  du zirconium on a un groupement R. Il faudra donc avoir recours à la réaction de Negishi.



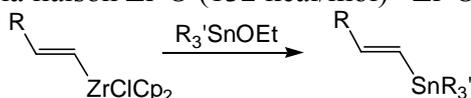
- o Zirconium - Zinc : Réaction de Negishi : Grâce à l'échange Zr/Zn, on peut introduire un groupement Aryle sur une oléfine disubstituée en 1,2. *J. Org. Chem.*, **1995**, 3277



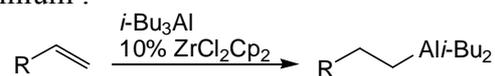
- o Zirconium - Cuivre : Formation d'un cuprate susceptible de faire une addition 1,4 sur une énone.



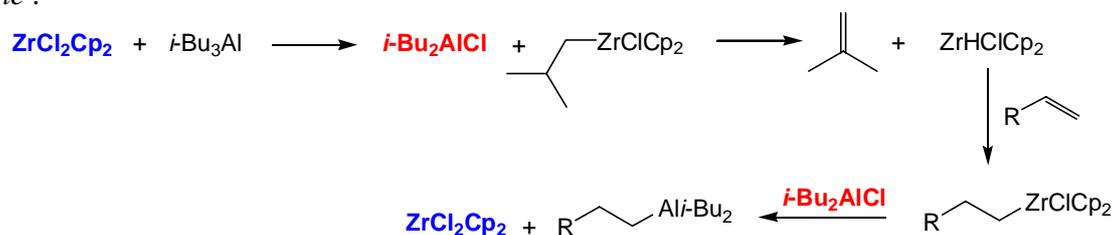
- o Zirconium - Etain : La réaction ne marche pas si on utilise R<sub>3</sub>SnCl. Le moteur de la réaction est la force de la liaison Zr-O (132 kcal/mol) Zr-O > Zr-Cl > Zr-N > Zr-C.



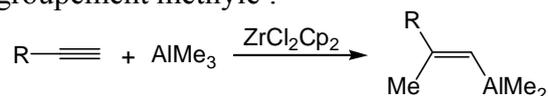
## ○ Zirconium - Aluminium :



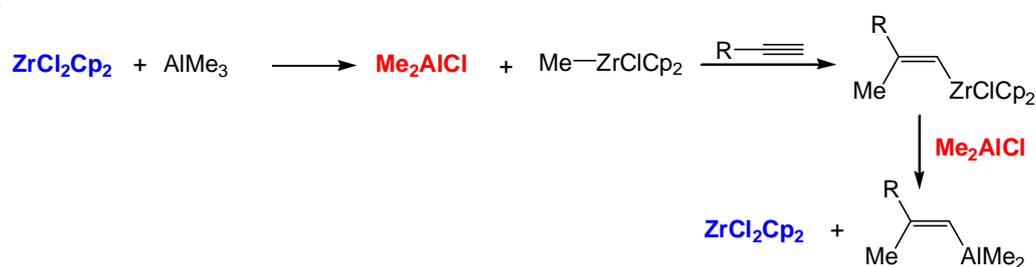
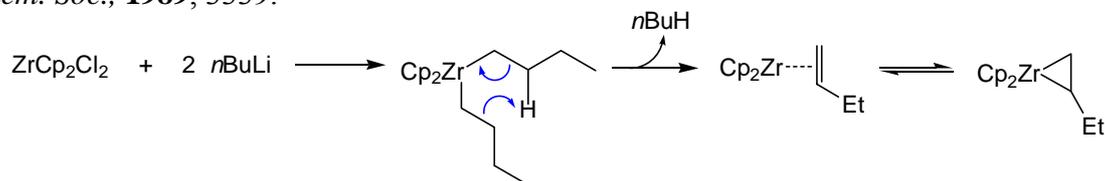
Mécanisme :



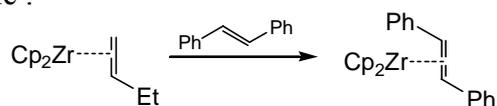
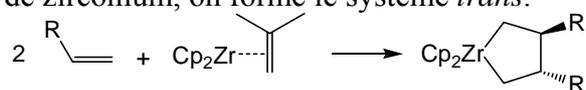
Autre méthode, mais limité au groupement méthyle :



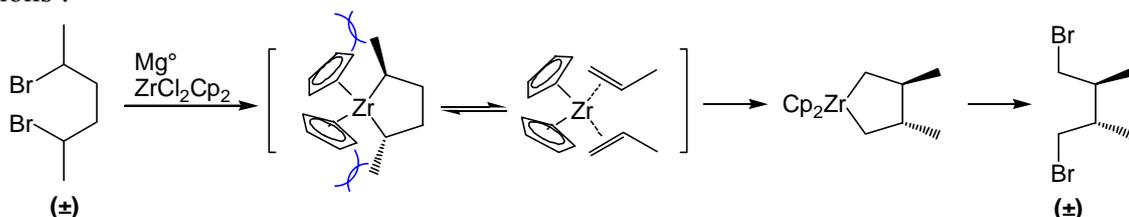
Mécanisme :

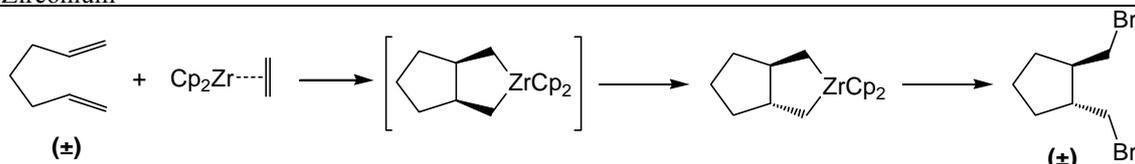
**Formation de Métallacycles***J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 3339.

Echange de ligand possible :

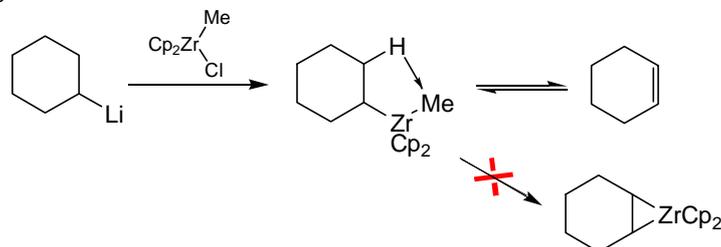
Dans les métallacycles à base de zirconium, on forme le système *trans*.

Applications :





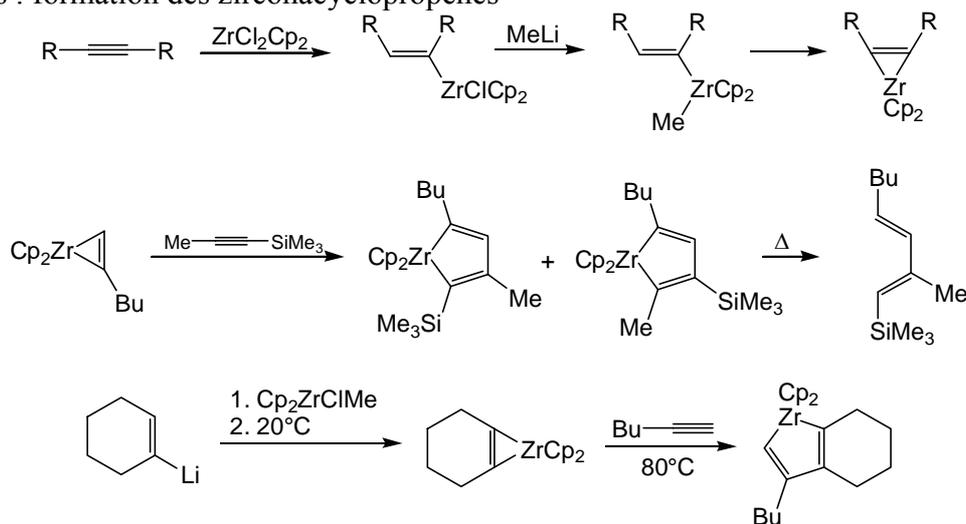
## Méthyle zirconaalcanes



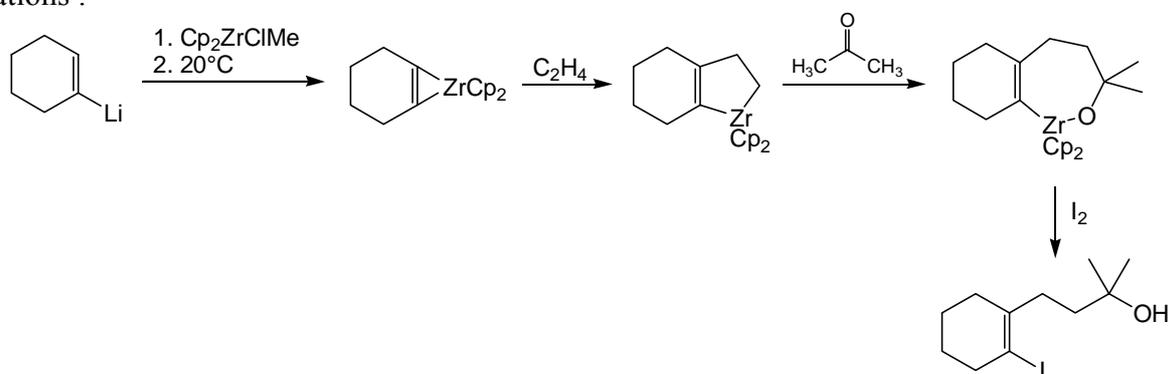
En revanche avec le lithien issu du cyclopropane, on ne peut pas former le cyclopropène. Car sa formation coûte trop cher en énergie.

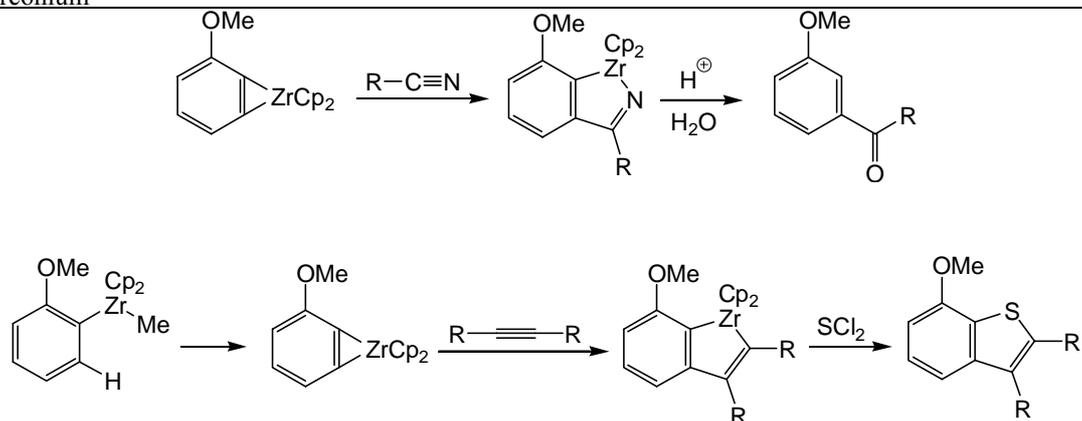


- Alcyne : formation des zirconacyclopropènes

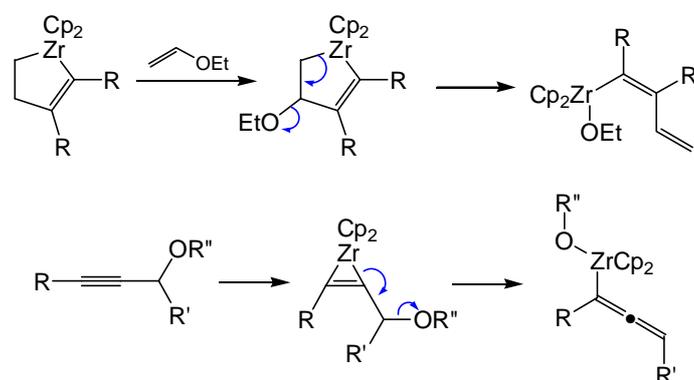


## Applications :



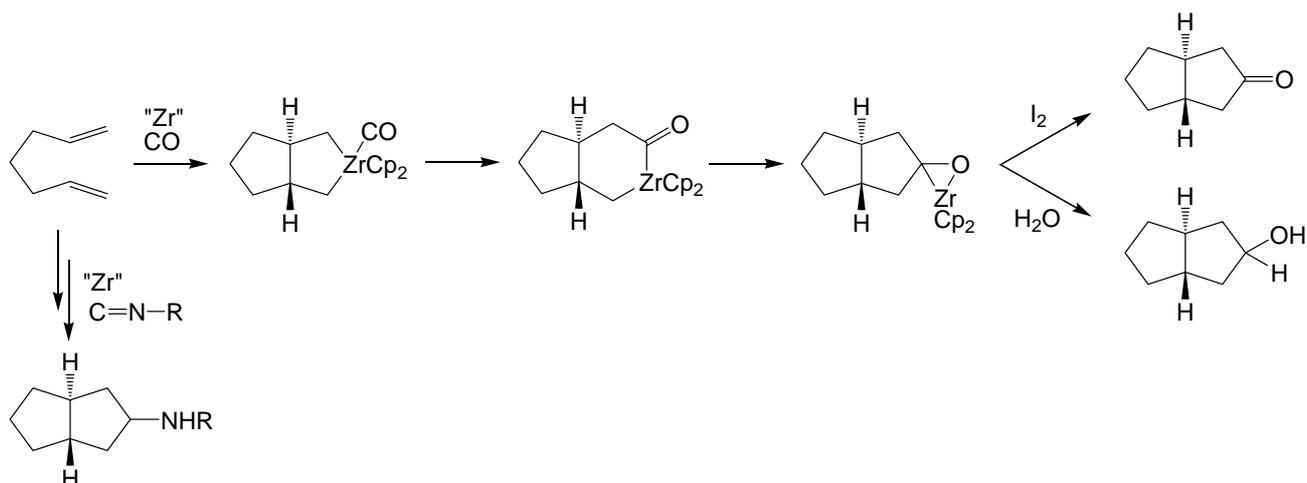


Certaines fonctions sont incompatibles avec la présence du zirconium. C'est le cas de la fonction éther, il y a alors élimination du groupement -OR, et formation d'une double liaison. Ce type de réaction peut permettre de former des allènes.



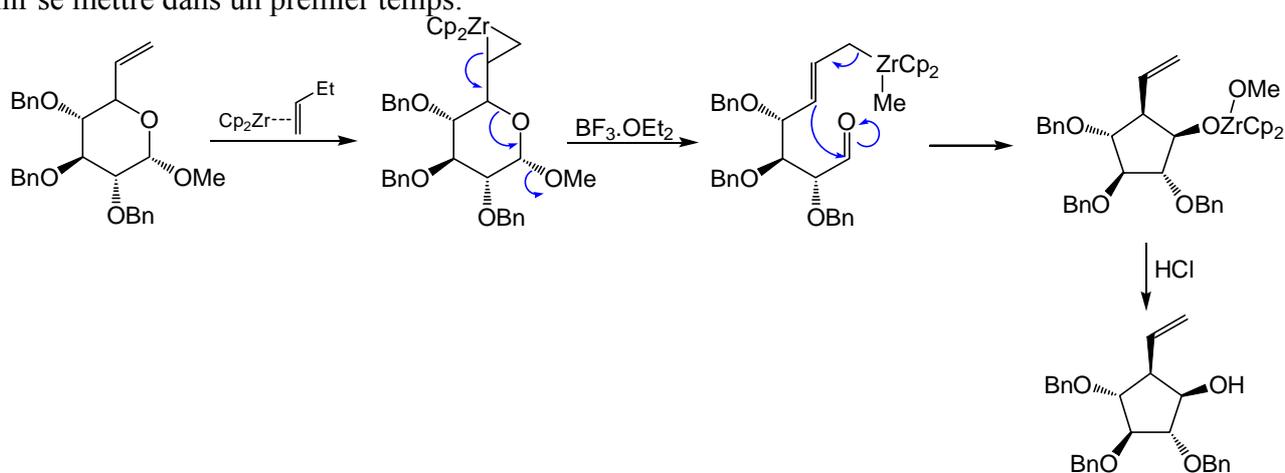
### Jonction de Cycles

Pour les cycles à 5 chaînons la jonction de cycle est une jonction cis. En revanche lorsque l'on utilise le zirconium on obtient une jonction de cycle trans. (voir *Tetrahedron* **1989**, 5105 et *Tetrahedron Lett.* **1995**, 4113).

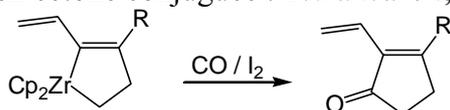


## Réduction de cycle

Pour cela il faut que la molécule contienne une double liaison sur laquelle le zirconium pourra venir se mettre dans un premier temps.



Exemple de formation d'une fonction cétone conjuguée : *Tetrahedron*, **1997**, 9123

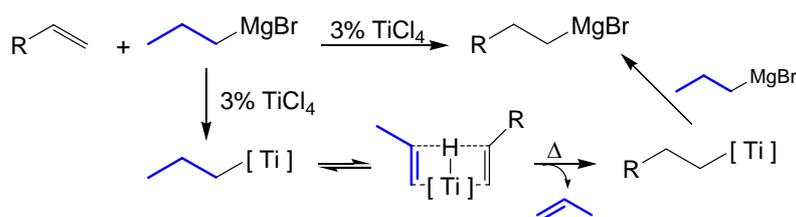


# Composés du Titane

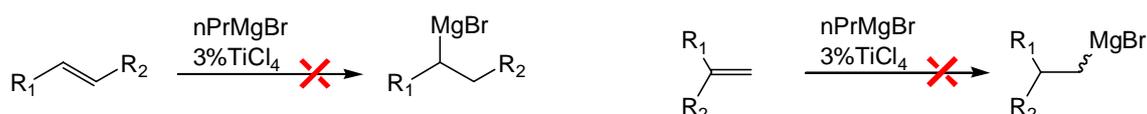
## Hydrotitanation

Qu'est qu'une hydrotitanation ? C'est une réaction qui permet, sur un composé insaturé, d'introduire un hydrogène et un métal (dans notre cas c'est du titane). Le but est simple : Le composé ainsi obtenu a une toute nouvelle réactivité et il est donc possible d'entrevoir une nouvelle fonctionnalisation.

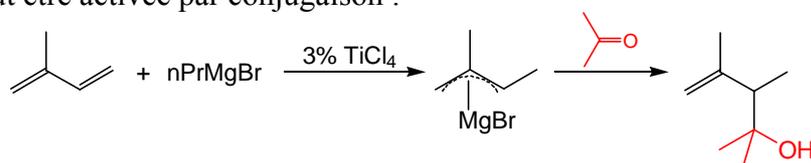
- Réaction de Finkbeiner - Cooper : Elle permet de former un magnésium à partir d'un autre magnésien et d'une double liaison (les méthodes classiques auraient nécessité d'introduire un halogène, puis d'en faire un magnésien).



Cette réaction n'a lieu que si la double liaison est dégagée, elle n'a pas lieu dans le cas des alcènes disubstitués.

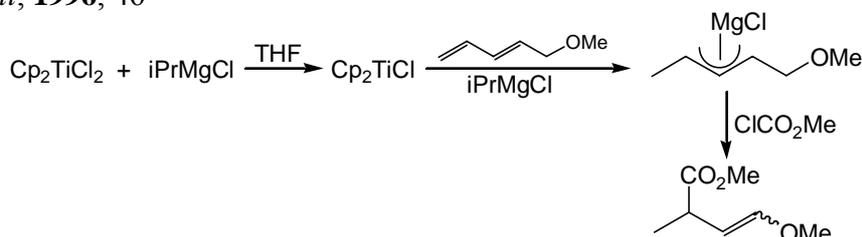


La double liaison peut être activée par conjugaison :

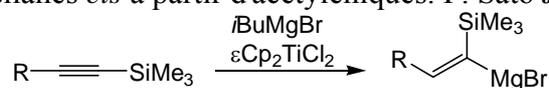


La réaction marche bien avec  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ , en revanche elle marche mal avec  $\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

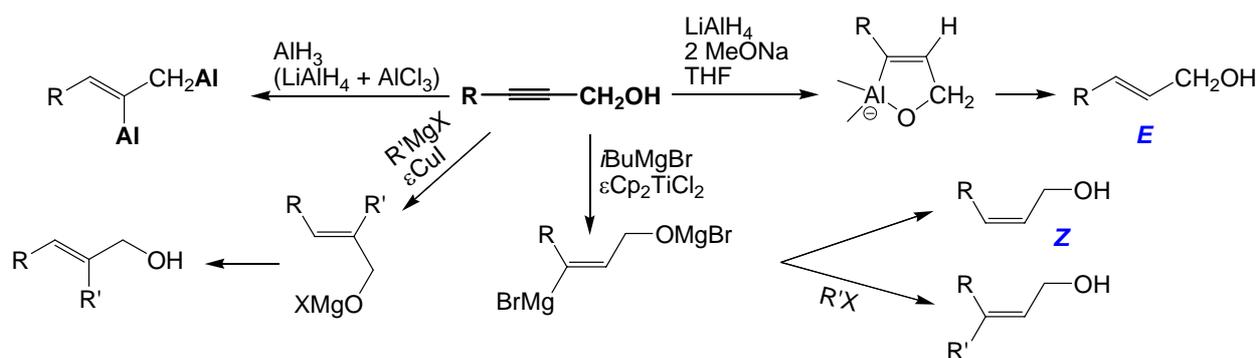
Application : *Synlett*, **1996**, 46



- Réaction de syn-magnésiation : Cette réaction, déjà abordée au chapitre sur le silicium, permet de former des vinylsilanes *cis* à partir d'acétyléniques. F. Sato *J. Organomet. Chem.* 285, 53.

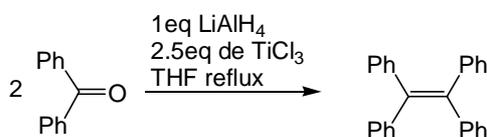


- Hydromagnésiation des alcools propargyliques : L'hydrotitanation devient un outil fondamental pour la préparation des alcools allyliques *E* ou *Z* à partir d'alcools propargyliques.



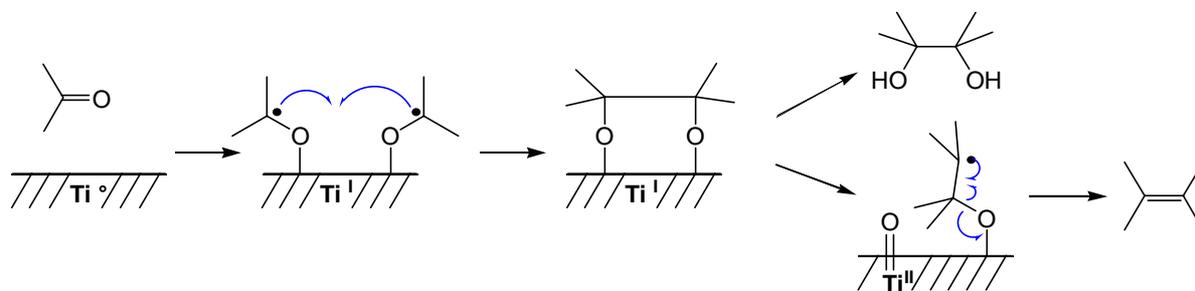
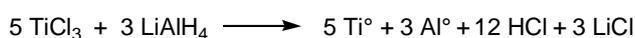
### Réaction de Mac Murry

Cette réaction est en fait un couplage réducteur entre deux dérivés carbonyles (aldéhyde ou cétone) pour donner une oléfine. Cette réaction est possible en version intramoléculaire, mais aussi en version intermoléculaire.



Mécanisme : *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 2234 et *Synthesis* **1989**, 883

En fait, le mélange entre  $LiAlH_4$  et  $TiCl_3$  permet de former du titane de basse valence, qui conduira au couplage réducteur. Au vu du mécanisme on constate qu'il est alors possible de s'arrêter soit au niveau du diol soit au niveau de l'alcène, tout dépend des conditions opératoires.



Le titane a un fort pouvoir oxophile : (Force de la liaison en kcal/mol)

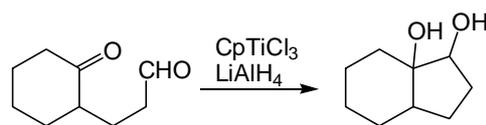
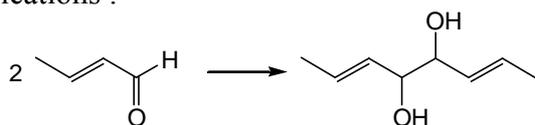
Ti - O : 100

Ti - C : 45

Si - O : 95

Zr - O : 120

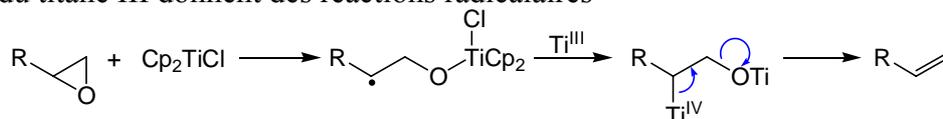
Applications :



- Emploi du titane lors de la désoxygénation des époxydes : pour cela on forme d'abord un complexe de titane au degré d'oxydation +III.

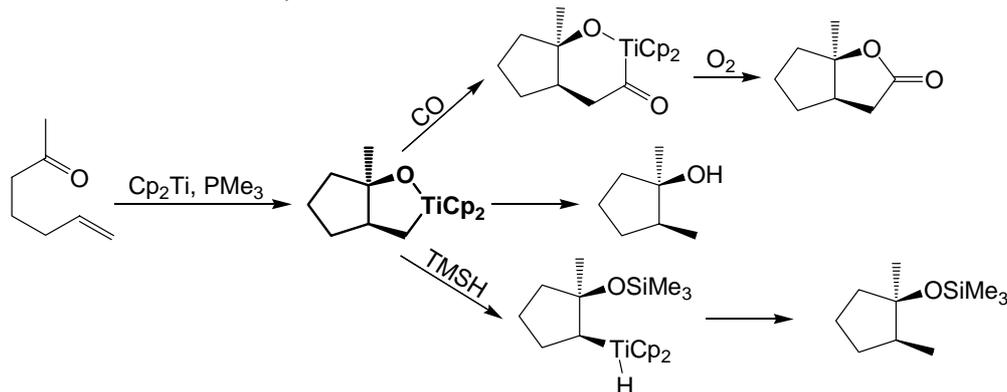


Les complexes du titane III donnent des réactions radicalaires



### Métallacycles avec le titane

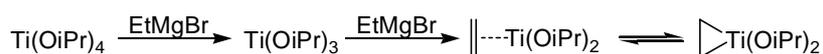
Contrairement au zirconium, la forme favorisée est la forme *cis* :



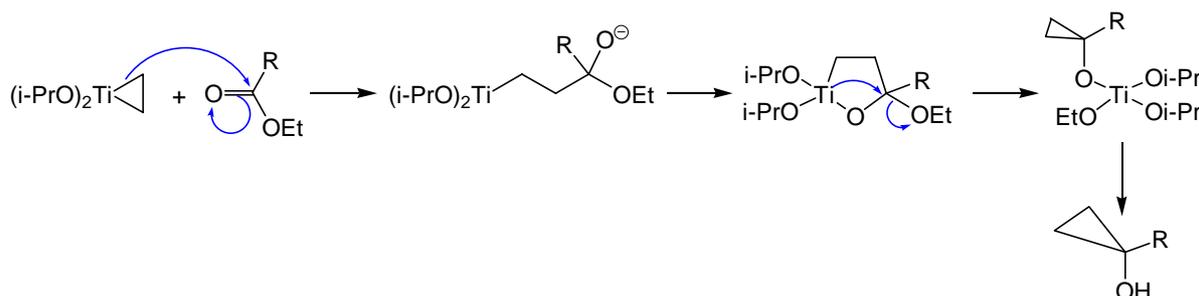
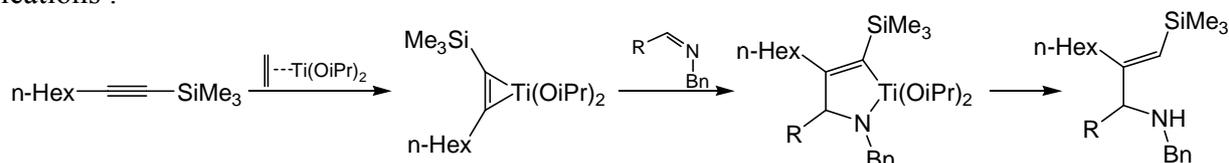
Le schéma précédent montre comment il est possible de former le métallacycle. Pour cela on utilise un complexe de titane que l'on a stabilisé par addition d'une phosphine, ici  $\text{PMe}_3$ . Une fois le métallacycle formé il y a plusieurs évolutions possibles (formation d'une lactone par insertion de monoxyde de carbone, etc...).

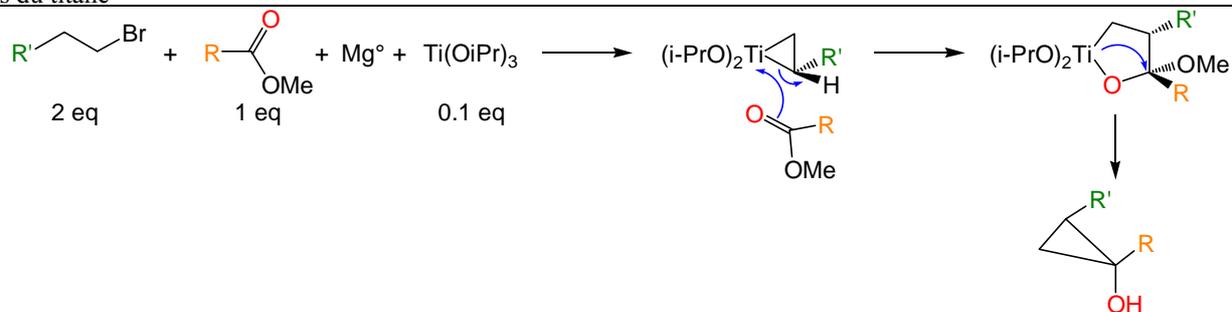
### Réaction de Kulinkovich

Lors de cette réaction, il est nécessaire d'avoir recourt au système  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4 + 2\text{EtMgBr}$  ce qui va permettre de former *in situ*  $\text{Ti}(\text{OiPr})_2$  qui sera stabilisé par coordination à l'éthylène (issu de  $\text{EtMgBr}$ ). *Synlett*, **1991**, 234

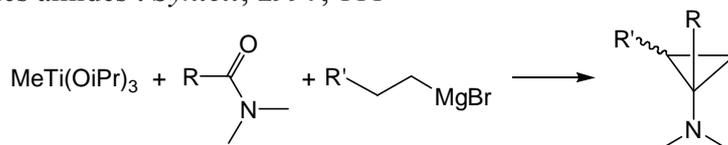


Applications :



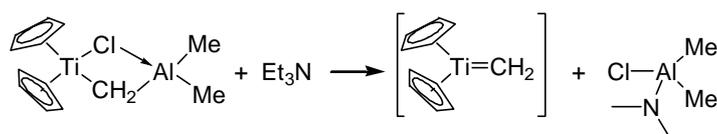
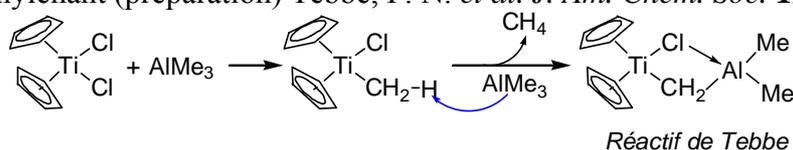


Réaction possible avec les amides : *Synlett*, **1997**, 111



### Réactif de Tebbe

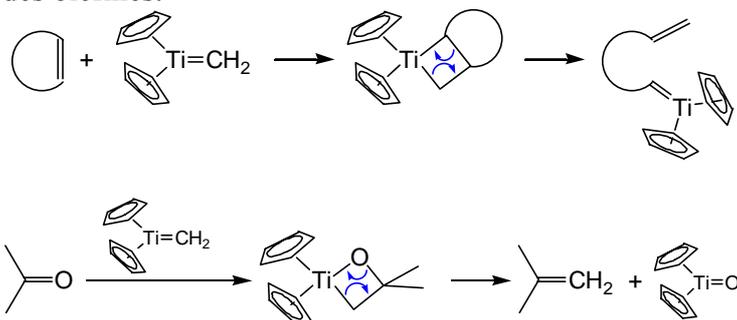
- Agent méthylénant (préparation) Tebbe, F. N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611.



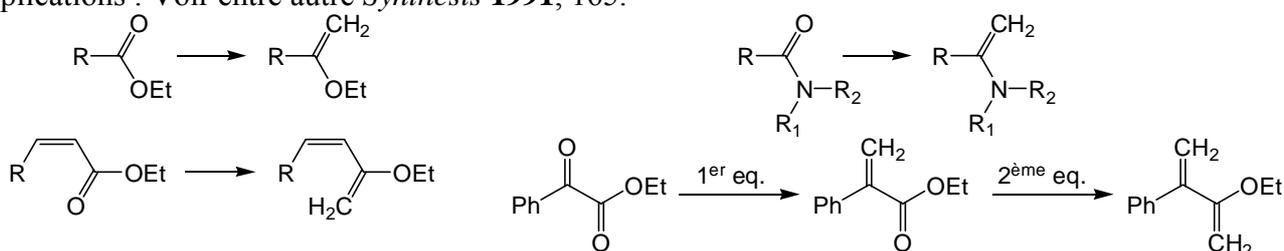
Du point de vue acido-basique, le réactif de Tebbe est neutre, contrairement au réactif de Wittig qui lui est basique. De part ce fait, le réactif de Tebbe est d'un grand intérêt en synthèse notamment pour les molécules sensibles en milieu basique.

Mécanisme d'action :

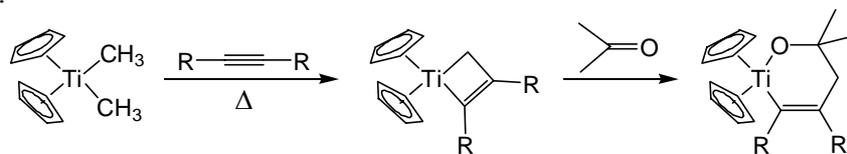
Ce réactif peut servir d'agent méthylénant pour les carbonyles au sens large du terme, mais aussi de catalyseur de métathèse des oléfines.



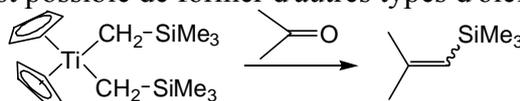
Applications : Voir entre autre *Synthesis* **1991**, 165.



Dans l'exemple suivant, on forme dans un premier temps un métallacyclobutène qui va ensuite réagir de façon classique avec un carbonyle ce qui permet de former des oléfines trisubstituées. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 2393 et 3619.

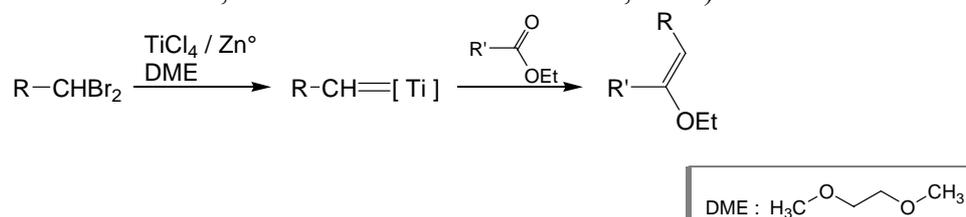


Un autre exemple montre qu'il est possible de former d'autres types d'oléfines trisubstituées.



### Réaction de Pétaisis

C'est comme pour les réactions précédentes, mais cette fois-ci c'est le complexe de titane qui diffère (*J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 855 et *Tetrahedron Lett.* **1980**, 5579):



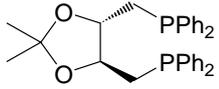
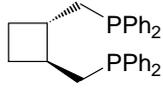
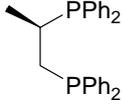
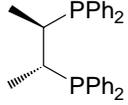
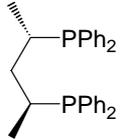
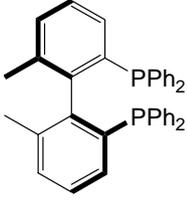
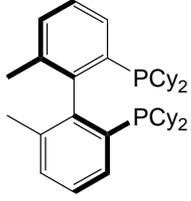
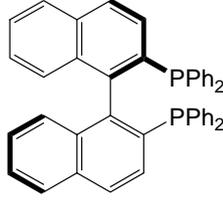
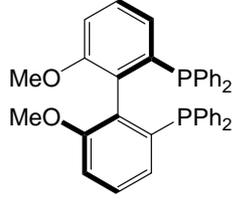
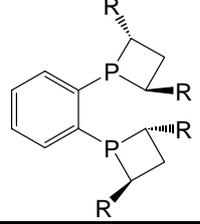
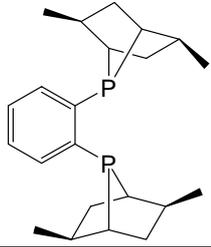
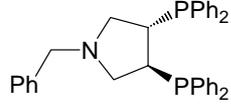
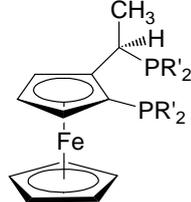
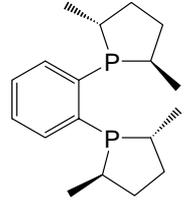
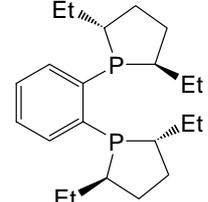
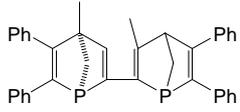
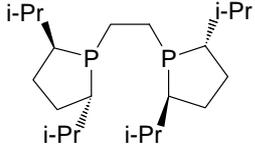
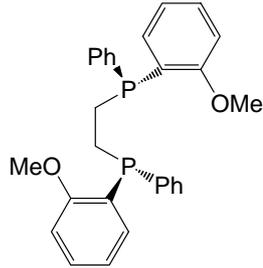
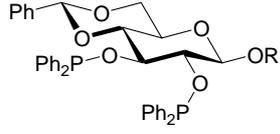
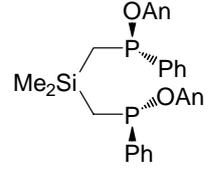


# Chimie Organométallique - Ligands

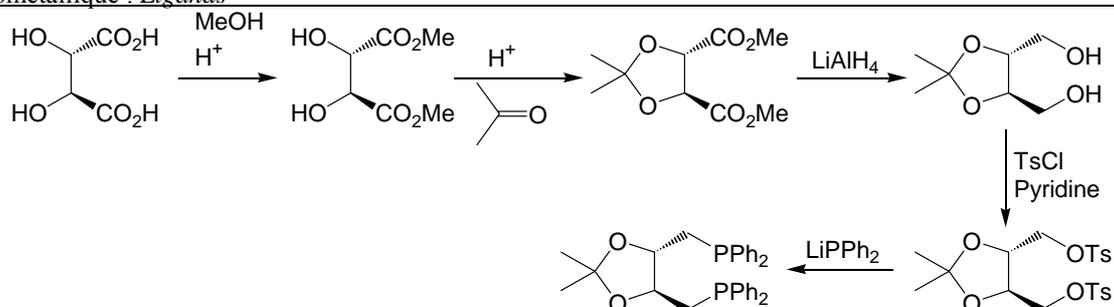
## Liste de ligands pour la catalyse asymétrique

Les ligands sont des molécules organiques qui vont venir se fixer à un métal pour lui donner une propriété bien particulière. Ici nous allons nous intéresser plus particulièrement aux ligands pour la catalyse asymétrique. C'est à dire des ligands qui, une fois fixés au métal, vont permettre de faire des réactions énantiosélectives.

- Liste des ligands les plus communs

<b>(S, S)-DIOP</b>	<b>(R, R)-CBD</b>	<b>(R)-PROPHOS</b>	<b>(S, S)-CHIRAPHOS</b>	<b>(S, S)-BDPP</b>
				
<b>(S)-BIPHEMP</b>	<b>(S)-BICHEP</b>	<b>(R)-BINAP</b>	<b>(R)-MeO-BIPHEP</b>	<b>CnRPHOS</b>
				
<b>PennPHOS</b>	<b>(S, S)-DEGPHOS</b>	<b>JOSIPHOS</b>	<b>(R, R)-Me-DUPHOS</b>	<b>(R, R)-Et-DUPHOS</b>
				
<b>BIPNOR</b>	<b>(S, S)-iPr-BPE</b>	<b>(R, R)-DIPAMP</b>	<b>GLUCOPHOS</b>	<b>(S, S)-DIPAMP-Si</b>
				

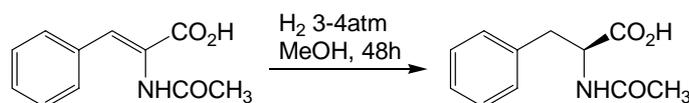
- Méthode de préparation du (-)-DIOP : L'exemple suivant explique la préparation d'un ligand, le (-)-DIOP. Cette synthèse utilise le (R, R)-acide tartrique qui n'est autre que l'énantiomère naturel. C'est donc un produit de départ peu cher. (Kagan, H. B.; Dang, J. P. *Chem. Commun.* **1971**, 481)



### Comparaison des différents types de ligands pour la catalyse asymétrique

Comme le montre le tableau ci-dessus, il existe un très grand nombre de ligands. Néanmoins les recherches dans ce domaine continuent, le but étant de trouver de nouveaux ligands. Les raisons sont nombreuses : tout d'abord il est nécessaire de savoir faire des ligands avec des produits de départ facilement accessibles et pas chers. D'autre part, il faut que ces ligands donnent de très bons résultats c'est-à-dire de bons excès énantiomériques. La préparation de ces composés doit être la plus facile possible (peu d'étapes, pas de réactif exotique, ...). Le ligand doit pouvoir se coordonner facilement au métal, car c'est l'ultime étape de la synthèse des ligands. De plus le complexe ainsi préparé doit avoir un très bon turn-over number (c'est-à-dire un très bon nombre de cycles, en effet au bout d'un moment le catalyseur n'est plus efficace) donc une très bonne efficacité, le but est simple il faut mettre le moins de catalyseur possible.

Le tableau ci-dessous donne l'exemple d'une hydrogénation énantiosélective en utilisant différents ligands. La première constatation qui saute aux yeux c'est que plus le ligand est volumineux et plus l'excès énantiomérique est bon. L'hydrogénation se fait avec un complexe de Rhodium +I.



ligand	ee %	publication
DIOP	82	Kagan, H. B.; Dang, J. P. <i>Chem. Commun.</i> <b>1971</b> , 481
DIPAMP	96	Knowles, W.S. et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1977</b> , 99, 5946
JOSIPHOS	96	Mathey, F; Spagnol, M.; <i>Brevet CA-125:195986, Chem. Eur. J.</i> <b>1997</b> , 1365
NORPHOS	97	Burk, M. J.; Feaster, J. E., Nugent, W. A.; Harlow, R. L. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1993</b> , 115, 10125
BIPNOR	97	
DUPHOS	99	Togni, A.; Spindler, F. et al <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1994</b> , 116, 4062
DEGPHOS	99.7	Brunner, H. <i>Topics in stereochemistry E. L. Eliel N. Y.</i> <b>1988</b> , 18, 129
BINAP	100	Noyori, R., et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> <b>1980</b> , 102, 7932

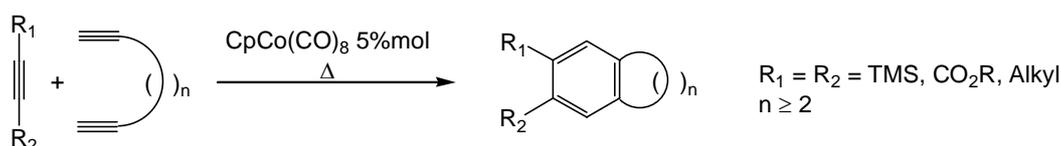


Note importante : Dans ce tableau on retrouve deux auteurs bien connu, R. Noyori et W. S. Knowles, qui, pour leurs travaux sur la catalyse asymétrique, ont reçu le prix Nobel de chimie 2001. Le prix Nobel a aussi été décerné cette année-là à B. Sharpless pour ses travaux sur la synthèse asymétrique. A noter que, bien que H. B. Kagan ait été lui aussi un pionnier dans ce domaine, le comité Nobel ne l'a pas primé, ce qui a créé un véritable tollé au sein de la communauté scientifique française.

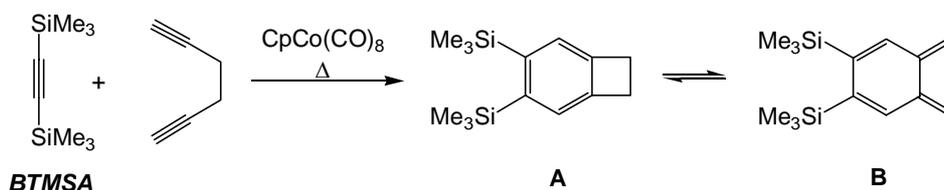
# Chimie Organométallique - Cobalt

## Réaction de Vollhardt

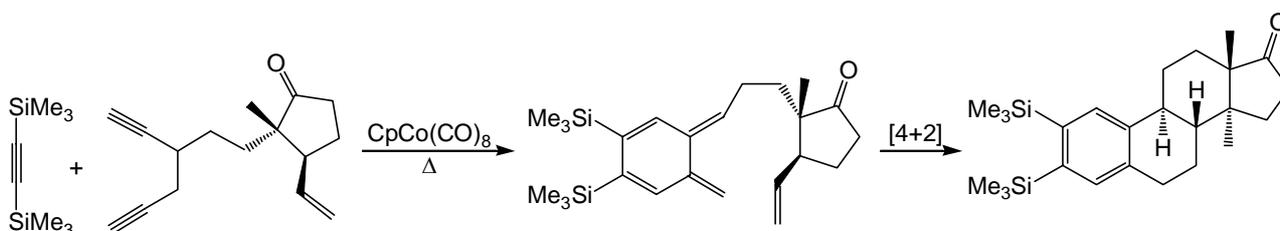
En 1974, Vollhardt développe une réaction de cyclisation assistée par un métal de transition, le cobalt(I). Cette réaction permet de former un composé aromatique à partir de triples liaisons.



Pour cette réaction, en général, on utilise une très faible quantité de catalyseur, de l'ordre de 5% en mol. Les rendements sont quant à eux très variables et compris entre 30 et 95%. Concrètement l'exemple suivant illustre cette réaction :

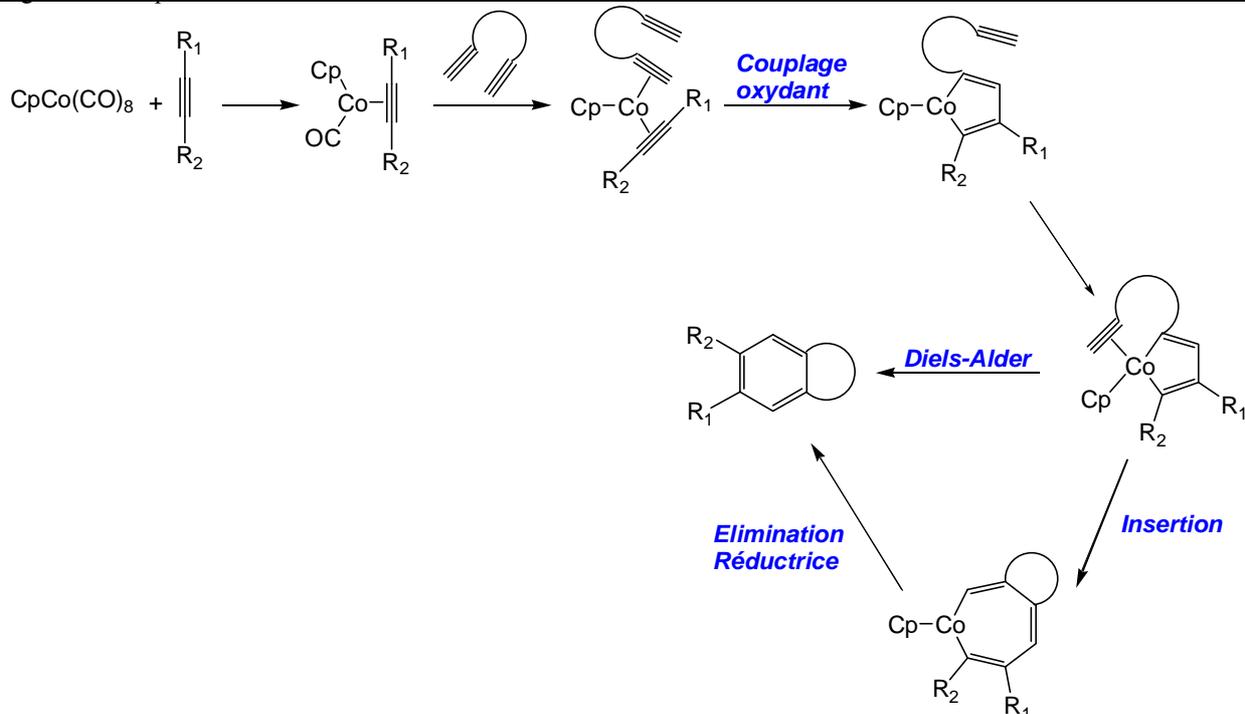


Lors de la formation du composé **A** on observe aussi la formation du diène **B**. Les deux formes **A** et **B** sont en équilibre (de l'ordre de 10kcal/mol suffisent pour passer d'une forme à l'autre). La forme **B** est certainement la plus intéressante puisqu'elle va pouvoir réagir avec un diène pour faire une réaction de Diels-Alder, ce qui va recréer le caractère aromatique présent dans **A** (l'aromaticité est un gain d'énergie). Concrètement l'exemple décrit par Vollhardt en 1984 (*Angew. Chem.*) est le suivant :

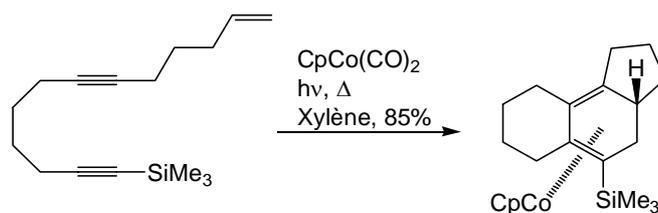


- Mécanisme de la cyclisation :

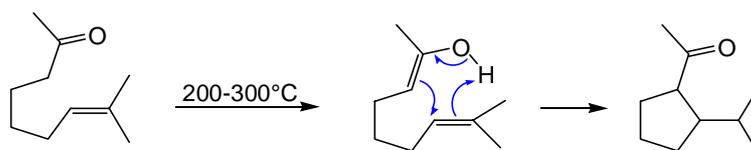
Dans ce mécanisme, on observe deux voies possibles d'évolution en fin de processus, ces deux voies aboutissent au même produit final. L'une d'elle permet de former le composé final par un simple processus de [4+2], c'est-à-dire une réaction de Diels-Alder. L'autre voie insert l'insaturation dans le métallacycle puis élimine le métal pour donner le cycle aromatique.



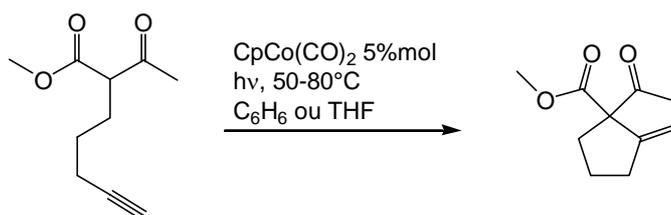
De cette réaction de Vollhardt découle directement la réaction de [2+2+2] cobaltocatalysée :



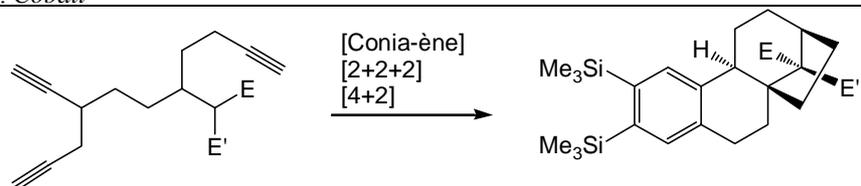
- Réaction de Conia-ène catalysée par le cobalt : La réaction classique de Conia-ène est une ène réaction (voir le chapitre sur les réactions de Diels-Alder), elle se produit entre un partenaire ène et un partenaire ènophile (*Synthesis* **1975**, 1-19).



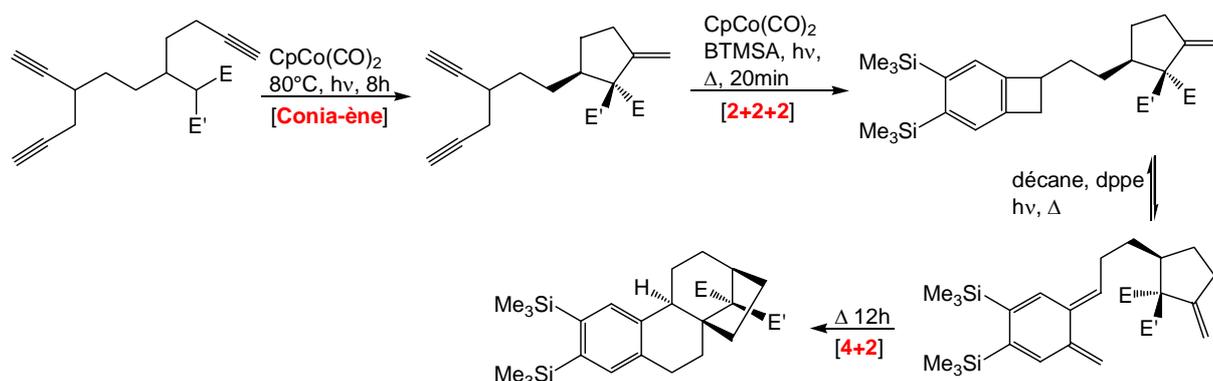
Cette cyclisation peut être aussi appliquée aux cétoesters. Cependant, dans ce cas, les hautes températures utilisées pour la cyclisation conduisent inévitablement à une décarboxylation. Le cobalt est alors utilisé afin de réduire la température nécessaire pour la cyclisation :



Concrètement voici un exemple d'utilisation de cette réaction pour la synthèse des squelettes Phyllocladanes et Kaurane.

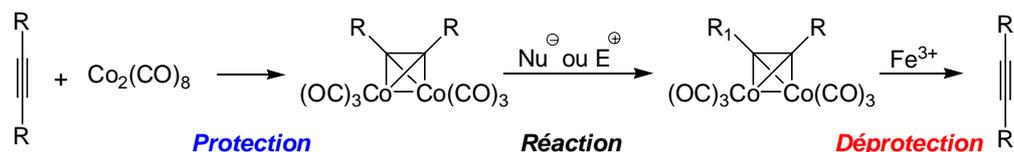


Toute la beauté de cette réaction est de faire d'un seul coup trois réactions. D'abord une Conia-ène cobaltocatalysée, puis une [2+2+2] toujours assistée par le cobalt, puis enfin une Diels-Alder classique c'est-à-dire une [4+2].



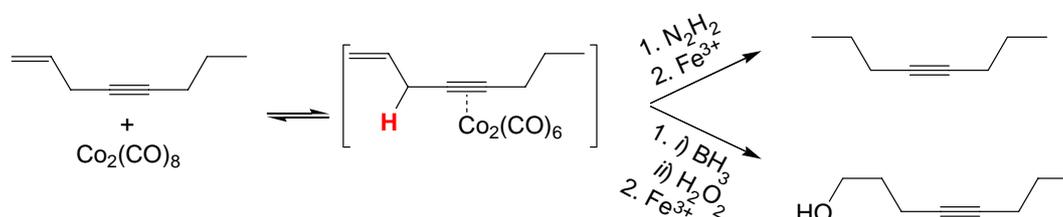
### Réaction de Nicholas

La réaction de Nicholas utilise un complexe de cobalt(II)  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  pour protéger une triple liaison. La triple liaison agit comme une base de Lewis envers le cobalt. Une fois le complexe dinucléaire de cobalt formé, on peut faire agir des nucléophiles et des électrophiles sur la molécule sans affecter la triple liaison (qui en fait n'en est plus une), puis on déprotège la triple liaison par addition de  $\text{Fe}(\text{III})$ .



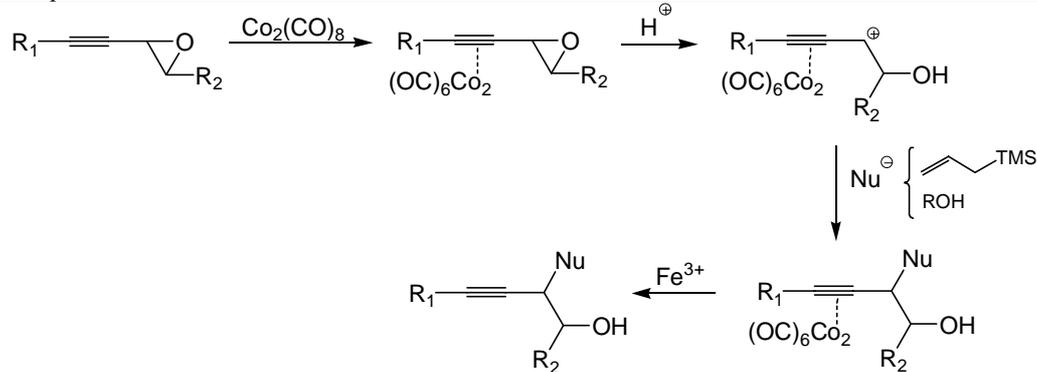
$\text{R}_1$  est issu de l'action d'un électrophile ou un nucléophile sur R.

Concrètement dans la pratique comment cela se traduit-il ? L'exemple suivant illustre la réduction chimiosélective d'une double liaison sur un composé qui contient à la fois une double et une triple liaison.



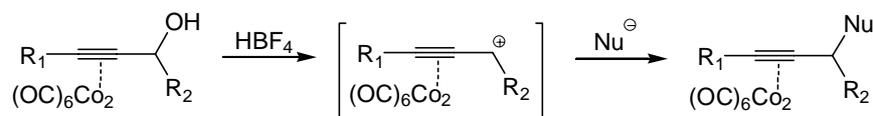
Le pKa du proton en rouge n'est plus le même que le pKa avant complexation de la triple liaison avec le cobalt.

Le complexe ainsi formé est un complexe stable, isolable et qui permet de stabiliser les charges positives en  $\alpha$  de la "triple liaison" on peut donc y introduire un nucléophile.

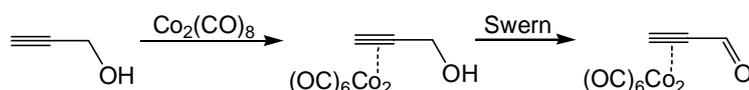


L'ouverture de l'époxyde par  $H^+$  est régiosélective à cause de la stabilisation de la charge positive en  $\alpha$  du complexe de cobalt.

Autre méthode pour générer une charge positive en  $\alpha$  :

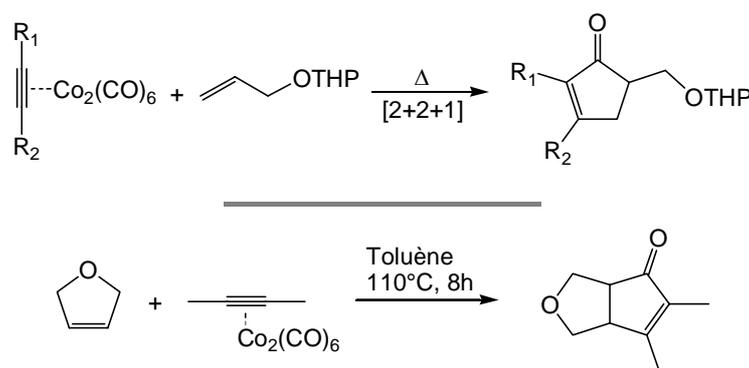


Cette méthode de protection des triples liaisons par utilisation de complexes dinucléaire du cobalt est intéressante pour former des aldéhydes propargyliques qui de façon générale sont obtenus par oxydation au réactif de Collins avec des rendements qui n'excèdent pas 25%. A l'aide de cobalt et par une simple oxydation de Swern on peut obtenir l'aldéhyde propargylique avec 70% de rendement. De plus, ces composés sont très toxiques, dangereux, et volatils sauf lorsqu'ils sont protégés sous forme d'un complexe de cobalt.



## Réaction de Pauson – Khand

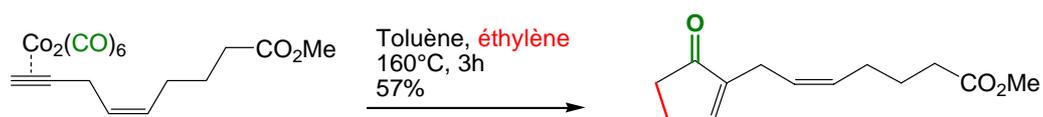
Cette réaction est en fait une [2+2+1], c'est-à-dire que l'on va faire une réaction entre deux partenaires insaturés "2+2" et un troisième partenaire, le monoxyde de carbone (CO) qui provient tout simplement du complexe de cobalt.



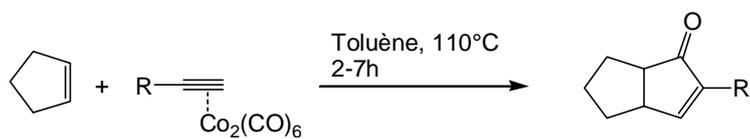
Cette réaction est compatible avec tout type d'alcyne à l'exception des alcynes comportant un groupement électroattracteur en  $\alpha$  de la triple liaison. Cependant, la réaction est limitée par la nature de l'encombrement sur la double liaison.

Exemples de [2+2+1] :

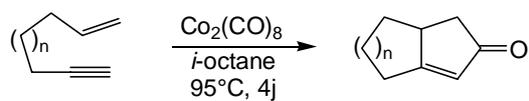
- Alcènes acycliques (version intermoléculaire)



- Version intermoléculaire



- Version intramoléculaire





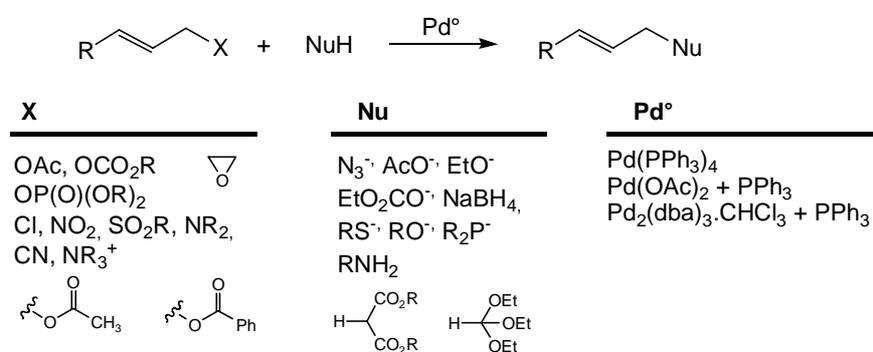
# Chimie Organométallique - Palladium

La réactivité des complexes de palladium dépend de leur valence. Ainsi, le palladium(II) agit plutôt comme un acide de Lewis alors que le palladium(0) a plutôt une nature nucléophile.

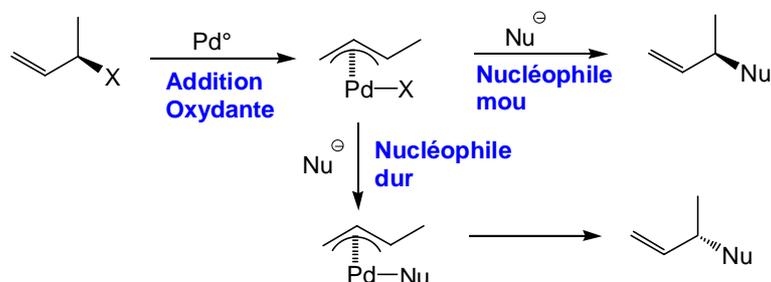
## Complexes $\pi$ -allyles du palladium

Lorsque l'on a une molécule qui possède une fonction allylique avec en position 3 un groupe partant, alors à l'aide d'un complexe de palladium on peut former un complexe  $\pi$ -allyle du palladium sur lequel on pourra aisément additionner un nucléophile. Cette réaction est la substitution allylique de Tsuji-Trost. (Trost *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292; Tsuji *et al. Tetrahedron Lett.* **1965**, 4387).

C'est une réaction qui a lieu principalement avec les complexes de palladium mais on note cependant quelques exemples avec le tungstène, le molybdène, le fer ou encore l'iridium.



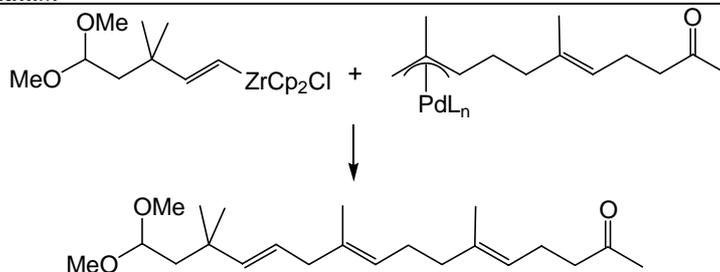
Mécanisme :



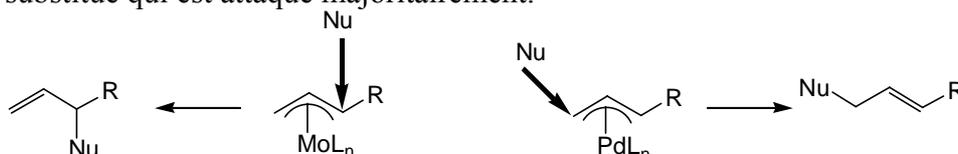
La première étape du mécanisme est une addition oxydante du métal sur le substrat. Le palladium se fixe en anti du groupe partant. Ensuite, l'évolution de la réaction dépend de la nature du nucléophile :

- Si le nucléophile est dur (voir le chapitre sur les composés carbonylés), ce qui est le cas notamment des zinciques et des formiates, alors il y a attaque du nucléophile directement sur le métal. Puis lors de l'élimination réductrice, le nucléophile se "déplace" du métal vers le substrat, avec globalement inversion de configuration.
- Si le nucléophile est mou, ce qui est notamment le cas des malonates, alcools, amines et autres  $\beta$ -cétocarbonylés, alors, dans ce cas, on a globalement une rétention de configuration.

*Exemple en synthèse* : L'exemple suivant est un peu particulier puisqu'il va permettre de faire une réaction de couplage entre un complexe  $\pi$ -allyle et un nucléophile organométallique non usuel.

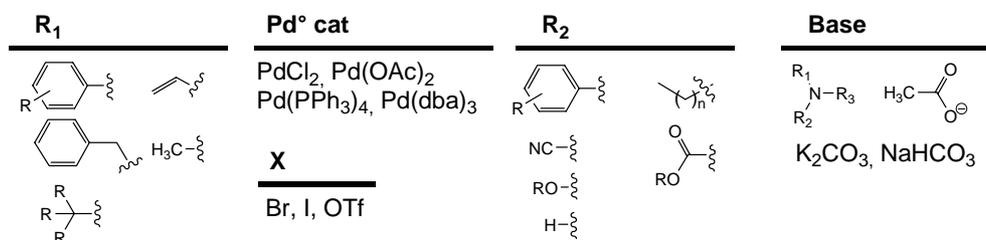
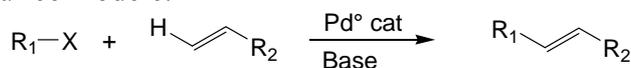


**Régiosélectivité** : La régiosélectivité de l'attaque du nucléophile sur le complexe  $\pi$ -allyle dépend de la nature du métal utilisé. Ainsi lorsque l'on utilise du palladium, l'attaque du nucléophile se produit majoritairement sur le carbone le moins substitué. En revanche, avec un  $\pi$ -allyle du molybdène, c'est le carbone le plus substitué qui est attaqué majoritairement.



## Couplages Palladocatalysés

- Couplage de Heck (Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic London, 1985).
  - *Principe général* : La réaction de Heck permet de réaliser un couplage entre un halogène et un alcène. C'est certainement le plus répandu des couplages palladocatalysés, les autres étant basés sur ce modèle.

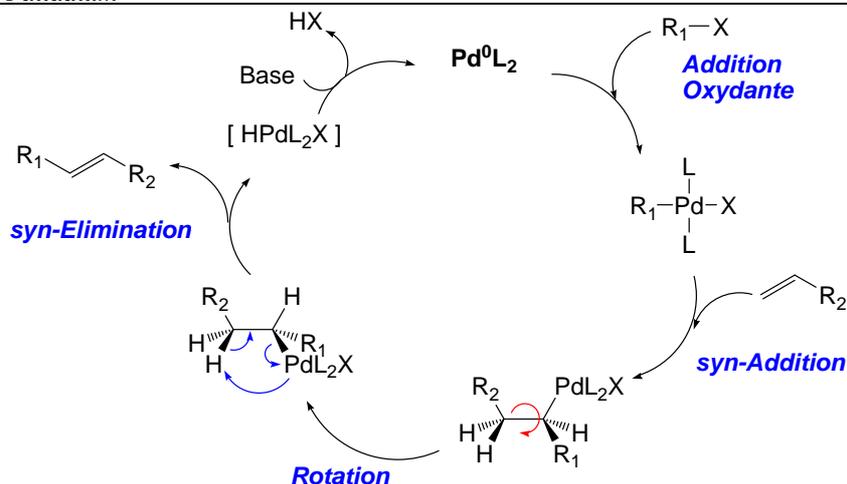


Il est préférable qu'il n'y ait pas de H en  $\beta$  de  $\text{R}_1$  pour éviter toute réaction de  $\beta$ -élimination.

A quelques exceptions près dues notamment aux composés de départ, on forme l'alcène le plus stable c'est-à-dire celui de stéréochimie *E*.

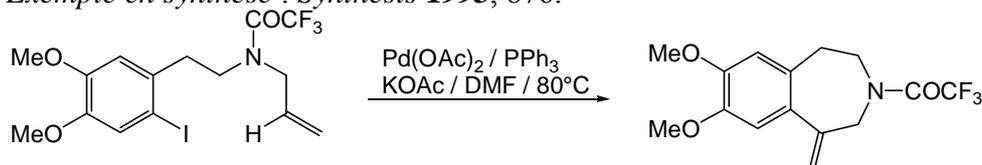
A cause des différentes restrictions liées à la nature de  $\text{R}_1$ , X,  $\text{R}_2$ , cette réaction de couplage reste quand même très limitée à certain type de substrats.

- *Cycle catalytique*



Le palladium est donc introduit en quantité catalytique puisqu'il est régénéré au cours du processus catalytique. L'étape de rotation est fondamentale puisqu'elle va permettre de placer un hydrogène en  $\beta$  du palladium. Ce qui va donc conduire à une  $\beta$ -élimination ou *syn*-élimination. Ceci explique aussi pourquoi il ne faut pas d'hydrogène en  $\beta$  sur  $\text{R}_1$ , car sinon avant la *syn*-addition de l'alcène on aura une  $\beta$ -élimination.

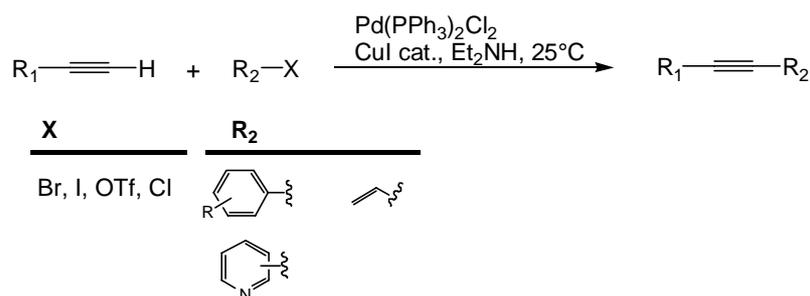
- Exemple en synthèse : *Synthesis* **1993**, 876.



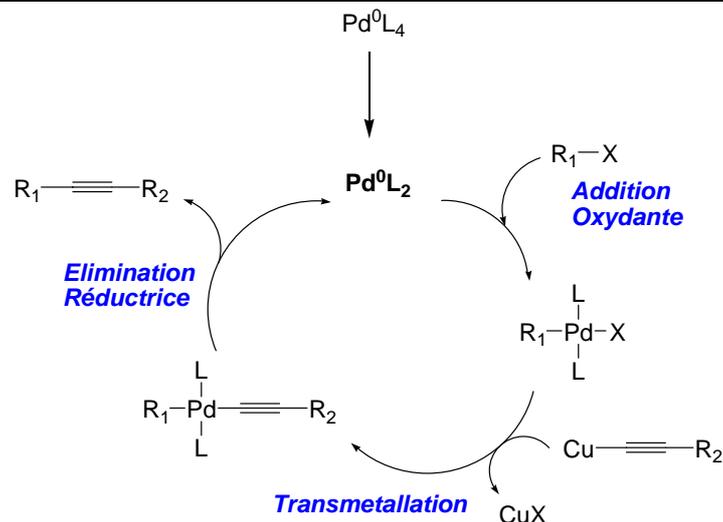
La triphénylphosphine est additionnée au milieu de façon à stabiliser l'espèce catalytique en solution. Cependant, d'autres phosphines peuvent aussi être utilisées.

- Couplage de Sonogashira

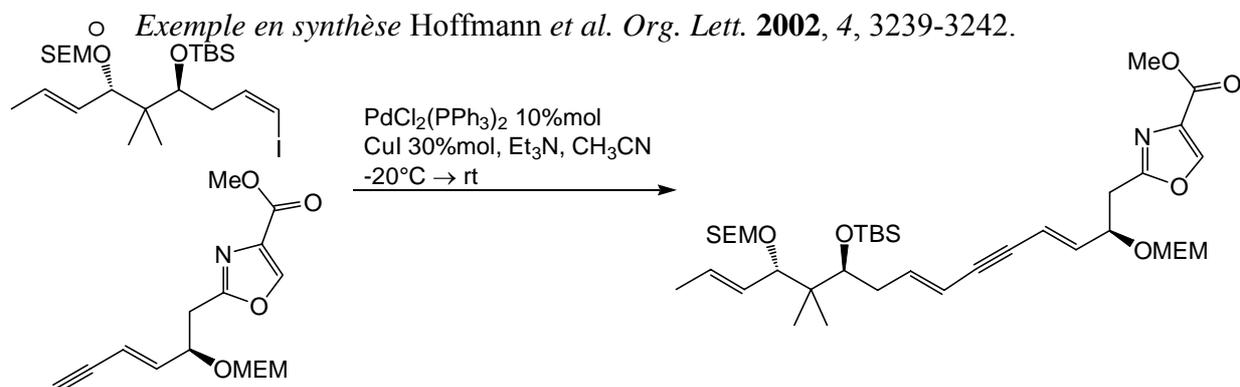
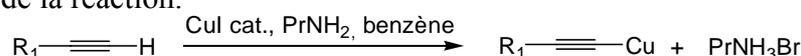
- Principe général : Sonogashira *et al. Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.



- Cycle catalytique

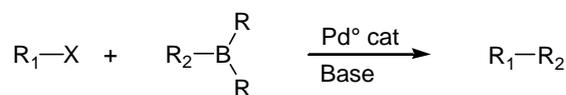


L'espèce cuivrée est obtenue à partir de CuX et à l'aide de la base. CuX est placé en quantité catalytique et est régénéré au cours de la réaction.



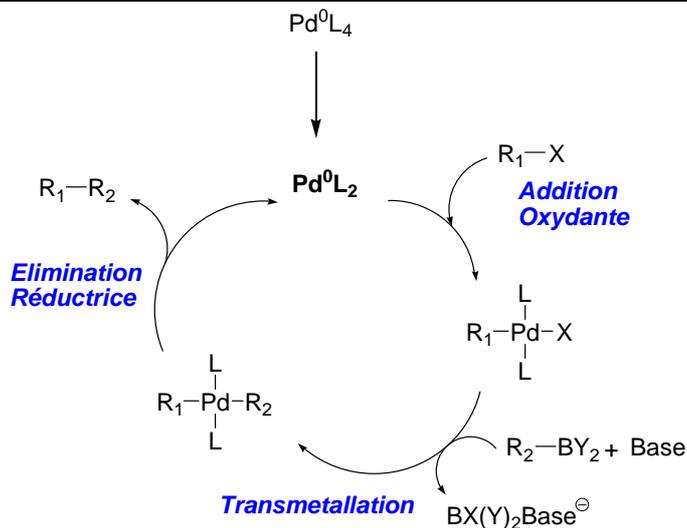
- Couplage de Suzuki (Pour une revue sur le sujet voir : Suzuki *Pure Appli. Chem.* **1991**, *63*, 419-422.

- Principe général

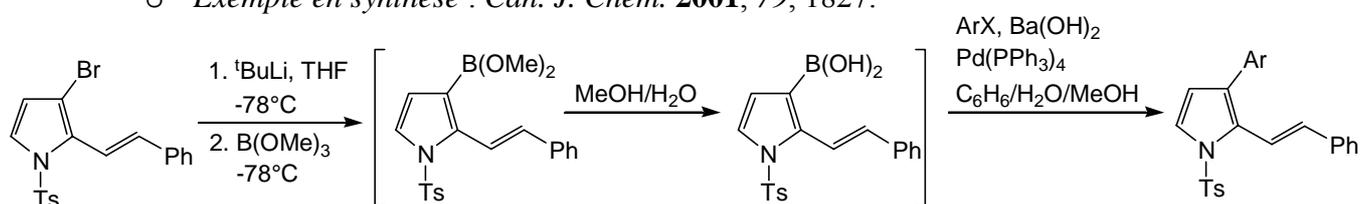


$\text{R}_1$	$\text{X}$	$\text{R}_2$	$\text{Pd}^\circ$	$\text{BR}_2$
	Br, I, OTf		$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	$\text{B}(\text{OR})_2$ , $\text{B}(\text{OH})_2$ 9-BBN
			<b>Base</b> $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , $\text{EtONa}$ , $\text{Et}_3\text{N}$ , $\text{K}_3\text{PO}_4$ , $\text{TIOH}$	

- Cycle catalytique

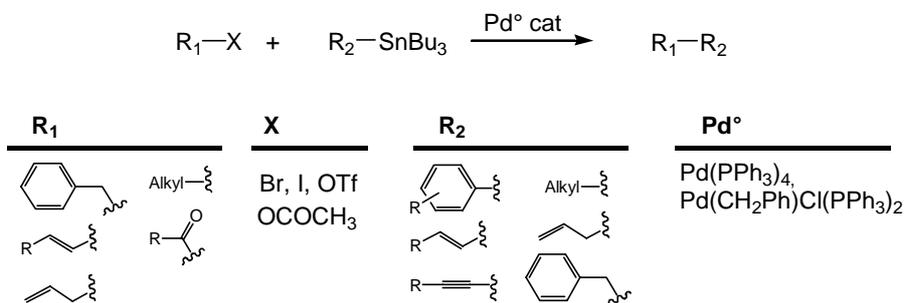


○ Exemple en synthèse : *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1827.

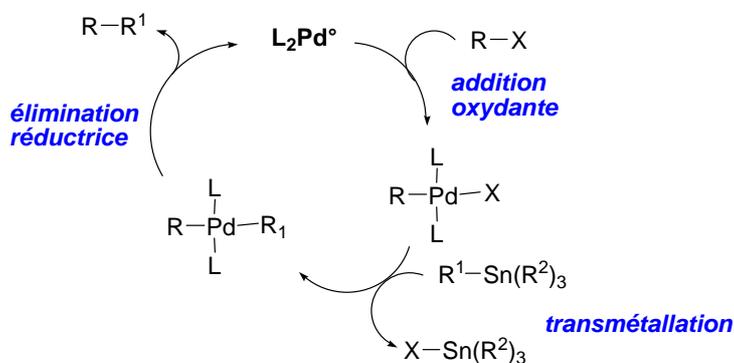


• Couplage de Stille

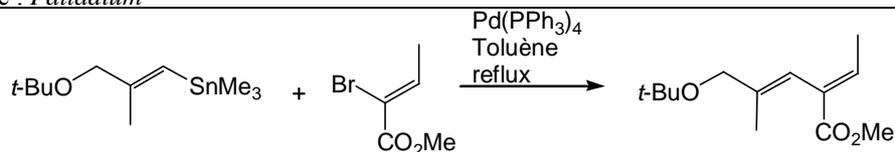
○ Principe général : *Stille J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636.



○ Cycle catalytique



○ Exemple en synthèse *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2068.

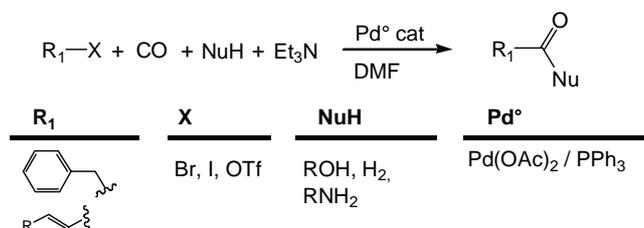


La conclusion de tous ces couplages, c'est qu'ils sont tous calqués sur le même modèle. Concernant le cycle catalytique, celui-ci démarre toujours par une addition oxydante du dérivé halogéné, et se termine toujours par une élimination réductrice pour libérer le produit attendu et régénérer le catalyseur.

Un autre point important, c'est que ces couplages restent limités à l'utilisation de certains groupements R, de certaines espèces palladiées, ainsi que certains dérivés halogènes. D'ailleurs, pour tous ces couplages, de façon générale, il est à noter que le couplage marche mieux lorsque  $X = \text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

## Réactions Palladocalysées

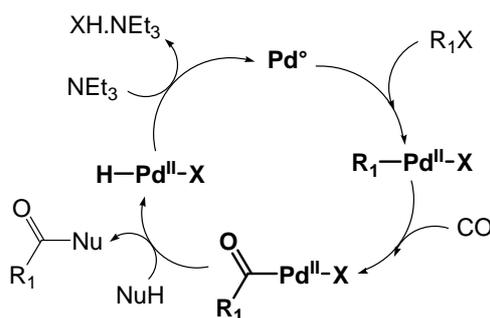
- Insertion de CO : L'insertion de monoxyde de carbone, permet des réactions de carbonylation d'halogénures catalysés par le palladium.



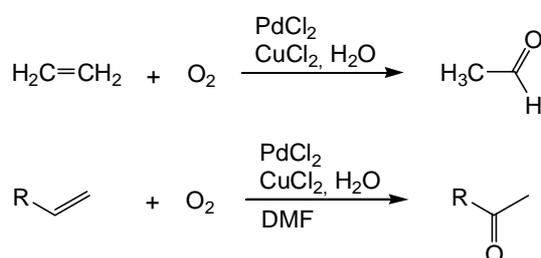
Le produit obtenu dépend de la nature du nucléophile. En effet, lorsque l'on utilise un alcool comme nucléophile, on forme un ester. Si on utilise une amine, alors il se forme un amide. Enfin, par utilisation d'hydrogène on forme un aldéhyde.

A noter qu'il existe aussi des exemples de réaction dans lesquels le nucléophile est un organométallique, cependant, dans ce cas on n'utilise pas de triéthylamine, il se forme une cétone.

Mécanisme :

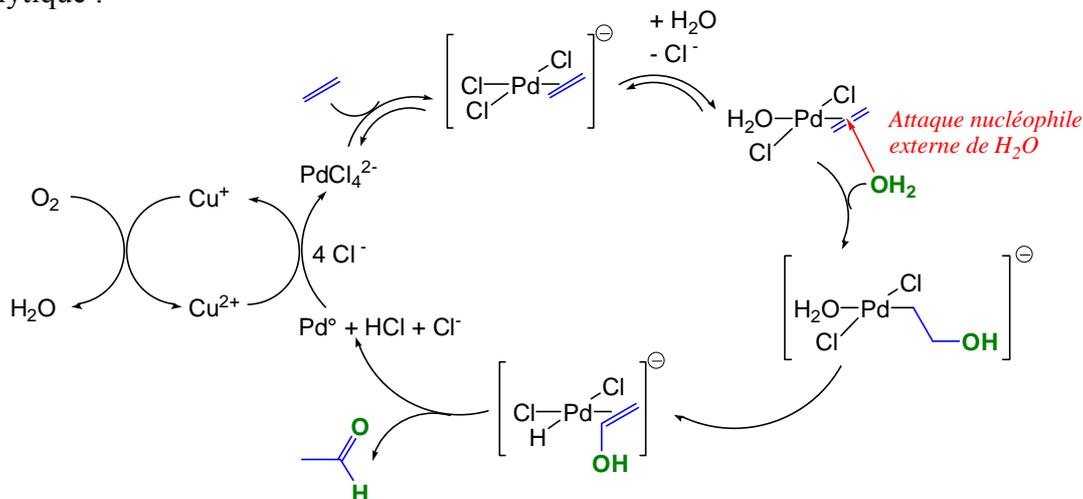


- Oxydation de Wacker

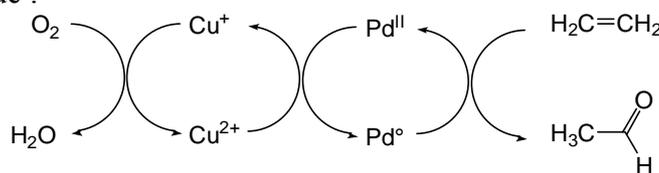


Pour la formation des cétones méthylées l'addition de DMF dans le milieu facilite la réaction. Par ailleurs, dans certaines conditions, l'addition de  $t\text{BuOOH}$  à la place du dioxygène peut s'avérer plus efficace.

Cycle catalytique :

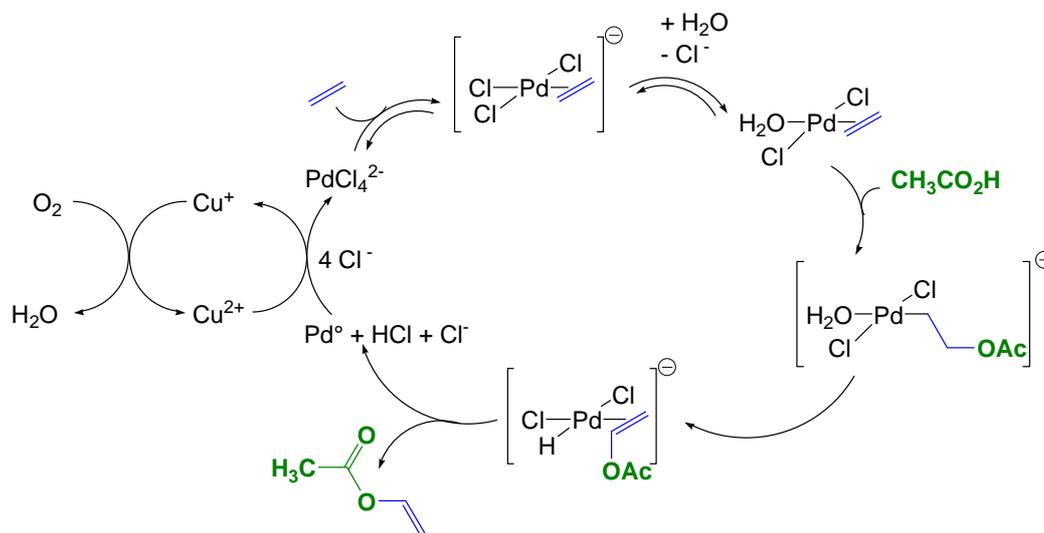


Résumé du cycle catalytique :

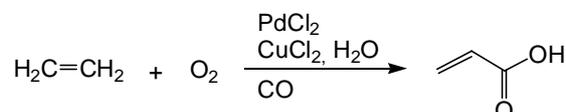


Quelques variations :

1. Si l'on fait la réaction d'oxydation de l'éthylène, non plus avec de l'eau mais en présence d'acide acétique, alors on change d'espèce nucléophile et le produit de la réaction est différent :



2. De même, si la réaction est conduite en présence de monoxyde de carbone, il y a insertion de CO dans la liaison Pd-C, ce qui conduit à la formation du ligand acyle, la réaction s'écrit donc :

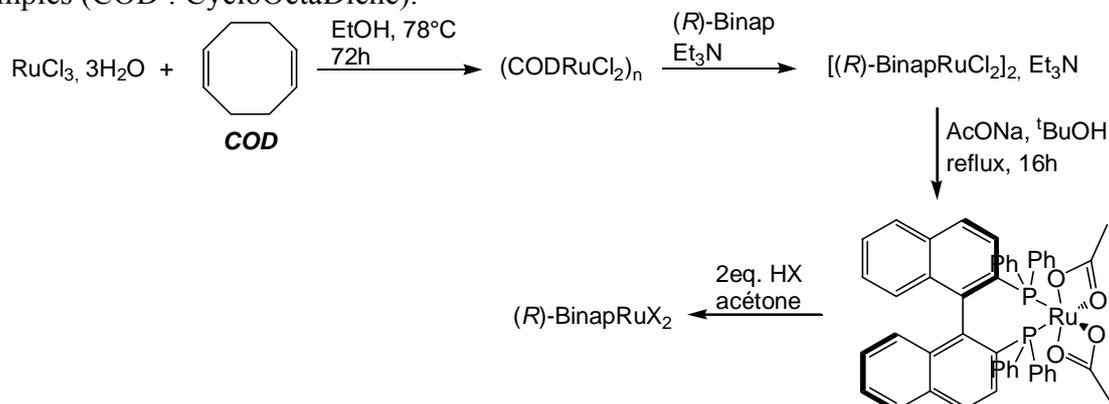




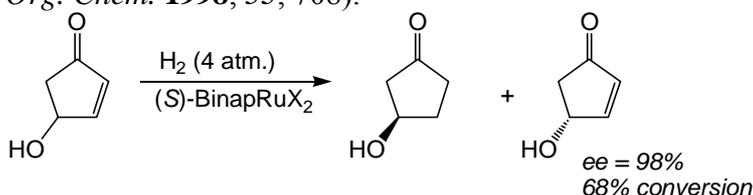
# Chimie Organométallique - Ruthénium

## Hydrogénation

- Préparation des complexes de ruthénium : La synthèse des complexes de ruthénium utilisés pour l'hydrogénation asymétrique s'avère peut contraignante puisqu'elle nécessite de partir de composés simples (COD : CycloOctaDiène).



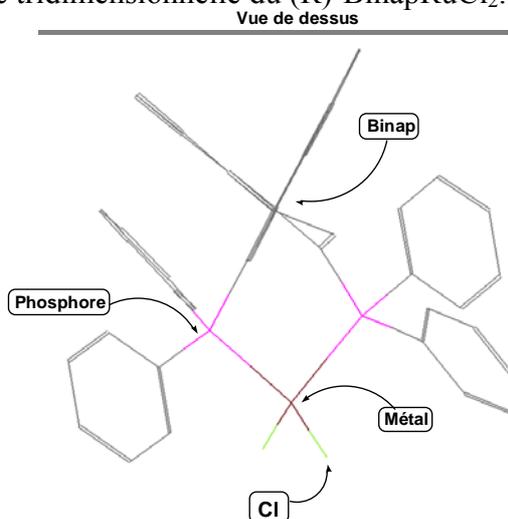
- Résolution cinétique : Le but de cette résolution est de faire une hydrogénation asymétrique de l'alcool allylique racémique en présence d'hydrogène sous pression mais surtout d'un catalyseur chiral d'hydrogénation, le (S)-BinapRuX<sub>2</sub>. L'alcool de configuration S va être hydrogéné alors que l'alcool de configuration R ne le sera pas, il sera donc possible de séparer les deux énantiomères (Noyori *et al.* *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 708).



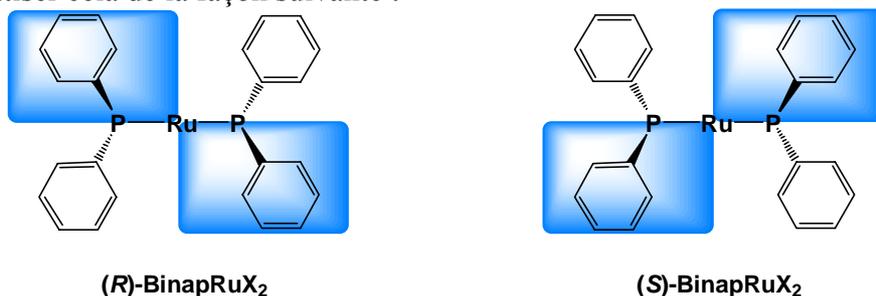
- Prédiction du sens de l'induction asymétrique : Méthode des quadrants.

Une fois la théorie bien comprise, cette méthode des quadrants peut aussi être appliquée à de nombreux types d'hydrogénation asymétrique, comme par exemple pour les diols-1,3.

Étudions tout d'abord la structure tridimensionnelle du (R)-BinapRuCl<sub>2</sub>.

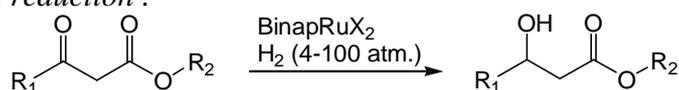


Cette représentation nous montre quelque chose de très important, ce qui compte ici ce n'est pas le Binap, mais tout simplement la position des groupes phényle porté par les phosphores. En effet, sur chaque phosphine, il y a un phényle en avant du plan alors que l'autre est en arrière du plan. On peut donc facilement schématiser cela de la façon suivante :

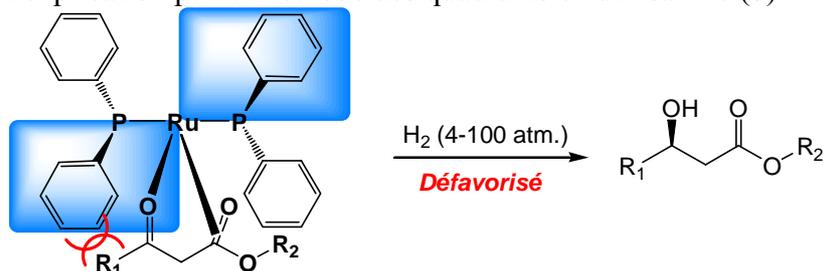


Vu de face, on peut séparer le plan en quatre quadrants, dont chacun contient un groupe phényle. Les deux quadrants en bleu contiennent des groupes phényles qui sont en avant du plan. Or, comme on le voit sur la vue de dessus du complexe, le substrat va venir remplacer les atomes d'halogène pour venir se complexer au Ruthénium. Ces atomes d'halogène sont en avant du plan, et donc il risque d'y avoir encombrement stérique entre le substrat et les phényles qui sont dans les quadrants en bleu. Ce même encombrement ne peut avoir lieu dans les quadrants en blanc puisque les phényles sont en arrière du plan.

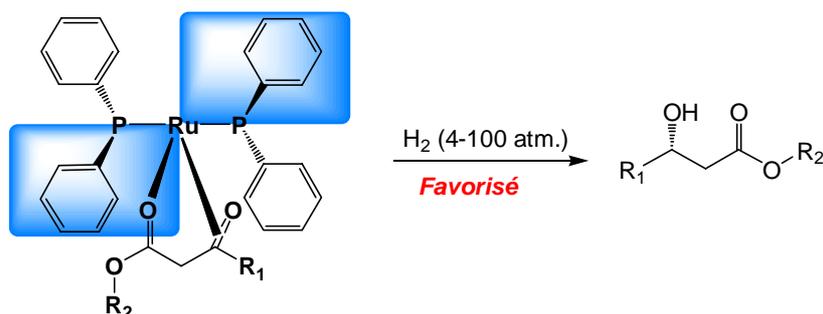
○ Exemple de réduction :



Version asymétrique : explication par la méthode des quadrants en utilisant le (S)-Binap

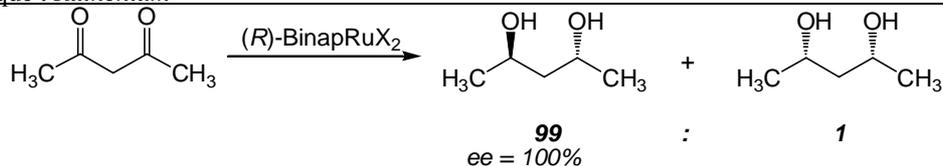


Cette première approche du cétoester sur le ruthénium conduit à une forte gêne stérique entre les groupes phényle et R<sub>1</sub>. Cette approche n'est donc pas favorisée



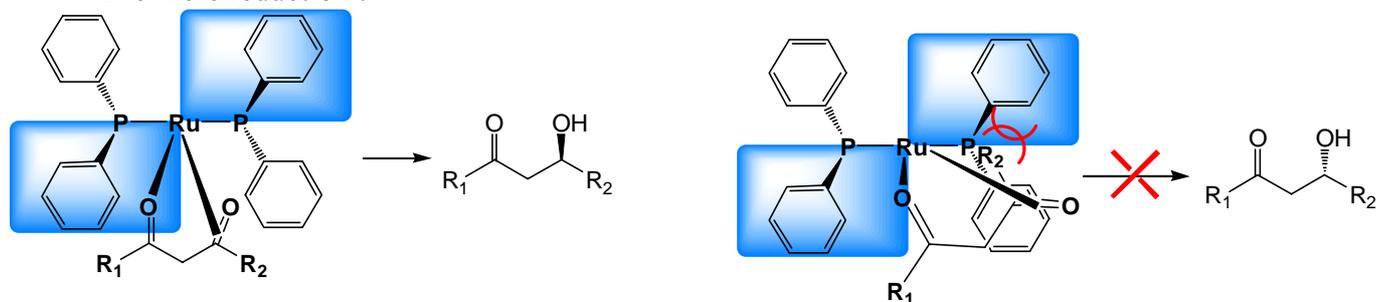
Cette deuxième approche est complètement différente puisqu'ici on a un groupe OR<sub>2</sub> en face du groupe phényle. Cet oxygène induit une plus grande liberté conformationnelle et donc déplace d'un carbone la gêne introduite par le groupe R<sub>2</sub>. Cette approche est donc favorisée par rapport à la précédente.

○ Cas des diols-1,3 : Cette réduction implique une très bonne sélectivité et surtout permet d'obtenir des diols avec de très bons excès énantiomériques.

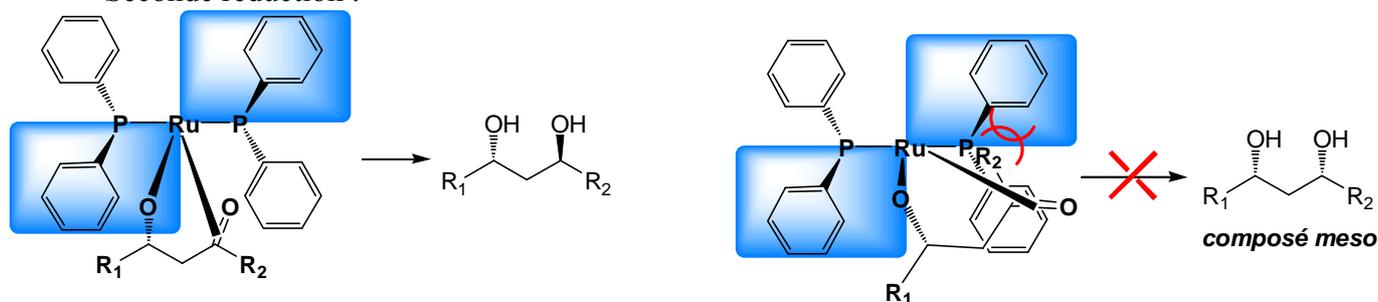


- Explication par la méthode des quadrants : Cette réduction s'opère en deux étapes, car il y a deux fonctions carbonyles à réduire.

- Première réduction :



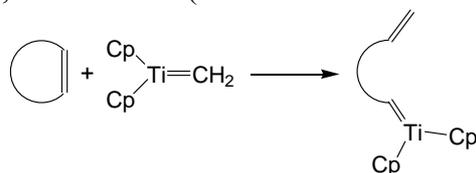
- Seconde réduction :



Cette méthode des quadrants permet donc "facilement" de prédire quelle sera la configuration du substrat que l'on veut réduire en fonction du ligand chiral utilisé et sa configuration. Bien sûr ici on a utilisé le Binap, mais d'autres ligands donnent eux aussi le même résultat, du point de vue méthodologique, car la différence entre tous ces ligands reste quand même la pureté optique des produits obtenus.

## Métathèse

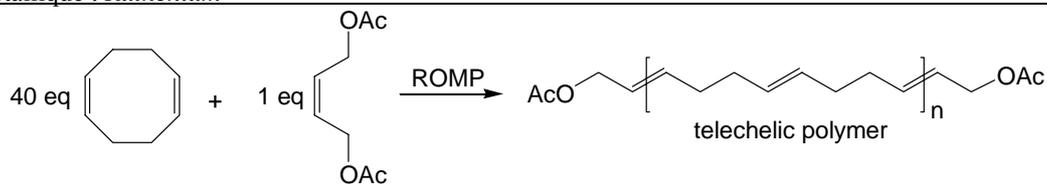
La métathèse des oléfines existe depuis le milieu des années 50. A l'époque les catalyseurs utilisés étaient des sels de Molybdène, Tungstène, ou de Titane (variante à la réaction de Tebbe) :



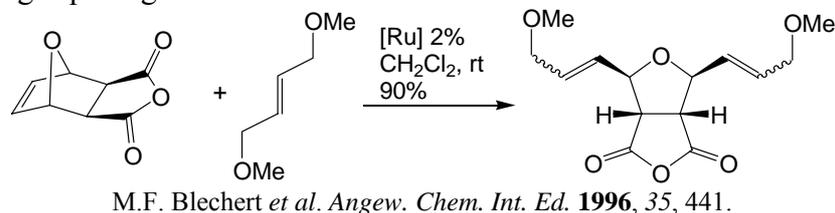
Depuis le début des années 90, l'apparition sur le marché d'un nouveau type de catalyseur à base de Ruthénium a permis de faire des réactions de métathèse de façon plus facile.

- **Quatre types de réactions de métathèse**

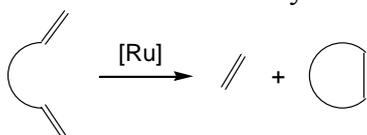
- ROMP : **R**ing-**O**pening **M**etathesis **P**olymerization



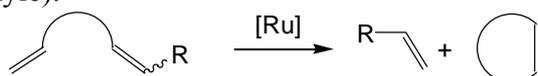
- ROM : Ring-Opening Metathesis



- RCM : Ring Closing Metathesis. Fermeture d'un système dioléfinique en intramoléculaire.

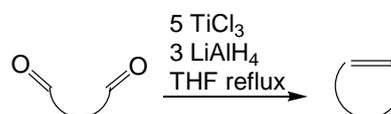


Il est aussi possible de faire de la métathèse à partir de systèmes où l'une des oléfines n'est pas terminale (R est en général une chaîne alkyle).

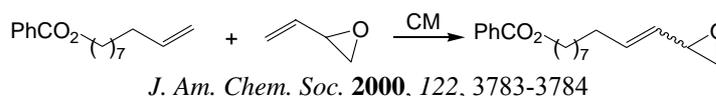
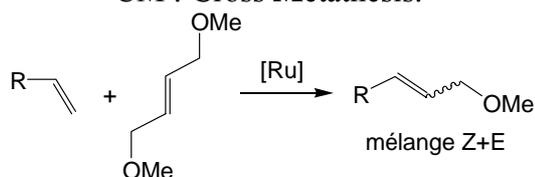


Notons que dans ce cas la métathèse est plus facile à partir d'un système Z (*cis*) qu'à partir d'un système E (*trans*).

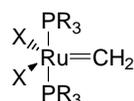
Comparaison entre la réaction de Mac Murry et la RCM : la RCM est plus efficace, plus sûre, plus économique.



- CM : Cross Metathesis.



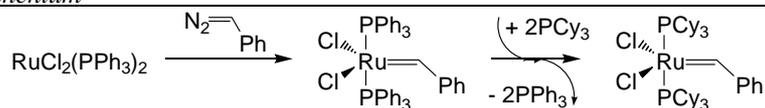
- Catalyseurs de 1<sup>ère</sup> génération



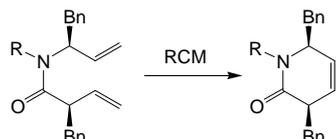
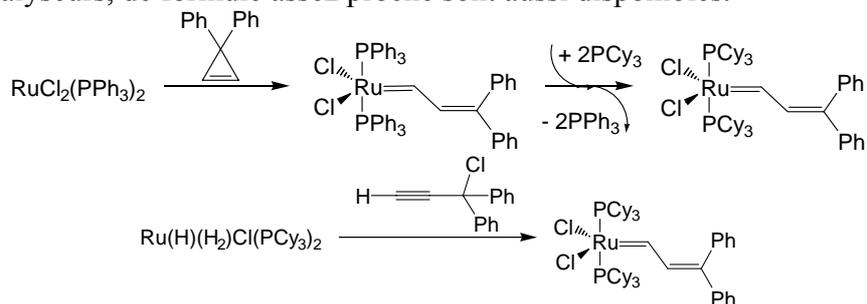
C'est l'entité propagatrice que l'on essaie de générer grâce aux différents catalyseurs. On note une grande importance des groupes X qui ici représentent un halogène. L'activité catalytique est augmentée pour X = Cl > Br > I. D'autre part, les phosphines PR<sub>3</sub> stabilisent l'état de transition : les meilleurs résultats ont été observés pour PR<sub>3</sub> = PCy<sub>3</sub> > P<sup>t</sup>Pr<sub>3</sub> > PPh<sub>3</sub>.

Pour avoir le catalyseur le plus actif il faut : des phosphines "larges" et les plus donneuses d'électrons. A l'opposé l'halogène doit être le plus petit et le plus accepteur possible. Dans le mécanisme, l'oléfine se met en *trans* d'un chlore, cette position *trans* affecte la force de la liaison ruthénium-oléfine. La notation 'Cy' représente un groupe cyclohexyle.

Le catalyseur le plus répandu sur le marché, est celui développé par R. H. Grubbs et son équipe, est représenté ci-dessous :



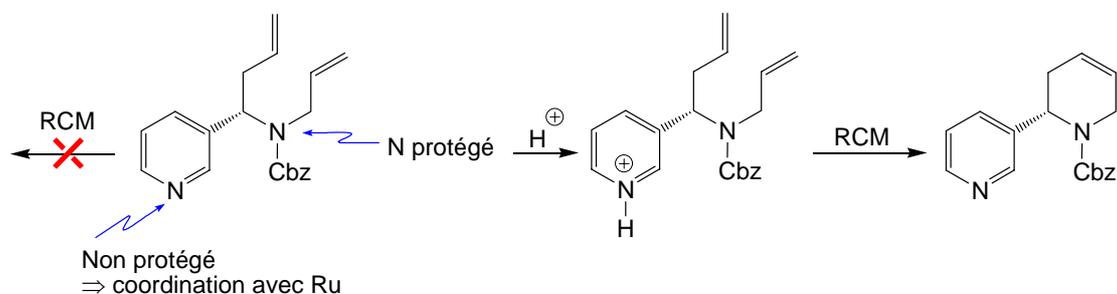
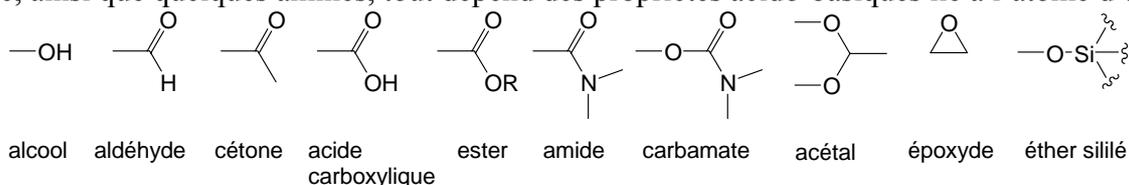
D'autres catalyseurs, de formule assez proche sont aussi disponibles.



Avec le catalyseur de Grubbs (=CH-Ph) la réaction marche à 50%, en revanche avec l'autre catalyseur (=CH-CH=CPh<sub>2</sub>) on n'obtient pas le produit de RCM à cause de l'encombrement en  $\alpha$  de l'oléfine et du catalyseur, lui même trop encombré. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 37, 6711-6714

Le catalyseur de Grubbs est largement utilisé, et est préféré par rapport aux catalyseurs à base de Molybdène. Bien que ces derniers donnent de bien meilleurs rendements en RCM, ils ne possèdent pas une grande tolérance aux différentes fonctions organiques, ils sont de plus non tolérant à l'air et à l'humidité et se décomposent au cours du temps.

Le catalyseur de Grubbs est tolérant aux fonctions suivantes (il est aussi stable à l'air et à l'humidité, ainsi que quelques amines, tout dépend des propriétés acido-basiques lié à l'atome d'azote):

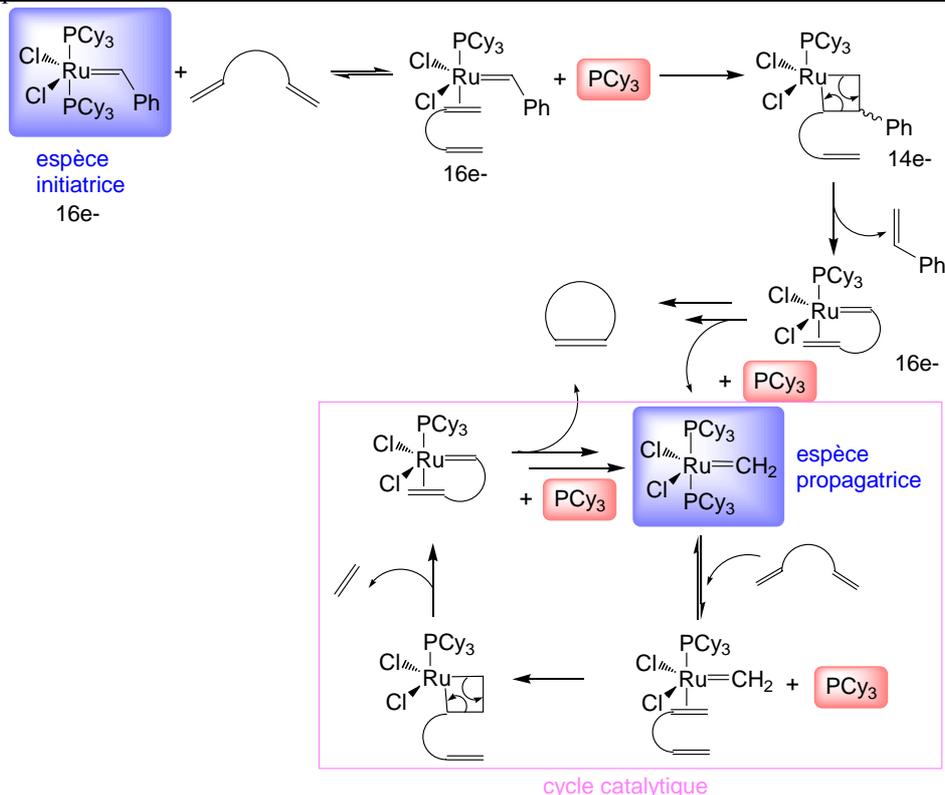


Les auteurs invoquent un problème lié à la possible coordination entre le ruthénium et l'atome d'azote Lebreton, J. ; Felpin, F.-X. *Synlett* **2000**, 11, 1646-1648.

### • Mécanisme

Deux types de mécanisme sont invoqués pour la réaction de Ring Closing Metathesis. Un mécanisme associatif, qui intervient seulement pour 5% du mécanisme total, et un mécanisme de type dissociatif qui lui compte pour 95%.

Le mécanisme associatif est le même, mais PCy<sub>3</sub> reste fixé au ruthénium tout au long du processus catalytique.



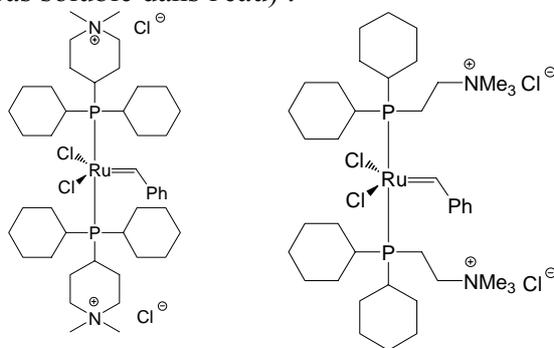
La vitesse de la réaction de métathèse par les sels de ruthénium est plus lente que celle par les sels de molybdène ou de tungstène.

Pour améliorer cette vitesse, et aux vues du mécanisme, on peut :

- Additionner de l'éthylène dans le milieu de façon à générer le plus facilement possible l'espèce propagatrice. En effet, l'espèce initiatrice va réagir de façon privilégiée avec l'éthylène par rapport à l'oléfine de notre substrat.
- Additionner du chlorure cuivreux (CuCl) dans le milieu qui permet de déplacer l'équilibre que l'on observe dans la 1<sup>ère</sup> étape du mécanisme et du cycle catalytique. En effet, le chlorure cuivreux se complexe avec la phosphine PR<sub>3</sub>, ainsi pas de retour en arrière possible. La réactivité est largement augmentée par addition de CuCl. Dias, E.L.; Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887-3897.

### • Autre catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération

Les catalyseurs présentés ici permettent des réactions de ROMP, dans le méthanol et dans l'eau (Le catalyseur de Grubbs n'est pas soluble dans l'eau) :



L'exemple de réaction suivante permet de faire la différence entre une oléfine disubstituée *cis* et une *trans*. Dans le cas de l'oléfine *cis* la réaction est nettement plus rapide et le rendement est meilleur.

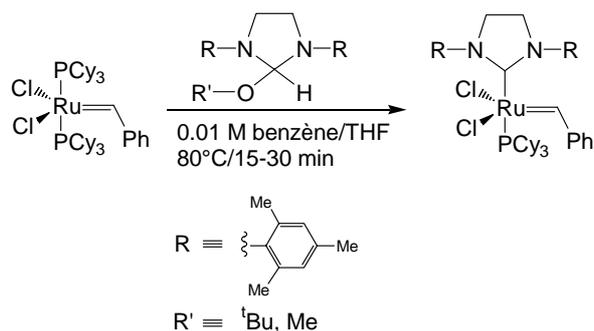


La *cis* oléfine est capable de mieux chélater le ruthénium par rapport à la *trans* oléfine. Kirkland, T.A.; Lynn, D.M.; Grubbs, R.H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9904-9909.

• **Catalyseurs de 2<sup>nd</sup> génération** : Catalyseurs NHC, N-heterocyclic carbene

Ce type de catalyseur a été découvert simultanément par 3 équipes :

- Huang, J.; Stevens, E.D.; Nolan, S.P.; Petersen, J.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.
- Scholl, M.; Trnka, T.M.; Morgan, J.P.; Grubbs, R.H., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- Ackermann, L.; Furstner, A.; Weskamp, T.; Khol, F.J.; Hermann, W.A., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.

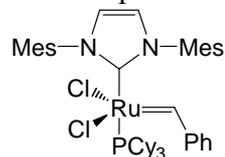


Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C.W.; Grubbs, R.H., *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953-956.

La grande réactivité provient d'une part de la basicité du ligand et d'autre part de l'encombrement stérique qui est moindre qu'avec PCy<sub>3</sub>.

Les complexes de seconde génération peuvent être des cycles imidazoles saturés ou bien insaturés.

Complexe moins réactif, que le Grubbs de 1<sup>ère</sup> génération, à température ambiante. En revanche il est beaucoup plus réactif à 40°C. Ce type de complexe est soluble dans l'acétone, l'eau, l'éther, le THF, le dichlorométhane et les hydrocarbures.



Décomposition du catalyseur : *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678

Après chauffage continu pendant 14 jours dans le toluène à 60°C, l'observation est faite en RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>P. On n'observe pas de décomposition du catalyseur de 2<sup>nd</sup> génération. En revanche, concernant le catalyseur de 1<sup>ère</sup> génération, il se décompose au bout d'une heure.

Ce type de complexes a réactivité comparable à celle observée dans le cas du molybdène.

○ *Imidazoles saturés / insaturés* :

La grande réactivité est due au manque de stabilisation du carbène à cause de l'absence d'interactions π sur ce type de système. Groupe fortement électrodonneur et moins encombré qu'une phosphine PR<sub>3</sub>.



Conclusion : Ce type de ligand imidazole saturé doit être plus basique que les homologues insaturés donc permet une meilleure réactivité. Ce groupe imidazole à la place de PR<sub>3</sub>, favorise le mécanisme de type dissociatif.

Des études ont montrées qu'en remplaçant seulement une phosphine par un imidazole le résultat est meilleur que lorsqu'on a deux groupes imidazole. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 4787-4790.

## Exemple de réactivité :

Substrat	Produit	Temps				
		10 min	quant.	20%	quant.	CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> reflux quant.
		60 min	37%	Pas de produit	quant.	Quant.
		24 h	93%	Pas de produit	31%	40% après 90min
		90 min	52%	Pas de produit	90%	95%
		10 min	Pas de produit	Pas de produit	Quant.	Réaction non testée dans ces conditions

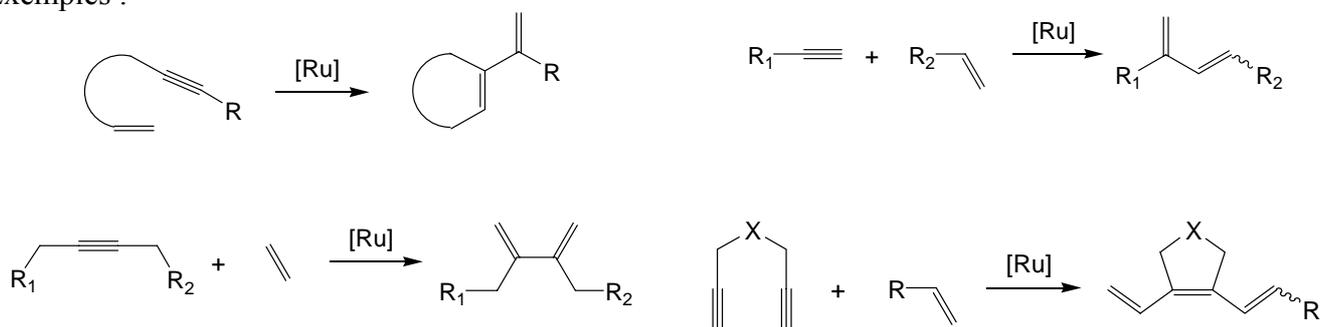
Conditions de l'expérience : 5% en mol de catalyseur, 45°C - E = CO<sub>2</sub>Et

**Conclusion** : le catalyseur à base de molybdène donne de bien meilleurs rendements en RCM mais le catalyseur à base de ruthénium permet une meilleure comptabilité avec les diverses fonctions organiques. La nouvelle génération de catalyseurs à base de ruthénium permet d'obtenir des rendements aussi bons qu'avec le molybdène, voire meilleurs. Elle permet de plus d'avoir accès à des oléfines tri- et tétrasubstitués.

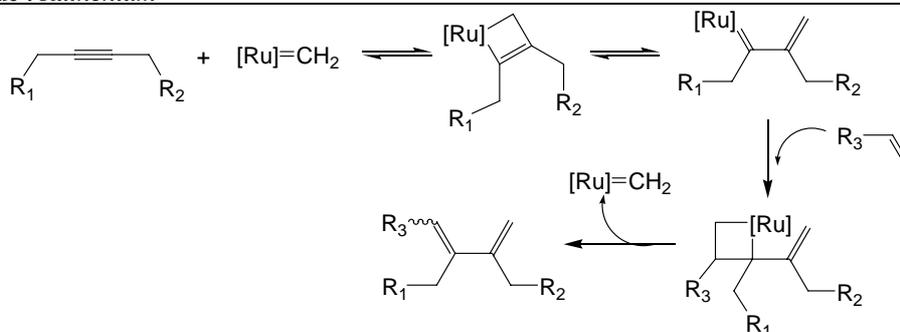
- **Métathèse d'ényne**

Dans la réaction de métathèse entre double et triple liaisons on a une "économie d'atomes" contrairement à la réaction observée pour les partenaires ène-ène.

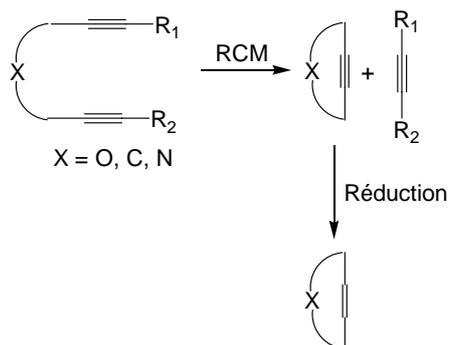
Exemples :



Mécanisme :

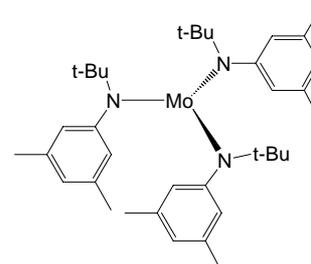
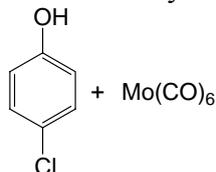
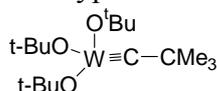


- **RCM à partir de deux triples liaisons (diynes)** Fürstner, A; Rumbo, A, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608-2611. Fürstner et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799-11805.



Avantage : Dans ce cas, parfait contrôle de la stéréochimie pour l'oléfine selon que l'on fait une réduction catalytique (isomère Z) ou chimique (isomère E).

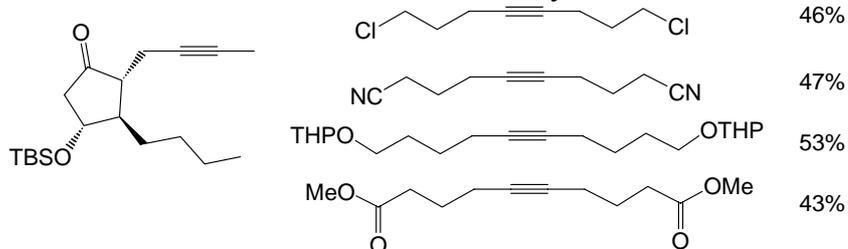
Il existe trois types de catalyseurs pour la métathèse de diynes :



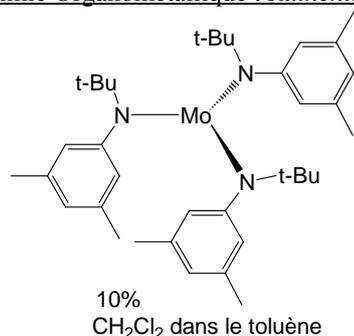
Si O<sup>t</sup>Bu = 2,6-diisopropylphenyl réagit rapidement avec l'acétone, le benzaldéhyde, le paraformaldéhyde, l'éthylformate, le DMF et l'acétonitrile pour faire une réaction de type Wittig.

Forme un complexe de structure inconnue, formé *in situ*. Activé *in situ* en présence de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La réaction se fait dans le toluène à 80°C

Il est possible de faire de la "cross metathesis" avec des alcynes :



Catalyseur



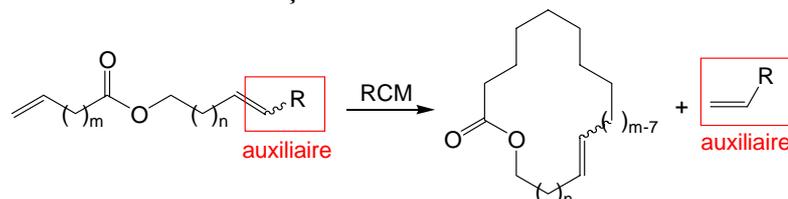
Groupes fonctionnels connus pour être compatible avec la métathèse de diynes :

Mo[N <sup>t</sup> Bu(Ar)] <sub>3</sub> / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	( <sup>t</sup> BuO) <sub>3</sub> WCCMe <sub>3</sub>
Cétone, R-Cl, -CN, alcène, ester, amide tertiaire, éther, éther silylé, pyridine, acétal, thioéther, -NO <sub>2</sub> , "enoate", aldéhyde, sulfone, sulfonamide, glycoside.	Ester, "enoate", cétone, amide, uréthane, éther, alcène, sulfone, éther silylé, sulfonamide, acétal, furane.

- Formation de macrocycles par RCM : Stéréochimie de l'insaturation**

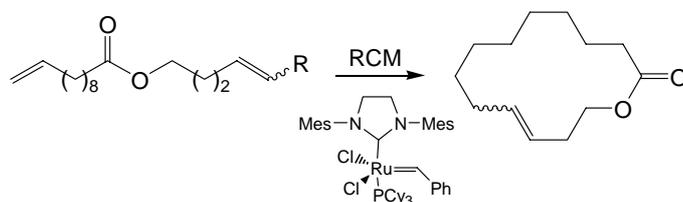
Utilisation des catalyseurs de seconde génération. Sélectivité Z/E difficile à définir par RCM car la sélectivité change en fonction de la taille du cycle, et de la position de l'insaturation. Néanmoins une fonction chimique au voisinage du site de la RCM peut affecter les proportions Z/E.

Le but de récents travaux (Lee, C.H.; Grubbs, R.H., *Org. Lett.* **2000**, 2, 2145-2147) est de mettre un auxiliaire au voisinage de l'insaturation de façon à contrôler la sélectivité Z/E.



Le but de l'auxiliaire est d'affecter la stéréochimie du produit formé au cours de la métathèse. On récupère l'auxiliaire à la fin.

Exemple : La réaction est faite à haute température de façon à éviter la compétition entre RCM et dimérisation.

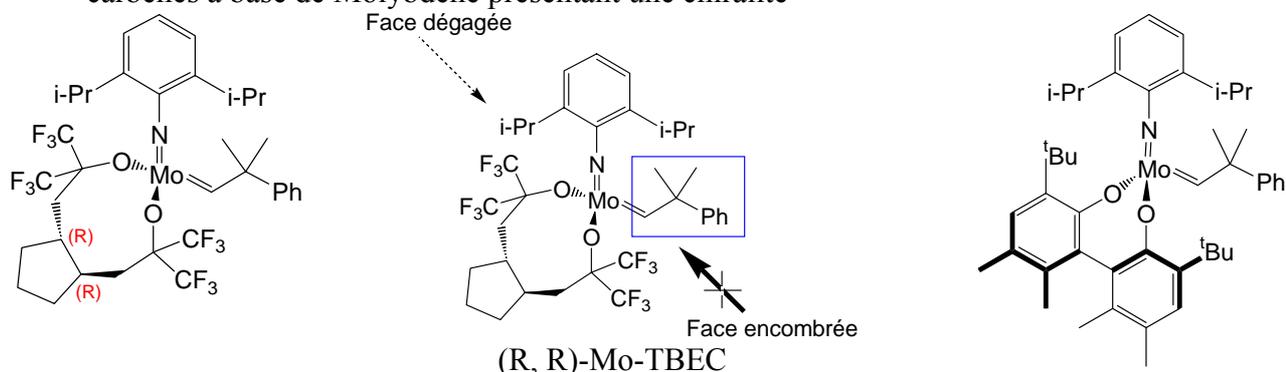


R = H	1% en mol de catalyseur NHC	40 min	quantitatif	<b>E/Z = 11.5/1</b>
R = H	5% en mol de catalyseur de 1 <sup>ère</sup> génération	5 h	97%	<b>E/Z = 4.5/1</b>
R = Et	0.5% en mol de NHC	6.5 h	77%	<b>E/Z = 9.7/1</b>
R = nPent	0.5% en mol de NHC	40 min	quantitatif	<b>E/Z = 10.8/1</b>
R =	2.0% en mol de NHC	3 h	80%	<b>E/Z = 9.7/1</b>
R =	2.0% en mol de NHC	6 h	23% <sup>a</sup>	<b>E/Z = 2.2/1</b>

<sup>a</sup> Pas de produit de départ détecté. Le résultat peut s'expliquer par une chélation du OH sur le ruthénium ce qui change ainsi les propriétés catalytiques.

Le ratio E/Z s'explique par une isomérisation progressive du complexe ruthenium-oléfine qui conduit à un enrichissement en produit thermodynamique. Isomérisation que l'on observe avec les complexes de type NHC et non ceux de première génération.

- **Métathèse en version asymétrique** (ARCM : Asymmetric Ring Closing Metathesis) : Avec des carbènes à base de Molybdène présentant une chiralité

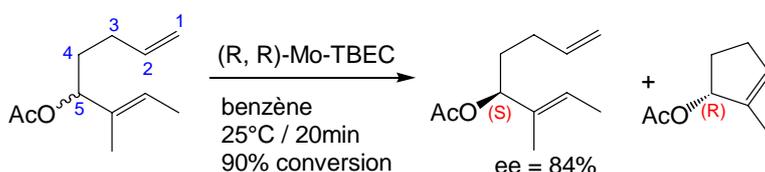


But de la métathèse en version asymétrique : séparer deux énantiomères. L'un va réagir de façon à donner le produit de métathèse, l'autre ne va pas réagir (*cf.* époxydation de Sharpless)

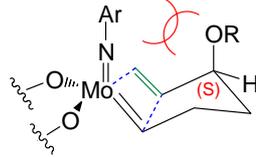
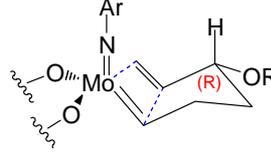
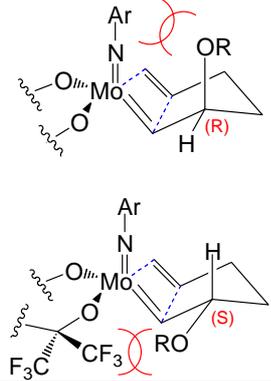
Schéma général :



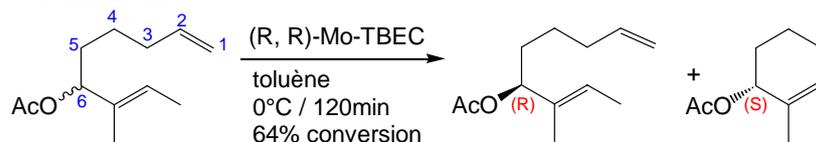
Exemple : Fujimura, O; Grubbs, R.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2499-2500. Fujimura, O; Grubbs, R.H., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 824-832.



Explication de la réactivité par les modèles :

<p>Pour l'isomère S, on a une gêne stérique entre le groupe -OAc et le noyau aromatique du molybdène. Donc pas de réaction.</p>	<p>Pour l'isomère R pas de gêne stérique, donc réaction de métathèse.</p>	<p>Si le substituant est dans une autre position, par exemple en position 3, on observe aussi une gêne stérique (46 % de conversion, ee=22%). Pour l'isomère R il y a une gêne en pseudo-axiale avec l'aromatique. La gêne sur l'isomère R est moins importante que la gêne sur l'isomère S.</p>
 <p>Comme on l'a vu la face avant est trop encombrée donc la seconde oléfine (en vert) vient par la face arrière.</p>		

Formation des cycles à 6 chaînons :



Explication par l'étude des modèles :

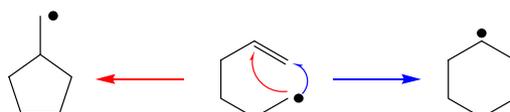
Le substituant en position 6 est en position <i>pseudo</i> équatorial donc pas de gêne.	Le substituant en position 6 est en position <i>pseudo</i> axial donc gêne stérique.

# Etude mécanistique



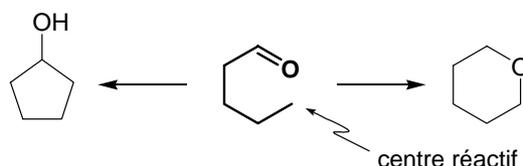
# Règles de Baldwin

Les règles de Baldwin sont des règles empiriques (définies par l'expérience) qui permettent de prédire le type de cyclisation qui aura lieu lors d'une réaction. En effet, dans l'exemple suivant, notre radical peut attaquer la double liaison de deux façons différentes. Dans un cas on obtient alors le cycle à 5 chaînons alors que dans l'autre cas on forme celui à 6 chaînons. Les règles de Baldwin permettent de prédire celui qui sera formé de façon privilégiée.



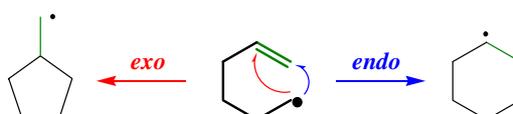
Ici, on prend l'exemple d'une réaction radicalaire, mais il est à noter que les règles restent identiques pour des processus anioniques, par exemple.

Dans notre exemple, on a pris le cas d'un processus qui permet de former un cycle carboné, mais les règles de Baldwin s'appliquent aussi à la formation d'hétérocycles.



Les règles de Baldwin s'appliquent à la formation de cycles de 3 à 7 chaînons.

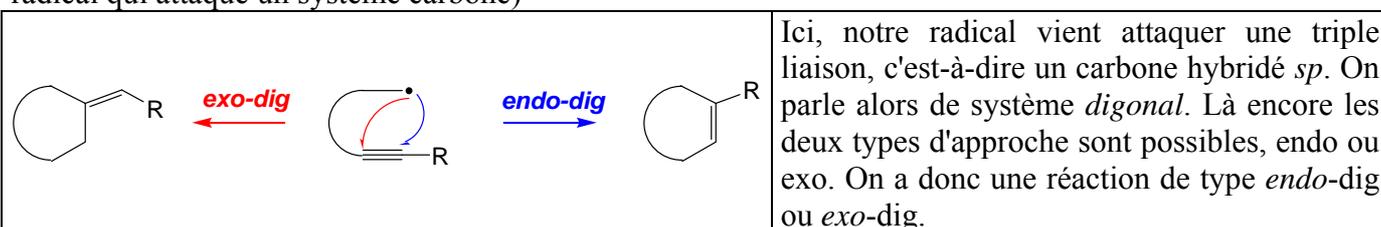
On note deux types de processus, le processus *exo* et le processus *endo*. Ces deux types de processus dépendent du type d'attaque, mais surtout de la position dans laquelle va se retrouver l'insaturation après l'attaque. En effet, si après cyclisation l'insaturation (ou plus exactement l'ex-insaturation) se retrouve *en dehors du cycle* formé on parle de processus *exo*. Si l'insaturation se retrouve *à l'intérieur du cycle*, on parle de processus *endo*.



Il existe une exception à ces règles, en effet il faut que l'atome qui porte la charge négative ou le radical soit un élément de la 2<sup>ème</sup> ligne de la classification périodique des éléments (typiquement Carbone, Oxygène, Azote, etc...). Et cela est une conséquence directe de la longueur des liaisons formées ainsi que de la taille de l'atome. **Les règles suivantes ne sont valables que pour les éléments de la 2<sup>ème</sup> ligne.**



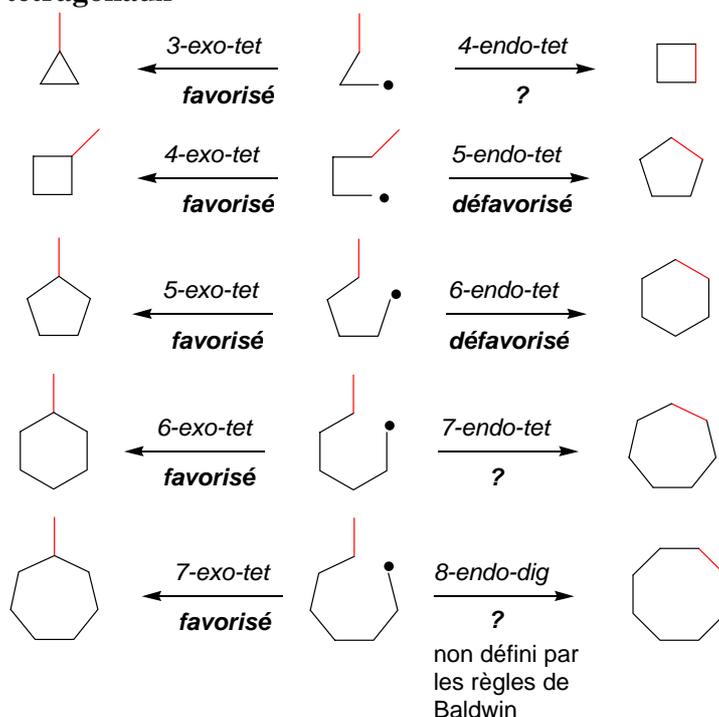
Les cyclisations s'adressent à trois types de systèmes : (pour simplifier on prend l'exemple d'un radical qui attaque un système carboné)



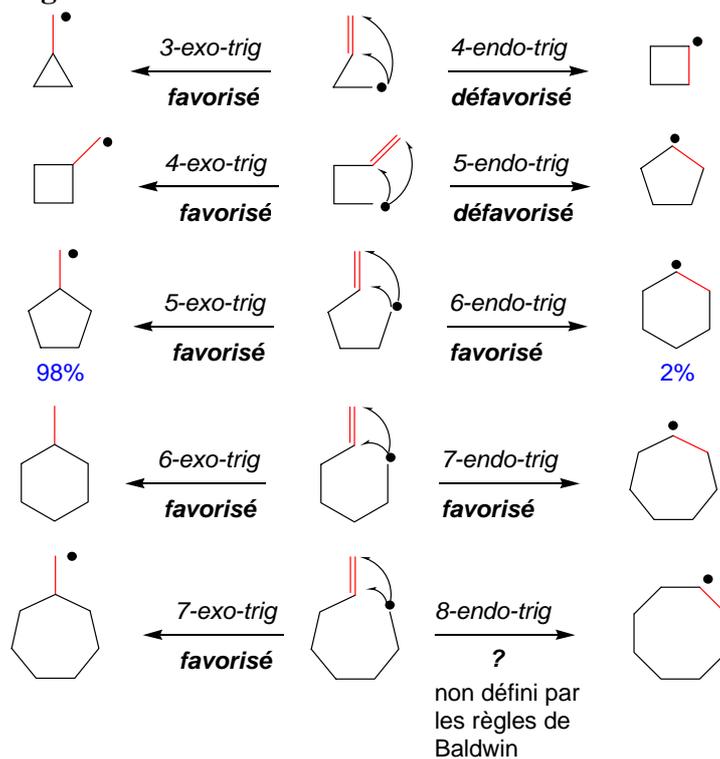
	<p>Ici, notre radical vient attaquer une double liaison c'est-à-dire un carbone hybridé <math>sp^2</math>. On parle alors de système <i>trigonal</i>. Là encore les deux types d'approche sont possibles, endo ou exo. On a donc une réaction de type <i>endo-trig</i> ou <i>exo-trig</i>.</p>
	<p>Ici, notre radical, un carbone hybridé <math>sp^3</math>. On parle alors de système <i>tétragonal</i>. Là encore les deux types d'approche sont possibles, endo ou exo. On a donc une réaction de type <i>endo-tet</i> ou <i>exo-tet</i>.</p>

Enfin, pour en finir avec la théorie, lorsqu'on parle des règles de Baldwin, on parle de processus X-*exo-trig* (par exemple, mais toutes autre combinaison est possible). X représente le nombre d'atomes qui constitue le cycle que l'on veut former. Pour chaque processus, il existe deux possibilités, soit le processus est favorisé (alors on forme le cycle), soit le processus est défavorisé (dans ce cas on forme aussi le cycle, mais c'est beaucoup plus dur, il s'en forme moins, le rendement est moins bon).

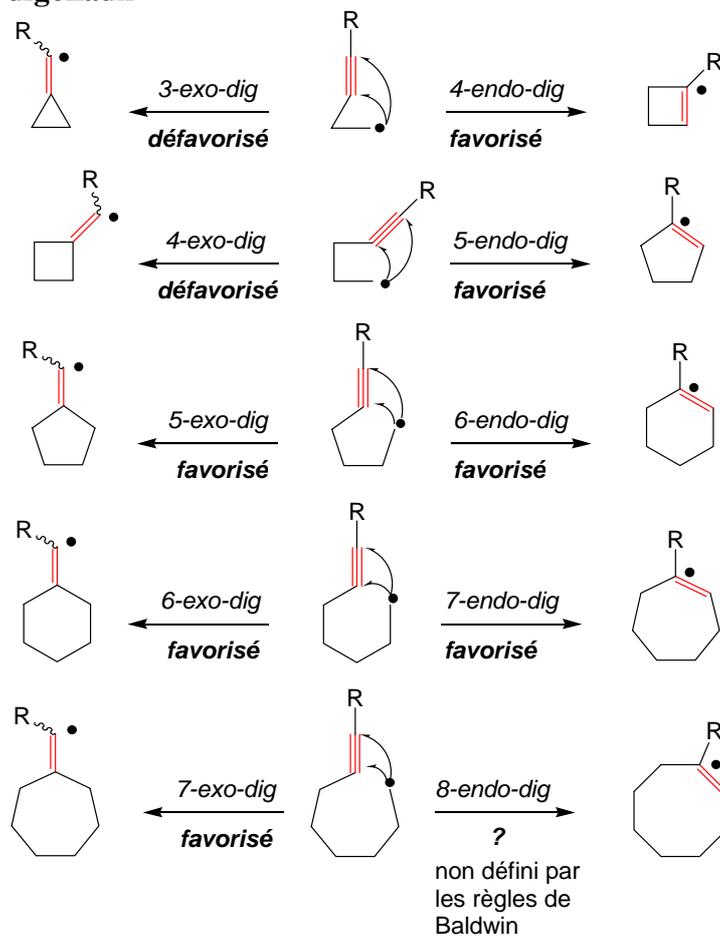
### Règles sur les systèmes tétragonaux



### Règles sur les systèmes trigonaux



### Règles sur les systèmes digonaux





Ces règles sont ici expliquées dans le cas le plus simple. A savoir dans le cas où le cycle n'est composé que d'atomes de carbone. Mais lorsque l'on remplace un des atomes de carbone par un atome d'oxygène, par exemple, l'angle de liaison change. En conséquence, les proportions en produit *exo* et *endo* peuvent varier. On remarque qu'il faut bien prendre en compte la configuration du substrat de départ pour mieux comprendre les proportions en produits *exo* et *endo*.

### Angle d'approche

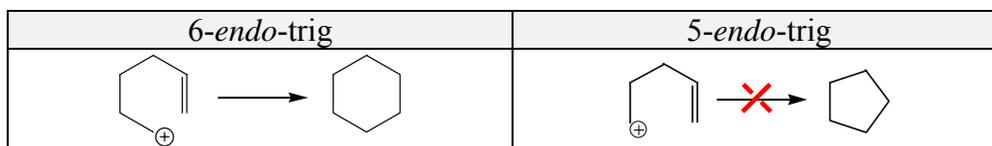
Au cours de la cyclisation, l'atome réactif vient former une liaison selon un certain angle d'attaque. Cet angle dépend du type de cyclisation que l'on veut faire, ainsi l'angle d'une cyclisation X-*exo*-tet est différent de celui d'une X-*exo*-trig et d'une X-*exo*-dig

Système tétragonal	
	<p>Ici on a un angle de <math>180^\circ</math> entre l'espèce entrante (X) et l'espèce partante (Y). On peut assimiler cette réaction à une <math>S_N2</math> intramoléculaire qui donnerait un cycle.</p>
Système trigonal	
	<p>Ici X arrive sur la double liaison, d'un carbonyle ou une insaturation carbonée selon un angle d'approche de <math>109^\circ</math>. On retrouve cet angle de <math>109^\circ</math>. Sur le composé tétraédrique formé.</p>
Système digonal	
	<p>Dans ce cas on a un angle d'approche de <math>120^\circ</math>, ce qui correspond une fois de plus à l'angle que l'on retrouve sur la molécule formée. Ici on a pris le cas d'un nucléophile (X) qui attaque une triple liaison, l'anion formé ensuite (est nucléophile) et vient donc se lier à la partie électrophile (Y) du nucléophile (X) de départ.</p>

### Cas de la cyclisation cationique

Le cas d'une cyclisation cationique est beaucoup plus difficile à aborder et c'est pour cela que nous ne traiterons que le cas de la 6-*endo*-trig et de la 5-*endo*-trig.

En effet, les cyclisations de type 6-*endo*-trig sont largement connues et se font par exemple entre une double liaison d'oléfine et un carbocation, ce qui forme un cycle à 6 chaînons. En revanche, cette même réaction n'est pas possible dans le cas de la formation d'un cycle à 5 chaînons.



### Bibliographie

- Baldwin *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 734-736.
- Baldwin; Thomas; Kruse; Silberman *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3846.
- Baldwin; Lusch *Tetrahedron* **1982**, 38, 2939.

# Ecriture des mécanismes réactionnels

Cette page devrait vous permettre de vous familiariser avec l'écriture des mécanismes réactionnels, comme ceux que vous trouverez dans les pages de chimie organique.

## Flèches de réaction

Les flèches de réaction permettent de montrer comment marche une réaction. Grâce à elles, on comprend comment plusieurs réactifs réagissent entre eux pour donner un produit.

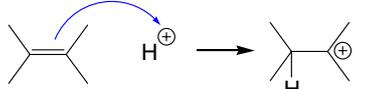
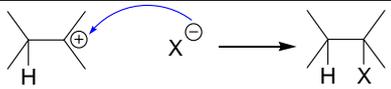
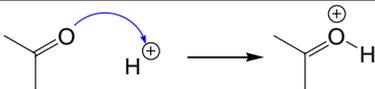
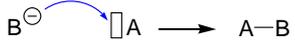
Une flèche de réaction permet de décrire un transfert électronique à savoir la migration d'électrons d'une entité vers une autre.

Il existe deux types de flèches :

	Caractérise la migration de deux électrons (une paire électronique)
	Caractérise la migration d'un et un seul électron. Ces flèches sont utilisées dans les mécanismes radicalaires.

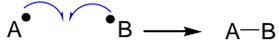
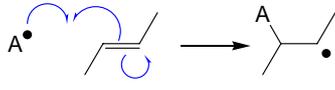
Comme on l'a vu, une flèche de mécanisme traduit un mouvement d'électrons. Elle part d'une espèce qui contient des électrons (une espèce riche en électrons) et va vers une espèce déficitaire en électrons.

Le tableau suivant résume les flèches que l'on a le droit d'écrire et le sens dans lesquelles il faut les écrire :

Mécanisme	Explication
	La flèche part de l'anion A, riche en électrons, pour aller vers le cation B, pauvre en électrons.
	Le proton est pauvre en électrons alors que la double liaison contient des électrons.
	Après l'addition de H <sup>+</sup> sur la double liaison on a formé un carbocation avide en électrons apte à recevoir ceux de X <sup>-</sup> .
	Cette fois le doublet de l'oxygène va permettre de combler le déficit électronique de H <sup>+</sup> .
	A est un acide de Lewis, il contient donc une lacune électronique. Il va donc tenter de la combler. B est un anion et donc contient des électrons. Il va donc combler ce déficit.

De façon générale, on remarque que l'on a toujours une espèce riche en électrons (un nucléophile) qui va venir combler le déficit en électrons d'une autre (un électrophile).

Dans le cas des mécanismes radicalaires la situation est différente. Un radical représente un électron, une flèche de mécanisme représente donc le mouvement d'un seul électron.

Mécanisme	Explication
	Dans ce cas, A et B sont deux radicaux qui vont mettre en commun leur électron célibataire de façon à former une liaison $\sigma$ qui contient deux électrons.
	Dans ce cas, on forme une liaison $\sigma$ à deux électrons par rupture d'une liaison $\pi$ , il reste donc alors 1 électron. Donc à nouveau formation d'un radical.



# Les Solvants en Chimie Organique

Le but de cette page n'est pas d'aborder les effets de solvant sur les diverses réactions en synthèse organique. Nous allons ici définir les solvants, et étudier de plus près leur potentiel en synthèse. On verra pourquoi, pour une réaction donnée, il est préférable d'utiliser un solvant plutôt qu'un autre.

Il existe deux grandes classes de solvants :

- **Les solvants aprotiques.** Dans ces solvants tous les hydrogènes sont liés à des atomes de carbone.
- **Les solvants protiques.** Dont certains atomes d'hydrogène sont liés à un hétéroatome tels que O, N.

A noter que pour ces solvants, il existe deux autres paramètres très importants:

- **La constante diélectrique ( $\epsilon$ ) :** La constante diélectrique indique la capacité d'un solvant à séparer les charges.
- **Le moment dipolaire ( $\mu$ ) :** Le moment dipolaire dépend de la distance qui sépare deux charges.

Les solvants aprotiques sont donc séparés en deux catégories, les solvants aprotiques apolaires ( $\epsilon$  et  $\mu$  sont faibles) et aprotique polaire ( $\epsilon$  et  $\mu$  sont élevés).

## Solvants aprotiques apolaires

Ce sont des solvants incapables de faire des liaisons hydrogène. Ils sont donc peu ionisants et peu solvatants. Les composés R-X qui s'y dissolvent peuvent former des paires d'ions que l'on appelle agrégats  $(R^+, X^-)_n$ . La valeur de n dépend du solvant utilisé.

## Solvants aprotiques polaires

Ce sont en général des solvants très solvatants. On les utilise lorsqu'il s'agit de mettre en réaction des composés organiques peu polaires avec des réactifs polaires ou qui doivent engendrer des nucléophiles anioniques. Ces solvants solvatent peu les anions, mais solvatent très bien les cations.



Les solvants aprotiques polaires sont des solvants appropriés pour des réactions devant libérer un nucléophile anionique.

## Solvants protiques

Ces solvants sont capables de former des liaisons hydrogène ou de protoner les anions. Ils sont très ionisants.



On choisit de préférence un solvant protique lorsqu'il s'agit d'effectuer une addition électrophile sur une oléfine, ou lorsqu'il s'agit de faire une réaction de substitution de type  $S_N1$ .

Les substitutions nucléophiles de type  $S_N2$  impliquant des nucléophiles anioniques sont beaucoup plus lentes dans les solvants protiques que dans les solvants aprotiques.

Le tableau ci-dessous classe les différents solvants en fonction de leur constante diélectrique et de leur moment dipolaire. Le moment dipolaire est exprimé en Debye.

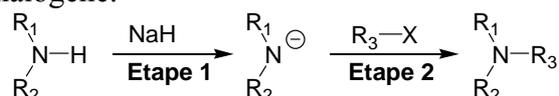
Solvants aprotiques			Solvants protiques		
Solvants aprotiques apolaires			Solvants	$\epsilon$	$\mu$
Solvants	$\epsilon$	$\mu$			
n-hexane	1.88	0.00	Acide acétique	6.15	1.68
Cyclohexane	2.02	0.00	Pentan-3-ol	13.0	1.65
1,4-dioxane	2.21	-	Cyclohexanol	15.0	1.86
CCl <sub>4</sub>	2.24	0.00	Propan-2-ol	19.9	1.65
Benzène	2.28	0.00	Ethanol	24.5	1.74
Cl <sub>2</sub> C=CCl <sub>2</sub>	2.30	0.00	Diéthylèneglycol	31.7	2.31
Toluène	2.38	0.43	Méthanol	32.7	1.71
CS <sub>2</sub>	2.64	0.00	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH	37.7	2.28
Cl <sub>2</sub> C=CHCl	3.42	0.81	Eau	78.4	1.80
Et <sub>2</sub> O	4.34	1.30			
CHCl <sub>3</sub>	4.81	1.15			
PhBr	5.40	1.55			
PhCl	5.62	1.54			
CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et	6.02	1.88			
DME	7.20	1.71			
THF	7.58	1.75			
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	8.93	1.55			
Cl <sub>2</sub> CHMe	10.00	1.98			
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	10.36	1.86			
Solvants aprotiques polaires					
Solvants	$\epsilon$	$\mu$			
Pyridine	12.4	2.37			
Butan-2-one	18.5	5.22			
Acétone	20.7	2.86			
Ac <sub>2</sub> O	20.7	2.82			
(Me <sub>2</sub> N) <sub>2</sub> CO	23.5	3.48			
PhCN	25.2	4.05			
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CN	27.2	3.57			
HMPA	29.6	5.55			
PhNO <sub>2</sub>	34.8	4.02			
MeNO <sub>2</sub>	35.9	3.57			
DMF	37.0	3.87			
MeCN	37.5	3.45			
Sulfolane	43.3	4.80			
DMSO	46.7	3.90			
HCONH <sub>2</sub>	111	3.36			
HCONHMe	182.4	3.87			
CH <sub>3</sub> CONHMe	191.3	4.38			

En fonction de ces données il est possible de faire une réaction chimique en choisissant adroitement le solvant :

$A^{\ominus} + B^{\oplus} \longrightarrow A-B$	Ici, un solvant <b>non polaire</b> va permettre que les charges ne soient pas bien séparées, d'où il sera plus facile d'obtenir une liaison A-B dans un solvant non polaire.
$A-B \longrightarrow A^{\ominus} + B^{\oplus}$	Ici, à l'opposé, on veut obtenir une séparation des charges, d'où il sera nécessaire d'avoir un solvant <b>polaire</b> .
$A-B^{\oplus} \longrightarrow A + B^{\oplus}$	Légèrement favorisée dans les solvants <b>polaires</b> .
$A + B^{\oplus} \longrightarrow A-B^{\oplus}$	Légèrement favorisée dans les solvants <b>non polaires</b> .

Prenons un exemple plus concret

On veut procéder à une *N*-alkylation sur une amine secondaire par un dérivé halogéné. Dans un premier temps, par action d'une base forte (ici NaH), on va déprotoner l'azote, puis il y aura alkylation du groupe R provenant du dérivé halogéné.



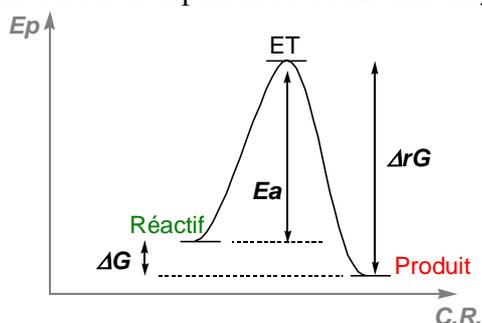
<b>Solvant protique</b>	L'utilisation d'un solvant protique va détruire la base NaH (voir le pKa de NaH et des alcools).
<b>Solvant aprotique apolaire</b>	Un solvant polaire ne permettra pas la séparation des charges or cette séparation est nécessaire dans l'étape 1.
<b>Solvant aprotique polaire</b>	C'est le solvant de choix (typiquement du DMF), en effet il va permettre la séparation des charges et donc la formation aisée de l'anion, mais il permettra aussi de séparer les charges de l'halogénure et donc on aura une bonne étape 2. Suite à quoi la réaction de formation de la liaison N-C est irréversible.



# Mécanismes Réactionnels - Notions de Base

## Diagramme d'énergie

Les diagrammes énergétiques sont très répandus en chimie organique et représentent en général l'évolution d'une réaction depuis les réactifs mis en jeu jusqu'aux produits obtenus.



Pour ces diagrammes, on porte en ordonnée l'énergie potentielle du système, et en abscisse on place une coordonnée réactionnelle notée C.R.

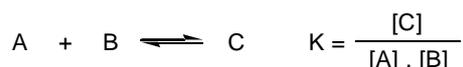
Naturellement, la question que l'on se pose est de savoir ce que l'on entend par coordonnées réactionnelles. C'est en fait une grandeur qui évolue au cours de la réaction. Par exemple, le passage d'un système trigonal à un système tétragonal ( $sp^2 \rightarrow sp^3$ ). Dans ce cas la coordonnée réactionnelle peut être l'angle de liaisons ( $120^\circ \rightarrow 109^\circ 28'$ ) mais ce peut être aussi la longueur de la liaison qui varie. Il est à noter que le diagramme est différent selon que l'on prend l'une ou l'autre de ces coordonnées réactionnelles comme abscisse.



ET : représente l'état de transition, il a une durée de vie qui est nulle. A ne pas confondre avec un intermédiaire réactionnel qui lui existe et a une durée de vie variable.

- Quelques rappels de thermodynamique

$\Delta_r G^\circ$  permet de connaître  $K$ , c'est-à-dire la constante caractéristique des équilibres.  $E_a$  permet de connaître  $k$  qui est liée à la vitesse de la réaction (plus  $E_a$  est grand et plus  $k$  est petit, plus  $E_a$  est petit et plus  $k$  est grand).



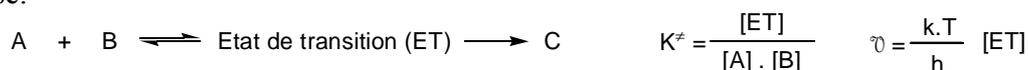
Lorsque  $K$  est très grand ( $10^2$  ou  $10^3$ ) la réaction est totalement déplacé dans le sens de la formation du produit C.

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T \Delta_r S^\circ \quad \Delta_r G^\circ = -RT \ln K$$

$\Delta_r G^\circ$  représente l'énergie libre,  $\Delta_r H^\circ$  représente l'enthalpie, et  $T \Delta_r S^\circ$  représente l'entropie.

Lorsque  $\Delta_r H^\circ < 0$  la réaction est exothermique, et lorsque  $\Delta_r H^\circ > 0$  la réaction est endothermique.

- Théorie de l'état de transition : Dans la théorie de l'état de transition, on suppose qu'une réaction implique la formation d'un complexe activé qui se transforme en produit final à une très grande vitesse.



D'après cela, et sans plus de détail, la vitesse de la réaction peut s'écrire de la façon suivante:

$$v = \frac{k \cdot T}{h} [A][B] e^{-\frac{\Delta_r G^\ddagger}{RT}}$$

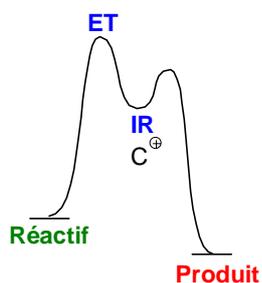
- Comment une réaction peut elle avoir lieu ?
  - *Aspect thermodynamique* : Pour qu'une réaction est lieu spontanément il faut que l'énergie libre du produit formé soit plus basse que celle du produit de départ (c'est-à-dire que  $\Delta G$  doit être négatif). Bien sûr il est possible d'ajouter de l'énergie libre au système de façon à permettre la réaction. La majorité de temps, on ne tient compte que du terme enthalpique pour déterminer l'énergie du système, sauf dans certains cas où l'entropie entre en compte.
    1. L'entropie dans un solide est beaucoup plus faible que celle dans un liquide, elle même plus faible que celle dans un gaz. Donc une réaction entre plusieurs liquides qui va former un ou plusieurs gaz est donc **thermodynamiquement favorisée** car il y a augmentation de l'entropie donc  $T\Delta S^\circ > \Delta H^\circ$  d'où  $\Delta G^\circ$  devient encore plus négatif.
    2. Une réaction de type  $A + B \rightarrow C + D + E$ , c'est-à-dire une réaction qui donne plus de produits qu'il n'y a de réactants, va créer un gain d'entropie et donc on a une réaction **thermodynamiquement favorisée**.
    3. Une molécule acyclique aura plus d'entropie que la même molécule qui serait cyclique, par exemple le *n*-hexane a plus d'entropie que le cyclohexane. En conclusion, les réactions d'ouverture de cycle sont thermodynamiquement favorisées, en revanche les réactions de fermeture de cycle sont **thermodynamiquement défavorisées**.
  - *Aspect cinétique* : Ce n'est pas parce qu'une réaction est thermodynamiquement favorisée, c'est-à-dire que  $\Delta G^\circ$  est négatif, que la réaction va avoir lieu immédiatement.  $\Delta G^\circ$  est une condition nécessaire mais pas suffisante. Pour cela bien souvent il est nécessaire d'abaisser  $E_a$ , c'est-à-dire l'énergie d'activation et dans ce but on utilise un catalyseur permettant ainsi d'augmenter la vitesse de la réaction. Un catalyseur est un composé qui abaisse l'énergie d'activation et que l'on retrouve intact en fin de réaction.

### Postulat de Hammond

Le postulat originel est admis, mais il n'a que très peu d'applications et n'est utilisable que si on fait une extension.

**Enoncé** : Lorsqu'un état de transition (ET) et un intermédiaire voisin ont des énergie voisines, alors l'état de transition ressemble à l'intermédiaire réactionnel.

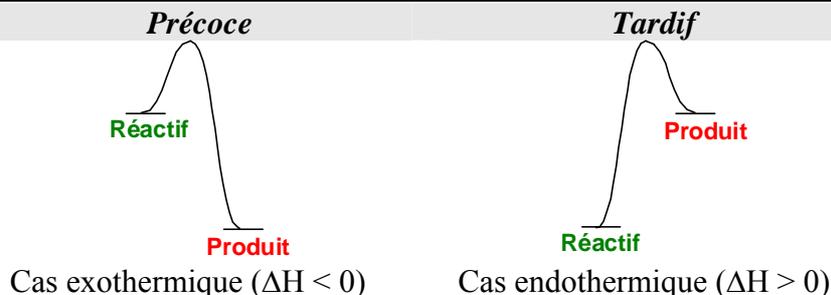
Ainsi le postulat marche bien pour les réactions de type  $S_N1$ .



Ici l'état de transition (ET) et l'intermédiaire réactionnel (IR, ici c'est le carbocation) ont des énergies proches. L'ET ressemble au carbocation, il est plus facile de raisonner sur le carbocation que sur l'état de transition.

Pour simplifier encore plus, on peut non plus raisonner sur un intermédiaire réactionnel, mais directement sur les réactifs ou les produits. Pour cela, on utilise une extension du postulat :

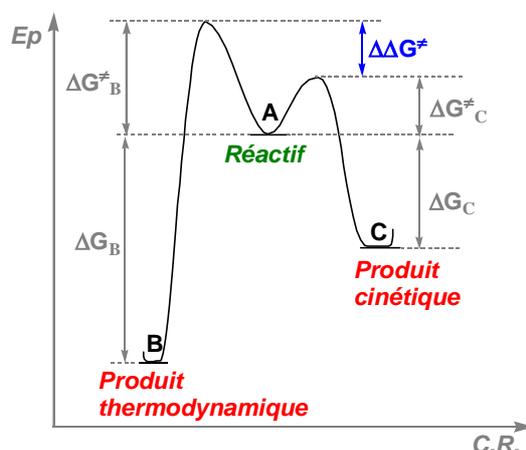
Si on a une réaction exothermique, ça signifie que le réactant est très haut en énergie. Donc l'état de transition ressemble au réactant. On parle d'état de transition précoce.



Ce qui nous intéresse dans une réaction chimique c'est l'étape lente, or une réaction peut être globalement exothermique mais l'étape lente peut être endothermique.

### Contrôle cinétique et contrôle thermodynamique

Lorsque l'on étudie une réaction, il est intéressant de savoir si cette réaction s'effectue selon un contrôle thermodynamique ou cinétique.



Le profil énergétique ci-dessus montre une réaction  $A \rightarrow B$  et  $A \rightarrow C$ . La formation de C est sous contrôle cinétique, c'est la réaction la plus rapide. Cependant, B est le produit thermodynamique, c'est le produit le plus stable, même si son énergie d'activation est la plus élevée. On a donc une **compétition entre la formation rapide de C** (contrôle cinétique), et la **formation d'un produit très stable B** (contrôle thermodynamique).

- Si la **réaction n'est pas équilibrée**  $A \rightarrow C + B$  (avec C le produit cinétique et B le produit thermodynamique) alors comme le produit C est celui qui se forme le plus vite, il se formera plus de produit C et donc on dit que la **réaction est sous contrôle cinétique**.
- Si la **réaction est équilibrée mais qu'on la stoppe avant que l'équilibre soit atteint**, alors à nouveau il se forme plus de produit cinétique que de produit thermodynamique, on est sous **contrôle cinétique**.
- Si la réaction **est équilibrée et que l'on laisse l'équilibre avoir lieu**, alors le produit C est formé le plus vite, mais redonne A qui va former le produit le plus stable, c'est-à-dire B. On aura donc plus de produit B que de produit C. On est donc sous **contrôle thermodynamique**.

Dans la plupart des réactions le produit cinétique et le produit thermodynamique ne font qu'un, ce qui résout de nombreux problèmes.



# Mécanismes Réactionnels – Effets Isotopiques

Le but des effets isotopiques est d'examiner la vitesse d'une réaction sur une molécule et son isotopomère (c'est-à-dire la même molécule, dans laquelle un atome a été remplacé par son isotope). On regarde alors sur laquelle des deux molécules la réaction va le plus vite.



Le fait de remplacer un atome par l'un de ses isotopes n'a aucun effet sur la réactivité de la molécule, par contre il en a un sur la vitesse de la réaction.

## Effets isotopiques primaires

On observe un effet isotopique primaire lorsque la rupture de la liaison C-H se crée au cours de l'étape cinétiquement déterminante. Pour un effet isotopique primaire on a  $\frac{k_H}{k_D} \gg 1$ . En règle générale, le rapport peut varier entre 2 et 7.



La liaison C-H se rompt plus facilement que la liaison C-D.

- Origine de l'effet :

L'énergie s'écrit selon la relation suivante :  $E_z = \frac{1}{2} h\nu$ . Si on casse une liaison C-H sans en former d'autre,

l'effet isotopique est maximal. On a alors :  $\frac{k_H}{k_D} = \exp\left(\frac{-E_z(D) - E_z(H)}{RT}\right) \approx 18$ . Si une autre liaison C-H

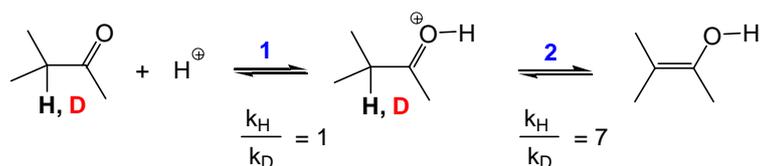
se forme et que le processus est synchrone alors on a :  $\frac{k_H}{k_D} \longrightarrow 1$ .

La position de l'état de transition est déterminante sur l'effet isotopique. L'effet est maximal lorsque l'état de transition est symétrique. En revanche, il diminue lorsque l'état de transition est précoce ou tardif.



Dans un effet isotopique primaire, c'est la liaison concernant l'atome substitué par l'isotope qui est rompue lors de l'étape cinétiquement déterminante.

- Application



Un effet isotopique nul ne veut pas dire  $\frac{k_H}{k_D} = 0$

Dans la première étape, l'effet isotopique est nul, en revanche on constate un effet pour la seconde étape. C'est donc l'étape cinétiquement déterminante.



Notons que pour une réaction en plusieurs étapes, les étapes qui viennent après l'étape cinétiquement déterminante ne conditionnent pas la vitesse de la réaction. En revanche, elles peuvent conditionner la stéréochimie, la régiosélectivité etc...

### Effets isotopiques secondaires

Les effets isotopiques secondaires sont de deux sortes, on note l'effets  $\alpha$  et l'effet  $\beta$ , tous deux dépendent de la position du substituant isotopique par rapport au site de la réaction.

- Effet isotopique  $\alpha$

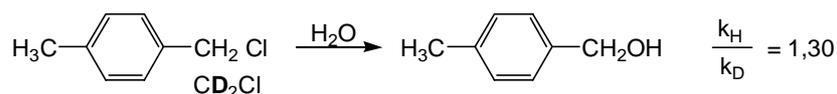
Il se manifeste lors de la substitution en  $\alpha$  du centre actif. Cet effet caractérise le changement d'hybridation.

$$\frac{k_H}{k_D} < 1 \quad sp^2 \rightarrow sp^3$$

$$\frac{k_H}{k_D} > 1 \quad sp^3 \rightarrow sp^2$$

Il est à noter que la liaison C-H est plus longue que la liaison C-D et que H est plus volumineux que D.

L'exemple ci-dessous illustre l'effet isotopique  $\alpha$ . Cette réaction permet, par exemple, de connaître le type de substitution ( $S_N1$  ou  $S_N2$ ) pour une réaction.

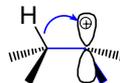


Dans cette réaction, le centre réactif change d'hybridation et passe d'un carbone hybridé  $sp^2$  à un carbone hybridé  $sp^3$ . On a donc une réaction de type  $S_N1$ .

- Effet isotopique  $\beta$

Il ne donne une information que si sur le site où se fait la réaction il se forme un carbocation stabilisé par hyperconjugaison. La liaison C-H s'hyperconjugue mieux que la liaison C-D.

- Effet des substituants : Un substituant électroattracteur diminue l'énergie de la liaison C-H (respectivement C-D), diminue l'hyperconjugaison, et donc l'effet isotopique secondaire est aussi diminué.
- Effet de la conformation : Pour avoir hyperconjugaison et donc un effet isotopique, il faut que la liaison C-H (C-D) soit parallèle à l'orbitale du carbocation.



# Index des noms d'auteurs

## A

Arbuzov, Réaction de .....	126
Arndt-Eistert, Réaction de .....	99
aza Claisen, Réarrangement d' .....	198
Aza Cope, Réarrangement d' .....	199

## B

Baeyer Villiger, Oxydation de .....	85
Baldwin, Règles de .....	275
Barton, Méthode de .....	216
Barton, Réduction de .....	141, 214
Baylis-Hillman, Réaction de .....	81
Beckmann, Transposition de .....	81
Berkofler, Réaction de .....	145
Birch, Réduction de .....	50
Brook, Réarrangement de .....	150
Bunte, Sels de .....	136

## C

Cadiot – Chodkiewicz, Réaction de .....	41
Cahn-Ingold-Prelog, Règles de .....	17
Cannizzaro, Réaction de .....	87
Carroll, Réarrangement de .....	200
Chugaev, Réaction de .....	141
Claisen, Condensation de .....	101
Claisen, Réarrangement de .....	71, 197
Collins, Oxydations .....	68
Conia, Réaction de .....	248
Cope, Réarrangement de .....	199
Corey, Oxazaborolidines de .....	158
Corey, Oxydation de .....	138
Corey-Fuchs, Réaction de .....	126
Crabtree, Catalyseur de .....	183
Cram, Modèle de .....	78
Curtius, Réarrangement de .....	115

## D

Dakin-West, Réaction de .....	121
Darzens, Réaction de .....	84
Dess-Martin, Oxydation de .....	73, 169
Dieckmann, Condensation de .....	101
Diels-Alder, Réaction de .....	185

## E

Edman, Dégradation de .....	122
Eschenmoser, Sel de .....	87
Evans, Méthodologie d' .....	203

## F

Favorsky, Transposition de .....	89
Felkin-Ahn, Modèle de .....	78
Finkbeiner - Cooper, Réaction de .....	239
Fisher, Représentation de .....	18
Friedel et Crafts, Alkylolation de .....	47
Furukawa, Préparation de .....	37

## G

Gabriel, Synthèse de .....	114, 121
Grignard, Réactif de .....	62
Grubbs, Catalyseur de .....	38

## H

Hammond, Postulat de .....	286
Haworth, Représentation de .....	105
Heck, Couplage de .....	254
Hell-Volhardt-Zelinski, Réaction de .....	100
Hoffmann, Réarrangement de .....	115
Hofmann, Élimination de .....	112
Holleman, Règle de .....	48
Horner-Wadsworth-Emmons, Réaction de .....	130
Hückel, Règle de .....	45
Hudvlick, Réaction de .....	145
Hunig, Base de .....	204

## I

Ireland, Variante de .....	201
----------------------------	-----

## J

Johnson, Méthode de .....	197
Jones, Oxydation .....	68

## K

Karash, Effet .....	37
Kékulé, Notation de .....	45
Kilieni-Fisher, Réaction de .....	108
Knoevenagel, Réaction de .....	101
Kolbe, Réaction de .....	51
Krapchou, Décarboxylation de .....	98
Kulinkovich, Réaction de .....	241

## L

Lawesson, Réactif de .....	142
Lemieux – Von Rudloff, Oxydation de .....	173
Lindlar, Catalyseur de .....	42

## M

Mac Murry, Réaction de .....	240
Mannich, Base de .....	87
Mannich, Réaction de .....	87
Markovnikov, Règle de .....	37, 42, 43
Meer Wein, Transposition de .....	34
Michael, Addition de .....	86
Mildland, Réduction de .....	158
Mimoun, Réactif de .....	100
Mitsunobu, Protection de .....	229
Mitsunobu, Réaction de .....	127
Mukaiyama, Réaction de .....	126

**N**

Newman, Projection de.....	19
Nicholas, Réaction de.....	249
Norrish I, Réaction de.....	221
Norrish II, Réaction de.....	222

**O**

Oppenauer, Oxydation de.....	170
Oxy Cope, Réarrangement d'.....	199

**P**

Pauson - Khand, Réaction de.....	250
Payne, Réarrangement de.....	171
Pétasis, Réaction de.....	243
Peterson, Elimination de.....	147
Pfizzner-Moffat, Oxydation de.....	138
Pummerer, Réarrangement de.....	138

**R**

Réformatski, Réaction de.....	80
Reimer-Teiman, Réaction de.....	51
Ritter, Méthode de.....	115
Robinson, Annélation de.....	86
Rosemund, Méthode de.....	97
Ruff, Dégradation de.....	107

**S**

Sandmeyer, Réaction de.....	113
Schiff, Base de.....	79
Schlenk, Equilibre de.....	62
Schlosser, Méthode de.....	128
Schmidt, Réarrangement de.....	116
Schotten - Baumann, Réaction de.....	112
Schwartz, Réactif de.....	233
Seyfert-Gilbert, Réactif de.....	129
Shapiro, Réaction de.....	82
Sharpless, Epoxydation de.....	72
Sonogashira, Couplage de.....	255
Stille, Couplage de.....	163, 257
Still-Gennari, Variante de.....	130

Stobbe, Réaction de.....	102
Strecker, Réaction de.....	80, 120
Suzuki, Couplage de.....	160, 256
Swern, Oxydation de.....	137

**T**

Tebbe, Réactif de.....	242
Thorpe-Ingold, Effet.....	219
Transestérification, réaction de.....	94
Tsuji-Trost, Substitution allylique de.....	253

**U**

Umpolung, Réaction de.....	139
----------------------------	-----

**V**

Vilsmeier Haack, Réaction de.....	71
Vilsmeier, Réaction de.....	126
Vollhardt, Réaction de.....	247

**W**

Wacker, Oxydation de.....	258
Wacker, Procédé.....	174
Wadsworth-Emmons, Cyclopropanation de.....	130
Walden, Inversion de.....	54
Weinreb, Amide de.....	96
Wender, Réaction de.....	225
Wheeland, Complexe de.....	47
Whol, Dégradation de.....	107
Wilkinson, Catalyseur de.....	182
Williamson, Synthèse de.....	71
Wittig, Oléfination de.....	80
Wittig, Réaction de.....	128
Wolf Kishner, Réaction de.....	80
Wolff, Réarrangement de.....	99
Würtz, Synthèse de.....	62

**Z**

Zaitsev, Règle de.....	112
Zimmermann-Traxler, Modèle de.....	206